

ARTÍCULO ORIGINAL

Algunas consideraciones sobre la anestesia inhalatoria en el siglo XXI Some remarks on inhalatory anaesthesia in the XXI century

Fernando Gilsanz*, Emilia Guasch**, Ricardo Navarro-Suay***, Nicolás Brogly****
fernando.gilsanz@uam.es (Coord.)

RESUMEN

Los componentes de la anestesia general, los conceptos de MAC, los mecanismos de acción de los anestésicos inhalatorios y las interacciones opioides-anestésicos inhalatorios son las bases de la anestesia moderna. En los últimos años se han estudiado la posible implicación de los anestésicos inhalatorios en la disfunción cognitiva y el delirio en el postoperatorio. La sedación de los enfermos en las unidades de cuidados intensivos con isoflurano y sevoflurano es una nueva indicación del uso de estos fármacos. La sostenibilidad en anestesia y el cambio climático han planteado desafíos para el óxido nitroso y el desflurano.

PALABRAS CLAVE: Anestésicos inhalatorios, disfunción cognitiva postoperatorio, sedación en la unidad de cuidados intensivos, sostenibilidad

ABSTRACT

The components of general anaesthesia, the definition of MAC, the mechanisms of action of inhalation agents and the interactions of opioids and inhalation agents are the basis of modern anaesthesia. The implication of inhalation anaesthetics agents in postoperative cognitive dysfunction and postoperative delirium have been items of research recently. The use of sevoflurane and isoflurane to sedate patients in the intensive care unit has increased in this century. Sustainability in anaesthesia is a new challenge for the use of nitrous oxide and desflurane.

KEYWORDS: Inhalatory agents, postoperative cognitive dysfunction, sedation in intensive care unit, sustainability

* Académico de Número de la Sección de Medicina de la Real Academia de Doctores de España. Catedrático Emérito Anestesia-Reanimación. Universidad Autónoma de Madrid. Académico de Número de la Real Academia Nacional Medicina de España.

** Servicio de Anestesia, Reanimación y Tratamiento del Dolor. Fundación Jiménez Díaz. Madrid.

*** Teniente coronel. Servicio Anestesia, Reanimación y Tratamiento del Dolor. Hospital Central de la Defensa Gómez Ulla. Madrid.

**** Médico Adjunto. Servicio Anestesia, Reanimación y Tratamiento del Dolor. Hospital Universitario la Paz/Cantoblanco/Carlos III. Madrid.

1. INTRODUCCIÓN. COMPONENTES DE LA ANESTESIA

Las descripciones iniciales, durante el siglo XX, sobre los componentes de la anestesia general se fundamentaban en la teoría unitaria de la anestesia. El mecanismo de acción de los anestésicos generales, teoría unitaria, se pensaba que estaba centrado en su acción disolvente de la bicapa lipídica de las membranas nerviosas. La evolución de este concepto (mecanismo de acción lipídico) a una acción de los anestésicos inhalatorios sobre proteínas y dianas moleculares ha permitido redefinir en los últimos años, los componentes de la anestesia general.

En 1957, Philip Woodbridge, Jefe del Departamento de Anestesia del “*Franklin County Public Hospital*” en Greenfield (Massachusetts), definió cuatro componentes de la anestesia general con fármacos inhalatorios: a) El bloqueo sensorial, b) El bloqueo motor, c) El bloqueo de los reflejos, d) El bloqueo mental. El efecto del bloqueo sensorial (ausencia de toda sensación, anestesia) ocurre cuando aumentamos la dosis de los fármacos anestésicos. La analgesia se incluye en este componente, y acaece con concentraciones más bajas de anestésico inhalatorio. El bloqueo motor suprime el movimiento y origina cierto grado de relajación muscular. El bloqueo de los reflejos se refiere a la prevención de aquellos no deseables del aparato respiratorio, circulatorio y gastrointestinal. El bloqueo mental incluye la hipnosis, la ataraxia y la inconsciencia. Philip Woodbridge consideró componentes esenciales de la anestesia general: el bloqueo mental, el sensorial y el motor. Aunque insistió en que el término anestesia se refería al bloqueo sensorial. Recomendó la palabra “*nothria*” (torpor) como la más adecuada para la depresión combinada sensorial, motora y mental. Finalizaba su artículo, después de analizar como los distintos fármacos inhalatorios afectaban a los distintos componentes y su grado de supresión, concluyendo que previamente a la cirugía, el anesthesiólogo debía decidir qué grado de supresión de cada uno de estos componentes precisamos y qué fármaco es el idóneo (1).

En 1986, Craig Pinsker, Anesthesiólogo de Richmond, concretó que solo es necesaria y suficiente la existencia de tres componentes en la anestesia general: la parálisis, la inconsciencia y la atenuación de la respuesta al estrés quirúrgico. La inconsciencia incluía la hipnosis y la amnesia. Este componente la inconsciencia, (hipnosis y amnesia), venía definido por su efectividad clínica y la ausencia de despertar intra-operatorio (*recall*). La respuesta al estrés incluía las alteraciones de la frecuencia cardiaca y de la presión arterial. Craig Pinsker no consideraba la analgesia un componente necesario o imprescindible de la anestesia general. Afirmaba que un sujeto inconsciente no tiene dolor (2).

En 1987, Cedric Prys-Roberts, Profesor en el Departamento de Anestesia Sir Humphry Davy de la Universidad de Bristol, enunció comentarios interesantes respecto a los

componentes de la anestesia general. Al ser la pérdida de la consciencia un estado binario, se está consciente o inconsciente, no se podría medir la profundidad anestésica. Cedric Prys-Roberts no consideraba la relajación muscular un componente de la anestesia, solo era necesaria para facilitar el procedimiento quirúrgico y la intubación endotraqueal. La analgesia, la relajación muscular y la abolición de la respuesta del sistema nervioso autónomo, se podían conseguir con fármacos con acciones específicas. La supresión de la percepción sensitiva era la única característica que deben tener todos los fármacos anestésicos. Según, Prys-Roberts la anestesia es un estado que debe asegurar la supresión de las respuestas sensitivas somáticas y viscerales al estímulo quirúrgico. La profundidad anestésica se podía definir por la abolición de las respuestas clínicas al estímulo quirúrgico. La respuesta autonómica se manifestaba con alteraciones en la respiración, la hemodinámica, la sudoración, y con modificaciones hormonales. La supresión de estas respuestas es una propiedad de la anestesia general (3).

En los años iniciales del siglo XXI, los componentes identificados de la anestesia general son: la amnesia, la hipnosis, la analgesia, la inmovilidad, y el bloqueo de la respuesta del sistema nervioso al estímulo quirúrgico. La inclusión del componente analgesia, sigue siendo motivo de discusión. La *“International Association for the Study of Pain (IASP) define el dolor: “An unpleasant sensory and emotional experience associated with, or resembling that associated with, actual or potential tissue damage”*. Según, esta definición un enfermo sometido a una anestesia general no cumple estos requisitos. La respuesta a un estímulo nocivo en un enfermo anestesiado puede ser el movimiento, la hipertensión arterial, la taquicardia etc., pero el sujeto no tendrá una experiencia desagradable emocional o sensorial. Lo correcto es utilizar el término efecto anti-nociceptivo y no el de analgesia. El concepto de anestesia multimodal implica que utilizando distintos fármacos con acciones centrales o periféricas conseguimos una anestesia personalizada, y permite introducir la relajación neuromuscular con fármacos que actúan en la unión neuromuscular, como un componente de la anestesia. En contraposición con la doctrina unitaria, hoy sabemos que los distintos componentes de la anestesia general tienen diferentes mecanismos de acción (4, 5).

Las investigaciones que señalaron que la ED50 (dosis efectiva en el 50% de la población) que abolía el movimiento en respuesta a un estímulo quirúrgico, era diferente a la ED50 del efecto hipnótico, sugirieron que los mecanismos de acción de los fármacos inhalatorios sobre los distintos componentes de la anestesia general eran diferentes. Asimismo, las interacciones sinérgicas, antagónicas o sumatorias de los fármacos también son una evidencia que los componentes de la anestesia general tienen diferentes mecanismos de acción (6).

2. ESTRUCTURA QUÍMICA DE LOS FÁRMACOS INHALATORIOS

La mayoría de los anestésicos inhalatorios (excepto el óxido nitroso, el halotano y el xenón) son éteres halogenados. Un éter es una molécula orgánica con un grupo éter en su estructura (un átomo de oxígeno unido a dos grupos alkilo). Los éteres halogenados tienen átomos de flúor, bromo, cloro, yodo. Los halógenos son miembros del grupo VII de la tabla periódica de elementos. El flúor es el más ligero y electronegativo, reduce el peso molecular y estabiliza los éteres. También, aumenta la presión de vapor del líquido, su volatilidad. Se vaporizan más fácilmente. La halogenación disminuye la inflamabilidad. Los anestésicos generales antiguos, dietil éter, éteres no halogenados eran inflamables. No todos los éteres halogenados tienen propiedades anestésicas.

Los anestésicos inhalatorios modernos son metil-etil-eteres halogenados con flúor. La halogenación con flúor se relaciona con la potencia y la inflamabilidad (7).

3. CONCEPTO DE MAC

La MAC es la concentración alveolar de un anestésico inhalatorio, a nivel del mar (1 atmósfera) y con una FiO₂ (fracción inspirada de oxígeno) del 100%, que abole el movimiento en el 50% de los sujetos, ante un estímulo quirúrgico (incisión de la piel, de 1 cm de profundidad por 1 cm de anchura) en la zona ventral de la extremidad inferior. La MAC es inversamente proporcional a la potencia del anestésico. Un fármaco anestésico con una MAC elevada, significa que tiene una potencia y un coeficiente de partición aceite:sangre bajo. La MAC es una ED₅₀ (dosis efectiva en el 50% de los sujetos). La MAC es una medida indirecta del efecto del anestésico en el cerebro. La concentración espirada de anestésico se mide con espectrometría de infrarrojos y se considera la concentración alveolar. Cuando han transcurrido tres-cinco constantes de tiempo, estado estacionario, la concentración espirada (alveolar) es la misma que la cerebral.

Si anestesiarnos con dos inhalatorios, las MAC son sumatorias. Así, en una anestesia general con 0,5 MAC de sevoflurano y desflurano, la MAC total es uno.

La MAC es un parámetro dinámico, disminuye con: la edad, la hipotermia, la hiponatremia, el hipotiroidismo, la hipotensión arterial, la hipoxia, la acidosis metabólica, la ingestión alcohólica aguda, los opioides, los alfa-dos agonistas, el consumo crónico de anfetaminas; el litio y el embarazo. La MAC aumenta con: tener menor edad, la hipertermia, la hipernatremia, el hipertiroidismo, el alcoholismo crónico, el consumo crónico de opioides, el consumo agudo de cocaína y anfetaminas, la administración de catecolaminas y fármacos

simpaticomiméticos. La MAC no se modifica con: la duración de la cirugía, el sexo, la anemia, los valores de Mg y K, la hipertensión arterial, la alcalosis.

La MAC-despertar (*awake*) de un anestésico inhalatorio es la concentración espirada que abole la respuesta correcta a órdenes verbales en el 50% de los sujetos. La MAC BAR es la concentración de anestésico que abole la respuesta del sistema nervioso autónomo (aumento de la frecuencia cardiaca y presión arterial) en el 50% de los sujetos a un estímulo quirúrgico (7).

La concentración espirada de anestésico inhalatorio se mide con: espectroscopia de absorción con infrarrojos, espectrometría de masas, cromatografía gaseosa, efecto piezoeléctrico con cristales de cuarzo, espectroscopia Raman, espectroscopia fotoacústica, conductividad térmica (reflectómetros, catarómetros).

La tecnología más empleada es la espectroscopia de infrarrojos que se fundamenta en la ley Beer-Lambert (la absorción de radiación aumenta con el incremento de la concentración y la intensidad de la luz transmitida, y disminuye exponencialmente con el aumento de la distancia que debe atravesar). También en la facultad que tienen las moléculas diferentes (óxido nítrico, dióxido de carbono) en absorber la radiación infrarroja de una determinada longitud de onda y convertir la energía en vibración. Esta tecnología se basa en: la absorción de luz infrarroja de una determinada longitud de onda por un fármaco inhalatorio es proporcional a la concentración de vapor lo cual permite su medición. Los inhalatorios absorben luz infrarroja entre 8 – 13 μm (8).

4. ALGUNOS CONCEPTOS DE ANESTESIA GENERAL INHALATORIA

Una de las características de un anestésico inhalatorio ideal es tener un coeficiente de partición sangre/ gas bajo y un aceite/ gas elevado.

La concentración alveolar de un fármaco inhalatorio aumenta: administrando una fracción inspirada del mismo mayor (F_i), aumentando la ventilación alveolar, y si la capacidad residual funcional es más pequeña.

El coeficiente de partición sangre/gas mide la solubilidad en sangre del anestésico inhalatorio. Es la relación entre el anestésico en la sangre y en el gas cuando las dos fases tienen el mismo volumen y están en equilibrio a 37°C. Se relaciona directamente con la rapidez con que se alcanza el equilibrio la fracción inspiratoria y la alveolar, es el determinante fundamental en la duración de la inducción y la educación anestésica. Otros factores que intervienen en la rapidez de la inducción son: el volumen minuto, la capacidad residual funcional, el gasto cardiaco, la concentración inspirada, la existencia de shunt

pulmonar, el efecto concentración y el efecto segundo gas. El coeficiente de partición aceite: gas mide la solubilidad lipídica. Es un indicador de la potencia del fármaco inhalatorio, y está inversamente relacionado con la MAC (concentración mínima alveolar).

La captación pulmonar del inhalatorio depende del: coeficiente de partición sangre: gas, efecto del segundo gas, efecto concentración, y el gasto cardiaco.

Durante el mantenimiento de la anestesia, los anestésicos generales (halotano, isoflurano, enflurano, sevoflurano, desflurano) se administran con una mezcla de oxígeno/aire, u oxígeno/óxido nitroso. Debido al elevado costo de los fármacos y para evitar la contaminación atmosférica, usamos circuitos cerrados circulares en el mantenimiento de la anestesia general. El objetivo es mantener una concentración idónea y constante de anestésico en el compartimento ricamente vascularizado. El consumo metabólico de oxígeno durante la anestesia es constante, se estima en ml/minuto como 3,5 veces el peso del paciente. Es obligatorio medir la fracción inspirada de oxígeno y la concentración al final de la espiración del anestésico, en el circuito anestésico. Las modernas estaciones de trabajo comercializadas disponen de un sistema “*end tidal control*”, que automáticamente ajustan la concentración de anestésico que se precisa. El anestesiólogo ajusta la concentración de oxígeno “*end tidal*” optima, el flujo de gas fresco mínimo que va a utilizar, y la concentración “*end tidal*” de anestésico. El sistema aplica un algoritmo que automáticamente ajusta el flujo de gas fresco y la concentración de anestésico, para asegurar que la captación de oxígeno y de anestésico se mantiene al nivel adecuado y seguro. La concentración “*end tidal*” de anestésico que previene un despertar intra-operatorio es 0,6-0,7 MAC. El monitor “*Bispectral Index*” (BIS) es útil para evitar el despertar intraoperatorio o apercepción (9-12).

5. INTERACCIONES OPIOIDES-INHALATORIOS

Las interacciones de los fármacos opioides con los anestésicos inhalatorios (halotano, isoflurano y sevoflurano) han sido analizadas en los últimos años. En los seres humanos la morfina no modifica los valores de la MAC *awake* (hipnosis) de los inhalatorios. El estudio de la interacción fentanilo-isoflurano y remifentanilo-sevoflurano en los seres humanos, con la metodología de análisis de superficie, evidenció una interacción supraaditiva.

Los opioides disminuyen los valores de la MAC (inmovilización) en los seres humanos. Con dosis elevadas de opioides se observa un efecto techo en esta reducción de la MAC. En animales de experimentación, los resultados son similares a los observados en humanos. Los opioides reducen los valores de la MAC de los anestésicos inhalatorios. La naturaleza de esta interacción, remifentanilo-sevoflurano, con análisis de superficie, evidencia una interacción supraaditiva. El efecto techo, significa que la interacción supraaditiva solo

ocurre con dosis bajas de opioides. En animales de experimentación, la naturaleza de la interacción morfina-halotano, en la MAC (inmovilización) con metodología de isoblograma, depende de la potencia de los fármacos. Con dosis de morfina elevadas y baja concentraciones de halotano la interacción es supraaditiva. Por el contrario, con dosis bajas de morfina y altas concentraciones de halotano la interacción es infraaditiva.

Los estudios que analizan las interacciones opioides y la MAC-BAR (hemodinámica), sufentanilo-MAC-BAR sevoflurano, demuestran en ratas que el sufentanilo a dosis bajas antagoniza los efectos de supresión del sevoflurano en la respuesta hemodinámica del clampaje de la cola del animal. La investigación de la naturaleza de esta interacción MAC-BAR en ratas, morfina-halotano con metodología de isoblograma, la supresión del aumento de la frecuencia cardíaca del animal en respuesta al clampaje de la cola es infraaditivo. En los seres humanos la interacción remifentanilo-sevoflurano en la respuesta hemodinámica de la laringoscopia es supraaditiva, con un análisis de superficie. La sinergia es mayor para prevenir la hipertensión arterial que la sinergia para que ocurra hipotensión arterial.

En resumen, la complejidad de la interacción de los opioides con los inhalatorios está condicionada por la actividad hipnótica-sedante, además de la antinociceptiva, de los opioides. Asimismo, en ratas, la ED50 de fentanilo que bloquea el reflejo de enderezamiento (*righting reflex*), hipnosis, es 2,4 veces mayor que la ED50 del bloqueo del clampaje de la cola (inmovilidad). Mientras que la ED50 de la morfina que bloquea el reflejo de enderezamiento es 7,8 veces mayor que la ED50 que bloquea el clampaje de la cola. De ello se deduce que los opioides pueden disminuir los requerimientos anestésicos para la hipnosis y la inmovilidad de manera diferente. Las interacciones de los opioides con los fármacos inhalatorios en los animales de experimentación no siempre coinciden con los humanos. El efecto techo que se observa en la interacción opioide-inhalatorio, con altas dosis de opioides, puede reflejar una interacción infraaditiva. Todos estos resultados, según Igor Kissin confirman el paradigma: *“general anesthesia consists of producing both loss of consciousness and the inhibition of noxious stimuli reaching the brain and causing arousal”*.

El estudio de las interacciones de los fármacos alfa dos agonistas adrenérgicos con los anestésicos inhalatorios (halotano, isoflurano, sevoflurano) es más complicado. La premedicación con clonidina o dexmedetomidina disminuye la MAC y la MAC awake del halotano, sevoflurano e isoflurano, dosis dependiente en animales y humanos.

El análisis de las interacciones de los bloqueantes de los canales de sodio (lidocaína) y los valores de la MAC de los inhalatorios (halotano, isoflurano y sevoflurano) es complejo. La lidocaína disminuye los valores de la MAC de una manera dosis dependiente, en animales y humanos. Pero se necesitan dosis muy elevadas de lidocaína (12-13).

6. MECANISMOS DE ACCIÓN DE LOS FÁRMACOS INHALATORIOS

Desde mediados de los años 1800, cuando Ernst Von Bibra enunció su teoría sobre la acción del éter (*Theory on the action of ether*): “*the activity of brain cells by dissolving within the fatty component of the cell membrane*”, hasta la actualidad, con la implicación de múltiples receptores, ha existido un gran interés en dilucidar el mecanismo de acción de los anestésicos inhalatorios.

Meyer y Overton (1899) demostraron la correlación entre la potencia anestésica y la solubilidad lipídica. Estudiaron el coeficiente de partición aceite/gas en relación con la MAC (concentración mínima alveolar). Esta correlación apoyaba la hipótesis de Ernst Von Bibra. Posteriormente Miller KW et al, en 1973, propuso la “*Critical Volume Hypothesis*”. La acumulación de fármaco anestésico, en un determinado volumen, de la bicapa lipídica de la membrana neuronal, origina una distorsión y disrupción de los canales de la membrana celular. En contraposición a la teoría o hipótesis lipídica, sabemos que los estéreoisómeros de los fármacos anestésicos tienen diferentes potencias, aunque tengan los mismos coeficientes de solubilidad. Lo que sugiere que no es la presencia del anestésico en la bicapa lipídica la que determina el mecanismo de acción, sino la acción de los inhalatorios sobre dianas, receptores, en la bicapa. Algunos fármacos muy liposolubles que presumiblemente tendrían efectos anestésicos tienen efectos excitatorios (14).

El complejo mecanismo de acción de los fármacos inhalatorios en el sistema nervioso central se estudia en la actualidad a nivel macroscópico, microscópico y molecular.

El cambio del paradigma de la teoría lipídica a la proteica, la más aceptada en la actualidad fue la publicación en 1984, de Nicholas Franks y William Lieb investigadores del “*Imperial College*” en Londres, en la revista *Nature* “*Do General Anaesthetics Act by Competitive Binding to Specific Receptors*”. Este artículo supuso el inicio de la investigación de receptores específicos en los mecanismos de acción de los anestésicos. Estos autores correlacionaron la potencia anestésica con la capacidad del anestésico en deprimir la respuesta de una proteína, la luciferasa, a su antagonista la luciferina. Lo que indicaba que los anestésicos se unen a receptores específicos en la luciferasa (15).

La acción de estos fármacos sobre la médula espinal explica la inmovilidad que originan ante un estímulo doloroso. Las investigaciones de Rampil IJ et al y de Antognini J.F. et al. en 1993, evidenciaron las acciones de los distintos componentes de la anestesia general en el encéfalo y la médula espinal. Rampil IJ et al, estudio en ratas descerebradas la capacidad del isoflurano en suprimir la respuesta motora en respuesta a un estímulo quirúrgico. Antognini J.F. y Schwartz K., en cabras, perfundieron y anestesiaron el cerebro y la cabeza, y excluyeron la medula espinal y el resto del organismo del animal. Evidenciaron que la

anestesia selectiva del cerebro requería una concentración de isoflurano 2,5 veces más elevada. Este experimento demostró que la inmovilidad en respuesta a un estímulo quirúrgico implica los efectos anestésicos sobre la medula espinal. Los autores finalizan el artículo afirmando: *“Different end points (unconsciousness versus movement during anesthesia) may be associated with different sites of anesthetic action”* (16, 17).

Los receptores implicados en el mecanismo de acción de los fármacos inhalatorios son principalmente: los canales iónicos controlados por ligando o ionotrópicos (GABA), NMDA, y los canales iónicos voltaje dependiente. Los receptores GABA A, glicina, y nicotínicos de acetilcolina son todos ellos receptores *Cys-loop*. La base de la anestesia es la estimulación o potenciación de las vías inhibitorias y la supresión de las excitatorias en el sistema nervioso central (18).

6.1. Receptores GABA

El GABA es el más importante neurotransmisor inhibitorio en el sistema nervioso central. Después de su liberación presináptica se une a los receptores GABA A y GABA B. Los receptores GABA B son del tipo proteína G acoplada. El fármaco baclofén es agonista del receptor GABA B.

La estructura del receptor ácido gamma-aminobutírico A (GABA_AR), receptor ionotrópico, controlado por ligandos tipo *Cys-loop*, tiene cinco subunidades situadas alrededor de un poro anión central conductor. El *Cys-loop* es una cadena amino-ácida que se proyecta fuera de la membrana celular, y que son sitios de unión. En el sistema nervioso central los canales iónicos controlados por ligando tienen efectos excitatorios o inhibitorios.

Los GABA_A inhiben las señales neuronales. Cuando se activan, se permite la entrada intracelular de los iones de cloro. Este receptor GABA_A, tiene cinco subunidades, dos unidades alfa, dos unidades beta y una gamma, alrededor de un canal central. El neurotransmisor GABA se une entre las subunidades beta y alfa, activa el receptor, entra el ion cloro y se hiperpolariza la célula. Existen un número importante de variantes de las subunidades, alfa 1-6, beta 1-3, gamma 1-3, delta, épsilon, pi, rho 1-3, y sus combinaciones. La combinación más frecuente es la alfa 1, gamma 2, beta 2, alfa 1, beta 2. Cada combinación se localiza en una región del sistema nervioso central. Las benzodiazepinas se fijan entre la alfa y la gamma 2. Esta unión origina una modulación alostérica, e incrementa la afinidad del neurotransmisor GABA a sus lugares de unión en el receptor. Esta acción es la responsable de los efectos sedantes y ansiolíticos de las benzodiazepinas.

Existen varias isoformas del receptor GABA_A que tienen distintas propiedades farmacológicas. Técnicas de manipulación genéticas del receptor GABA_A en experimentos relacionados con la memoria, evidenciaron que la subunidad alfa-5 del receptor se expresaba

en el hipocampo y estaba involucrado en la elaboración de la memoria. Los anestésicos tienen una gran actividad en este receptor alfa-5GABA A, bloqueando la memoria. Asimismo, la ansiolisis y la pérdida del reflejo de enderezamiento (*righting reflex*) hipnosis, por el etomidato era independiente de los cambios en el receptor alfa-5GABA A. Esto indica que el componente anestésico de la amnesia es diferente al de los otros componentes.

La interacción del isoflurano (1-1.5 MAC) con el receptor GABA A, visualizada mediante tomografía con emisión de positrones (PET), ha sido posible con el flumazenil C11 marcado, demostrando una modificación en la configuración del receptor (19).

Mediante tecnología de neuroimagen se sugiere que la inconsciencia se asocia a desactivación de las redes frontoparietales, mientras que las sensoriales están intactas. Las redes corticales implicadas en el despertar intraoperatorio son más susceptibles a los efectos de los anestésicos que los núcleos subcorticales, que median la vigilia-sueño.

A nivel celular están implicadas la excitabilidad de las neuronas motoras y nociceptivas y la transmisión sináptica. A nivel molecular intervienen en la acción anestésica los canales de sodio voltaje-dependientes, los receptores de glicina, glutamato, y 5HT2A.

Los anestésicos potencian la transmisión inhibitoria mediante la interacción con los receptores GABA A, e inhiben la transmisión excitatoria a través de su acción en el receptor NMDA de glutamato. Otros receptores implicados en el mecanismo de acción son los de glicina, y los canales de K⁺ (18, 20-22).

6.2. Receptores de glicina.

Los receptores de glicina también son canales iónicos controlados por ligando o ionotrópicos postsinápticos, que producen inhibición en el sistema nervioso central, principalmente en el tronco del encéfalo y medula espinal. Al igual que los receptores GABA A, los receptores de glicina tienen cinco subunidades alrededor de un canal de cloro (*conducting pore*). La estimulación de los receptores de glicina hiperpolariza la membrana celular y por consiguiente disminuyen las descargas celulares (*subsequent reduced cell firing*) (18, 20-22).

6.3. Receptores N-Metil-D-Aspartato, NMDA.

El glutamato es el principal neurotransmisor con propiedades excitatorias en el sistema nervioso central. Los receptores NMDA son las dianas del glutamato. Los receptores NMDA, (metabotrópico asociado a proteína G e ionotrópico) se activan después de la unión del glutamato y la glicina. La activación de estos receptores origina la entrada intracelular de los iones de calcio y sodio (Ca²⁺, Na⁺), y la salida de potasio (K⁺) que desencadenan

(*trigger*) la señalización celular. La ketamina, el óxido nitroso y el xenón bloquean a este receptor, reduciendo la excitación. El lugar de unión de la ketamina es distinto del glutamato, el bloqueo es de tipo “no competitivo”. El bloqueo de este receptor reduce la excitación y produce anestesia. Es interesante resaltar que los receptores NMDA están involucrados en el proceso “*wind-up*” de la nocicepción. (18, 20-22)

6.4. Receptores nicotínicos de acetilcolina.

Los receptores nicotínicos de acetilcolina (nAChR) son canales catiónicos no-selectivos. Cuando se activan con la acetilcolina y su agonista la nicotina entra Na^+ , Ca^{2+} y sale K^+ . La activación del receptor origina un potencial postsináptico excitatorio. Estos receptores, como los del GABA y Glicina tienen cinco subunidades alrededor de un canal central. Están distribuidos por todo el sistema nervioso central (18, 20-22).

6.5. Canales iónicos voltaje dependiente.

Dos canales de potasio (K2P), “*leak channels*”, están involucrados en los mecanismos de acción de los inhalatorios. Estos canales iónicos producen una corriente constante que altera el receptor, el potencial de membrana de reposo y la excitabilidad neuronal. Hay 15 canales de potasio “*two pore*”, aunque solo algunos intervienen en el mecanismo de acción de los inhalatorios (*TWIK-related K⁺ channel TREK1*) (18, 20-22).

En resumen; el halotano, enflurano, isoflurano, sevoflurano y desflurano aumentan la actividad de los canales inhibitorios postsinápticos y disminuyen la actividad sináptica excitadora.

Los fármacos inhalatorios actúan sobre los canales iónicos GABA A y de potasio (*two pore*). El xenón y el óxido nitroso tienen una acción sobre los receptores NMDA.

6.6. Fármacos intravenosos.

El propofol, 2,6-di-isopropilfenol, se une a la subunidad beta del receptor GABA A, potenciando la activación del GABA, y la entrada de cloro. No tiene prácticamente acción sobre los receptores inhibitorios de glicina. También actúa disminuyendo la acción excitatoria de los receptores nicotínicos de acetilcolina (20-22).

El etomidato tiene un mecanismo de acción similar al del propofol, sobre los receptores GABA A, pero preferentemente sobre variantes de la subunidad beta, la beta 2 y beta 3 (20-22).

El tiopental se une a la subunidad beta del receptor GABA prolongando la apertura del canal iónico de cloro (20-22).

La ketamina es un antagonista del receptor NMDA, que origina la anestesia disociativa, bloqueando al glutamato en el tálamo, corteza límbica y medula espinal. También la ketamina actúa sobre receptores opioides (MOP, KOP) (20-22).

Si conocemos los receptores responsables de los efectos amnésicos de los fármacos anestésicos, podemos identificar a los pacientes con riesgo de tener un despertar intraoperatorio al carecer de estos receptores (23).

7. RECUPERACIÓN O EDUCIÓN ANESTÉSICA

Las crisis económicas en lo transcurrido del siglo XXI y finales del siglo XX, han obligado a cuantificar el coste económico de las actividades sanitarias. El tiempo que tarda un enfermo en recuperar la consciencia, ser dado de alta de la unidad de recuperación postanestésica, etc. son variables importantes en los estudios costo-eficacia.

El objetivo de la educación anestésica es reducir la presión parcial del inhalatorio en el cerebro. En la recuperación anestésica la presión parcial del anestésico inhalatorio es mayor en el cerebro que en el alveolo. La rapidez de la educación dependerá de este gradiente. A mayor gradiente más rápida la recuperación. Por lo tanto, una ventilación minuto y un flujo de gas fresco elevados y el cese de la administración de inhalatorio por el vaporizador son medidas que permiten disminuir el tiempo de educación anestésica (7).

La duración del acto anestésico es otro factor que influye en la rapidez de la educación. El compartimento ricamente vascularizado (cerebro, corazón, hígado, riñón) es el primero que se satura y vacía, por su elevada perfusión (10-15 minutos). Si la cirugía es de larga duración se irán llenando otros compartimentos peor perfundidos, músculo, piel, grasa. En la recuperación puede existir transferencia de los inhalatorios de estos compartimentos al ricamente vascularizado, retrasando la eliminación del inhalatorio (7).

El metabolismo del fármaco inhalatorio por el sistema citocromo P (CYP) 450 es otro factor a tener en cuenta en la educación. El metabolismo por este sistema acaece en el hígado y en el riñón. El metabolismo es por oxidación y supresión de los halógenos del fármaco. Este proceso puede producir metabolitos tóxicos, ácido trifluoracético, en el metabolismo del desflurano, halotano e isoflurano, y fluoruros inorgánicos con el sevoflurano y enflurano. Estos metabolitos pueden ser nefrotóxicos y hepatotóxicos. Los anestésicos inhalatorios más liposolubles se metabolizan más rápidamente que los menos liposolubles. La estructura química es otro factor que interviene en el metabolismo. Los enlaces C-Br son los menos estables, seguidos de los C-Cl y C-F (7).

La eliminación de anestésico por la piel es insignificante. Todos estos factores que hemos reseñado intervienen en la educación anestésica (7).

Tiempos de extubación mayores de los 15 minutos se asocian con: reintubación, administraciones de naloxona y flumazenil, altas de quirófano más prolongadas, retrasos en la programación quirúrgica, prolongación del horario de los quirófanos, y más personal en el quirófano sin actividad esperando la extubación del paciente.

Se ha cuantificado que, si el tiempo desde el final de la cirugía a la extubación es menor a 5 minutos, en el 21% de los procedimientos hay por lo menos un profesional que trabaja en el quirófano inactivo, que no tiene ninguna labor asistencial a realizar. Si el tiempo de extubación es 5 – 10 minutos, en el 45% de las cirugías existe un profesional desocupado. Si este tiempo es 10 – 15 minutos, en el 87% de las intervenciones quirúrgicas hay un profesional con los brazos cruzados. Si el tiempo de extubación es igual o mayor a los 15 minutos, en el 100% de las cirugías hay una persona en el quirófano ociosa, y por lo tanto teóricamente innecesaria (24).

Dexter F y Hindman BJ, en 2023, han publicado una revisión sistemática y un meta-análisis analizando los riesgos relativos de tiempos de extubación prolongados (señalados anteriormente) con el desflurano, sevoflurano e isoflurano. Incluyeron 67 artículos con 5167 pacientes. La anestesia con desflurano reduce en un 65% el riesgo relativo de una extubación prolongada (>15 minutos) en comparación con el sevoflurano (intervalo de confianza del 95%, 49%-76%, $p < 0,0001$). Los estudios estadísticos comparando desflurano con el isoflurano registraron una reducción en el riesgo de extubación prolongada del 76% (58%-89%, $p < 0,0001$) (25).

8. EFECTOS COLATERALES DE LOS ANESTÉSICOS INHALATORIOS

La anestesia con anestésicos inhalatorios puede tener los siguientes efectos colaterales indeseables: náuseas y vómitos en el postoperatorio, hipertermia maligna, alteraciones cognitivas después de la cirugía. Revisiones históricas han relacionado el halotano con hepatotoxicidad y la presencia de arritmias con su uso como anestésico, y al metoxiflurano con nefrotoxicidad. El halotano sensibiliza el miocardio a las catecolaminas. Los trastornos del ritmo son más graves (bradicardia, ritmos de la unión y extrasístoles ventriculares) en presencia de acidosis e hipercapnia. La nefrotoxicidad se origina con el metabolismo del halogenado por el sistema CYP450, con la liberación de un ion halógeno, potencialmente nefrotóxico. El sevoflurano aunque es desfluorinado, no es nefrotóxico. La anestesia con enflurano e hipocapnia puede asociarse con convulsiones (26-28).

El halotano es el inhalatorio con mayor metabolismo, un 20%. Se han descrito dos tipos de hepatopatías con su uso y metabolismo en anestesia. Una leve y auto limitada, con una incidencia del 25-30%. Se caracteriza por una discreta elevación de las enzimas hepáticas y alteración del metabolismo de los fármacos. Su patogenia está relacionada con hipoxemia hepática durante el metabolismo del halotano en el hígado. El segundo cuadro clínico, menos frecuente pero más grave, se caracteriza por una insuficiencia hepática fulminante, necrosis de los hepatocitos. Su incidencia, se estima 1:3500-35000 anestesiados con halotano. La mortalidad es del 50-70%. La patogenia es una respuesta autoinmune. Un metabolito intermedio, el cloruro trifluoroacetilo (TFA) se une de manera covalente al hepatocito, formando un complejo que induce la formación de anticuerpos. Los factores de riesgo de que aparezca esta hepatitis son: las anestesiaciones sucesivas con halotano, la obesidad, el sexo femenino y la hipoxia. Se recomienda evitar anestesiar con halotano si se ha evidenciado una reacción adversa previa. También, si ha sido anestesiado con este inhalatorio los tres meses previos, y si el enfermo tiene ictericia o afectación hepática (26-28).

El isoflurano es un vasodilatador coronario, con efectos en las arteriolas. Con la dilatación arteriolar el flujo coronario se desvía, disminuye en la zona miocárdica con estenosis coronaria, al no poder vasodilatarse, se origina isquemia. Este fenómeno, junto con la taquicardia producida por el isoflurano motivo su contraindicación si existía patología coronaria. El robo coronario del isoflurano es un concepto más teórico, no existe una evidencia clínica contrastada del mismo. Además, el isoflurano disminuye el consumo de oxígeno miocárdico (26-28).

El sevoflurano interacciona con los absorbentes de CO₂ (cal sodada, cal baritada) produciendo compuestos A, B, C, D y E. Estos compuestos se originan cuando el sevoflurano es deshidrohalogenado en contacto con el hidróxido de potasio del absorbente de CO₂. El compuesto A es un flúoro-metil-éter que es tóxico; su degradación es nefrotóxica. En ratas, la nefrotoxicidad es dosis dependiente, mientras en los seres humanos los niveles plasmáticos no alcanzan valores tóxicos. Los factores que aumentan la producción de compuesto A son: las altas concentraciones de sevoflurano, las temperaturas más elevadas, los flujos de gas fresco bajos y la utilización de cal baritada (baralyme).

Con el desflurano, el isoflurano y el enflurano compuestos halogenados con una fracción CHF₂ se puede producir monóxido de carbono (CO), si la cal sodada está desecada y caliente. La cal sodada se deseca si no se utiliza durante un periodo largo de tiempo. Esta formación de CO es más evidente en fumadores. La producción de monóxido de carbono está

aumentada con: las temperaturas más elevadas, las concentraciones de anestésico más altas, el desflurano, los absorbedores de CO₂ secos, y la cal baritada.

El desflurano tiene un punto de ebullición de 23,5°C, y una presión de vapor saturado elevada 88 kPa, es un inhalatorio muy volátil. Se precisa para su administración un vaporizador electrónico (Tec 6). El desflurano es calentado a 39°C y presurizado a 2 atmosferas de presión. Al calentar el desflurano la presión de vapor aumenta a 200 KPa, una válvula reductora de presión permite la inyección del gas en el flujo de gas fresco.

Otros efectos colaterales en este caso beneficiosos de los fármacos inhalatorios son sus propiedades órgano protectoras en la prevención y/o tratamiento de las lesiones isquemia/reperfusión. El isoflurano tiene efectos cardioprotectores de preconditionamiento isquémico (29-30).

9. ANESTESIA EN LOS PACIENTES GERIATRICOS

Shulman MA et al, en 2023, han analizado la mortalidad a los seis meses de la intervención quirúrgica, en 2176 pacientes mayores de 70 años sometidos a cirugía cardiaca y no cardiaca (programada y urgencia). Previo al procedimiento quirúrgico, un 43% de los enfermos tenían discapacidad, y un 19% presentaban una discapacidad importante. Los resultados del estudio mostraron a los seis meses, una mortalidad del 12%, una discapacidad grave del 23%, y un 42% tenían una discapacidad o habían fallecido. Los factores predictores de mortalidad o discapacidad fueron:

- La puntuación preoperatoria de discapacidad en la escala de la OMS (*“World Health Organization Disability Assessment Schedule Score”*) > o igual al 16%.
- La edad del paciente.
- Tener demencia.
- Padecer una afectación renal crónica (filtración glomerular < 60 ml/min)

Es interesante reseñar que la anestesia no fue un predictor de mortalidad. Un 82% de las cirugías se realizaron con anestesia general, un 4,5% con anestesia del neuroeje, un 2,3% con anestesia regional y un 11,2% con sedación. En el modelo predictivo tampoco intervenía el *“Surgical Apgar Score”* que fue de 7 (6,0 -8,0), que se fundamenta en la estimación de la pérdida sanguínea, la frecuencia cardiaca y la presión arterial media más baja intraoperatoria. Esta escala de 10 puntos predice la mortalidad y las complicaciones mayores a los 30 días postcirugía (31).

10. DISFUNCIÓN COGNITIVA Y DELIRIO EN EL POSTOPERATORIO

La disfunción cognitiva postoperatoria (POCD) es la disminución de la función cognitiva que ocurre entre el séptimo día y el año después de la cirugía. La incidencia de POCD después de cirugía no cardíaca es 11,7%, tras cirugía electiva de cadera es 22% y en la cirugía cardíaca 60%. En cirugía no cardíaca la incidencia de POCD en la primera semana del postoperatorio es del 25-56%.

Los factores de riesgo de POCD son: (32)

- Mayor edad.
- Menor nivel educativo.
- Historia de enfermedad cardiovascular.
- Afectación preoperatoria cognitiva.
- Peor estado funcional.
- Sufrir complicaciones postoperatorias.
- Consumo de alcohol.
- Tipo de cirugía (vascular, cardíaca, ortopédica).
- Excesiva profundidad anestésica?

Kotekar N et al, en 2014, evidenciaron que la incidencia de POCD era significativamente más elevada en el grupo de edad 71-80 años, en comparación con el intervalo de edad 61-70 años. Los pacientes con edades mayores a los 80 años la incidencia de POCD podía alcanzar el 100%. La POCD aumenta los días de estancia e incrementa la morbi-mortalidad postoperatoria (33).

El cerebro de las personas de edad (mayor de 70-75 años) tiene menor reserva cognitiva, menos resiliencia al daño neuropatológico. También la MAC y la concentración arterial de anestésico disminuyen con la edad. Las causas pueden ser: fosforilación oxidativa deficiente, mutaciones genéticas (alelos con efectos fenotípicos que se manifiestan con la edad), menos barredores de radicales libres (vitamina c, melatonina, vitamina E) (33).

En 1955, Bedford P.D, anesthesiólogo de Oxford publicó el primer estudio de disfunción cognitiva después de la anestesia. Revisó 1193 enfermos mayores de 50 años, que habían sido anestesiados. El 10% tenían un deterioro cognitivo a largo plazo o permanente. Relacionó este déficit con los fármacos anestésicos y la hipotensión arterial intraoperatoria. Concluyó afirmando: *“Operations on elderly people should be confined to unequivocally necessary cases”* y *“postoperative medication should not be a routine matter”* (34).

En 1998, la publicación de los resultados del estudio POCD (*First International Study of Postoperative Cognitive Dysfunction*) en pacientes mayores de 59 años intervenidos de cirugía no cardíaca, reseñó una incidencia de disfunción cognitiva a la semana del 22% y del 7% a los tres meses, más elevada en comparación con sujetos de la misma edad ($p < 0,004$), con un 10% (91 de 910) con déficits cognitivos no sometidos a cirugía. Los factores de riesgo de POCD eran: la mayor edad, la duración de la anestesia, el menor nivel educativo, una segunda cirugía, la infección postoperatoria, y las complicaciones respiratorias. A los tres meses la edad y el consumo de benzodiazepinas antes de la cirugía eran factores independientes de riesgo de POCD tardía. La hipotensión arterial y la hipoxemia no eran factores de riesgo de déficit cognitivo precoz ni tardío (35).

En 2008, Monk TG et al, encuentran 12% y 7% déficits cognitivos en enfermos mayores de 59 años intervenidos de cirugía no cardíaca a los tres meses después de la anestesia. El estudio evidenció una relación entre POCD y mortalidad al año (36).

Los factores de riesgo independientes de POCD permanente en la población geriátrica sometida a cirugía incluyen: mayor edad, menor nivel educativo, POCD al alta hospitalaria, historia previa de accidente cerebrovascular agudo sin secuelas. La duración de la anestesia no es un factor de riesgo en este último estudio (36).

La POCD después de cirugía cardíaca es una entidad diagnosticada, según Newman MF et al, en 2001, en el 53% de los enfermos al alta de ser intervenidos de cirugía cardíaca con circulación extracorpórea para bypass coronario (CABG) y 36% a las 6 semanas postcirugía. A los 6 meses los valores han descendieron al 24%, para ser a los cinco años del 42%. En cirugía cardíaca pueden ser factores de riesgo: el embolismo cerebral, la isquemia cerebral durante la reperfusión y el recalentamiento al final de la cirugía (37-38). La cirugía cardíaca sin circulación extracorpórea evidenció una incidencia menor de delirio.

Los factores que intervienen en el desarrollo del déficit cognitivo (POCD) en los viejos son:

- La inflamación asociada a la cirugía. El aumento de la regulación (*up regulation*) de la interleuquina 1 afecta a los receptores anestésicos ácido gamma amino butírico y NMDA y aumenta la producción de beta amiloide. La hiperfosforilación de Tau. La cirugía ocasiona daño tisular, por lo tanto, la producción y liberación de patrones moleculares, DAMPS, como las proteínas S100, los ácidos nucleicos, y las *High Mobility Group Box 1* (HMGB1). Las modificaciones inflamatorias periféricas y la neuroinflamación están implicadas en la patogenia de POCD y del delirio.
- La predisposición genética. Los alelos de la P-selectina y proteína C reactiva modulan la susceptibilidad para el deterioro cognitivo originado por la inflamación después de la cirugía cardíaca.

- Los anestésicos. En el animal de experimentación (ratas no jóvenes) la memoria espacial se deteriora durante dos semanas después de una anestesia de dos horas de duración, con óxido nitroso al 70% e isoflurano al 1,2%. El óxido nitroso reduce la enzima metionina sintasa en la corteza. Esta depleción origina una mielopatía que está implicada en la demencia al relacionarse con la acumulación de homocisteína (un aminoácido citotóxico que habitualmente se remetiliza a metionina, un aminoácido esencial, por la enzima metionina sintasa).
- El tiempo de hipnosis profunda se asocia con POCD. El consumo de glucosa cerebral no es homogéneo en el mesencéfalo, diencefalo y telencefalo de la rata. Así, existen resultados contradictorios en la incidencia de POCD, comparando anestésicos con hipnosis no profunda (*Bispectral Index* 50) versus hipnosis profunda (*Bispectral Index* 35%) (39-40).
- Existen evidencias empíricas y neuropatológicas para relacionar el delirio postoperatorio y el déficit cognitivo (POCD). Los enfermos con un alelo apolipoproteína E e4, épsilon 4, tienen el doble de delirio postoperatorio. Sabemos poco del proceso y mediadores del delirio postoperatorio. En voluntarios sanos, los hipnóticos en la anestesia general tienen mínimos efectos anestésicos residuales. Esta evidencia no la tenemos en la población con comorbilidades y limitada reserva neurológica. Aunque sospechamos que la duración de la cirugía y los enfermos mayores tienen más probabilidad de tener delirio en el postoperatorio (41).

Huang L y Zhang Y, en 2023, publicaron una revisión sistemática y un metaanálisis comparando la incidencia de POCD en cirugía no-cardíaca con fármacos intravenosos (propofol) versus la anestesia con sevoflurano. El análisis incluyó quince artículos, 3817 pacientes en la revisión sistemática y diez publicaciones, 1829 enfermos en el metaanálisis. Los resultados de este estudio no demostraron diferencias estadísticas significativas en la incidencia de POCD los días 1,3 y 7 de postoperatorio entre ambas técnicas de anestesia general. El segundo objetivo del metaanálisis evidenció que los valores plasmáticos de la proteína S-100beta eran menores en el grupo de anestesia general intravenosa y la recuperación tardía de la POCD, a los 5-7 días, era mayor en el grupo de anestesia con sevoflurano, pero sin significación estadística. La proteína S-100beta es un biomarcador específico de lesión neurológica en el viejo. En conclusión, no se demostraron diferencias estadísticamente significativas con ambos fármacos, propofol frente a sevoflurano, en la incidencia de POCD. Estos resultados son similares a los de Li Y et al, en 2021, en cirugía laparoscópica abdominal en enfermos mayores de 65 años. Mientras desconozcamos la patogenia de POCD existirá controversia respecto que técnica anestésica es mejor. Algunos autores consideran que el test MMSE (*Mini-Mental State Examination*) es muy subjetivo. Otros test alternativos más útiles son: el *Montreal Cognitive Assessment* (MOCA), el *Mini-Cog*, el *Addenbrooke Cognitive Examination III* (42-44).

En 2023, se ha editado la última revisión de la Guía de Delirio Postoperatorio, con metodología GRADE que analiza la estadificación, la detección, la prevención, la monitorización y el tratamiento de este incidente crítico. El delirio postoperatorio es una entidad que diagnosticaremos con más frecuencia dada la edad de los enfermos que someteremos a cirugía. En la actualidad el 20% de la población europea tiene más de 65 años, y se estima que en 2050 constituirán el 30% de los habitantes. Es importante el diagnóstico precoz del delirio que ocurre en los tres días del postoperatorio, para instaurar unas medidas terapéuticas adecuadas. El camino a seguir es similar al de la evaluación y tratamiento del dolor agudo postoperatorio que se inició hace veinte años. Aunque desconocemos la patogenia íntima, debemos considerar que las hipótesis fisiopatológicas del delirio son; la inflamación, el desequilibrio de los neurotransmisores, las alteraciones metabólicas con el estrés, la privación del sueño, el dolor, los accidentes cerebrovasculares (45-50). La Guía Clínica señala como una recomendación fuerte la valoración preoperatoria de los pacientes con los siguientes factores de riesgo: la edad avanzada, el estado físico del ASA > II, un índice de comorbilidad de Charlson > 2, y un examen “*Mini Mental State Examination*” inferior a 25 puntos (50).

El enfoque terapéutico inicial del delirio sería conveniente que fuese multidisciplinar, conociendo las dificultades de todo tipo (económicas, organizativas, estandarización de procedimientos) que esto puede suponer. En Estados Unidos de Norteamérica el coste económico asociado al delirio postoperatorio en pacientes mayores de 70 años se estima en más 32,9 billones de dólares anualmente. Es evidente por lo tanto que la prevención del delirio será una actividad sanitaria coste-efectiva (45).

El delirio en el postoperatorio puede ser un síntoma de sepsis, dolor, hipoxia, hipercapnia, hipotensión arterial, accidente cerebrovascular, dosis elevadas de cefalosporinas en enfermos con insuficiencia renal. El tratamiento con haloperidol solo trata los síntomas del delirio, las alucinaciones y los síntomas psicóticos. Es importante para prevenir el delirio: la movilización precoz, ayudar en la orientación del enfermo, la conversación del paciente con la familia, la empatía de los profesionales con el enfermo, la estimulación cognitiva, facilitar con medios no farmacológicos el sueño nocturno, suministrar precozmente los audífonos y las gafas a los pacientes, y la hidratación. Estas medidas constituyen lo que se ha denominado programa HELP (*Hospital Elder Life Program*) (45).

En la actualidad los artículos evidencian que no existe diferencia en la incidencia de delirio postoperatorio entre la anestesia general y la regional. Tampoco existe una cirugía con mayor incidencia de delirio en el postoperatorio, excluida la cirugía cardíaca. Los beneficios terapéuticos de la dexmedetomidina están en discusión. Algún metaanálisis sugiere que este fármaco en cirugía cardíaca y no-cardíaca se asocia con una disminución de la incidencia de delirio postoperatorio. La dexmedetomidina tiene efectos proautofágicos y

antiinflamatorios. Debemos considerar los riesgos (hipotensión arterial, bradicardia) y los beneficios del empleo de la dexmedetomidina en el intra y postoperatorio para prevenir el delirio. La guía clínica europea recomienda con un nivel de evidencia bajo el tratamiento con dexmedetomidina en el delirio postoperatorio de la cirugía cardiaca (45, 50). En la actualidad no existen evidencias fundamentadas de la utilidad del tratamiento con melatonina, pregabalina, gabapentina, rosuvastatina, y sulfato de morfina (46-49).

Hao et al, en 2023, han discutido en un debate los pro-con de la utilidad de la electroencefalografía para disminuir la incidencia de delirio postoperatorio. En principio deberíamos evitar la hipnosis profunda, aunque no existe una evidencia definitiva y unánime. Muchos ensayos clínicos estudiando el delirio, no analizan si es hipoactivo o hiperactivo, ni incluyen escalas de gravedad. Los ensayos clínicos no pueden estudiar a la vez la eficacia (determinar si el tratamiento sirve) y la efectividad (guiar decisiones clínicas respecto dosis-profundidad) de la monitorización del electroencefalograma. Es fundamental, en primer lugar, confirmar la eficacia del tratamiento o de la monitorización. El aprendizaje de la valoración por anestesiólogos de la supresión de ondas (*burst suppression*) no es difícil, pero si presenta dificultad la identificación de las bandas de ondas alfa y lentas delta. (46-49). Los anestesiólogos no solo deben monitorizar el número (*Index Number*) que aporta los electroencefalogramas procesados (PSI o BIS), también deben saber interpretar y conocer las ondas del electroencefalograma y la densidad espectral (*density spectral array*). En las personas mayores los falsos valores elevados del *Index Number* pueden llevar a administrar dosis elevadas de fármacos anestésicos. En estos enfermos es importante identificar la banda de ondas alfa (46-50).

La guía de la Sociedad Europea de Anestesiología y Medicina Intensiva reseña una recomendación débil de la monitorización multiparamétrica del electroencefalograma (supresión de ondas, análisis de densidad espectral DSA) para disminuir el riesgo de delirio postoperatorio. Los autores de la Guía tampoco recomiendan el tratamiento preoperatorio sistemático con ningún fármaco (50).

Lee et al, revisó las historias clínicas de 9170 enfermos para cuantificar la incidencia de enfermedad de Alzheimer a los 5-6 años después ser intervenidos de cirugía cardiaca con anestésicos inhalatoria versus angioplastias coronarias transluminales sin anestesia general. Después de un análisis estadístico ajustado a la edad, duración de la estancia hospitalaria, comorbilidades, número de procedimientos, los enfermos intervenidos con circulación extracorpórea tenían una incidencia doble de Alzheimer. Aunque no se pudo implicar directamente en la patogenia a los anestésicos inhalatorios, las investigaciones in vitro e in vivo con modelos de ratones transgénicos sugieren una conexión beta amiloidea-anestesia. Tampoco en clínica, Bohnen et al pudieron encontrar una conexión (51-52).

El pre-acondicionamiento farmacológico in vitro con sevoflurano en ratas ha sido evidenciado por Wang J et al, en 2007, "*mechanisms involved in inducing anesthesia may contribute to the induction of preconditioning*" (53). Es difícil explicar que un fármaco tenga efectos beneficiosos de preacondicionamiento y a la vez poder estar implicado en la patogenia de los déficits cognitivos postoperatorios.

11. SEDACIÓN CON ANESTÉSICOS INHALATORIOS EN LAS UNIDADES DE CUIDADOS INTENSIVOS

La analgesia/sedación de los enfermos en las unidades de cuidados críticos se suele realizar con fármacos intravenosos. La sedación/analgesia de los enfermos ingresados en cuidados intensivos se emplea para mejorar: el bienestar (confort del paciente), disminuir la ansiedad y la agitación, evitar la asincronía paciente-ventilador y facilitar la tolerancia a la ventilación mecánica, y para tratar el dolor en las intervenciones terapéuticas cruentas durante los cuidados de los profesionales médicos y de enfermería. La analgesia/sedación dificulta el destete de la ventilación mecánica y puede empeorar el pronóstico vital de los enfermos. Los fármacos intravenosos más utilizados son el midazolam y el propofol. La sedación prolongada y profunda se asocia a mayor morbimortalidad en estas unidades, por lo que se recomienda intentar ser muy estrictos en sus indicaciones. La sedación con fármacos intravenosos se asocia con sobrecarga de lípidos y el síndrome de infusión con el propofol. El delirio y la ventilación mecánica prolongada con el midazolam y la hipotensión arterial y la bradicardia con la dexmedetomidina. Las guías clínicas actuales recomiendan los protocolos de sedación no profunda en los enfermos ingresados en las unidades de cuidados críticos.(54-56).

Las características farmacocinéticas de los fármacos anestésicos inhalatorios, eliminación rápida por el pulmón, escaso metabolismo hepático y la no acumulación permiten su uso en estas áreas hospitalarias. También se han incluido entre las ventajas de la sedación con isoflurano y sevoflurano, su capacidad inmunomoduladora, protectora pulmonar y en otros órganos o sistemas (disminución de las citoquinas proinflamatorias, menor estrés oxidativo y apoptosis). Es importante señalar la posible capacidad de atenuar el riesgo de delirio y de minimizar la disfunción cognitiva, a medio y largo plazo, en los supervivientes tras su estancia en las unidades de cuidados críticos. Los inconvenientes de la sedación con fármacos inhalatorios son: las dificultades técnicas para su administración, la potencial toxicidad renal, la hipotensión arterial, las náuseas y vómitos, el espacio muerto del dispositivo, los efectos sobre la circulación cerebral, y la ausencia de una evidente disminución de la mortalidad. Durante la pandemia del coronavirus en 2019 aumento el empleo de la sedación con fármacos inhalatorios en las unidades de críticos (54-56).

La utilización de fármacos inhalatorios en las unidades de cuidados intensivos se rige por el Real Decreto 1015/2009 del 19 de julio, por la que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales.

La comercialización de dispositivos para la administración de los anestésicos inhalatorios (basados en el principio reflector) en los ventiladores de cuidados críticos con flujos de gases elevados, ha permitido esta nueva modalidad terapéutica. El desarrollo de los “*anaesthetic reflectors*” AnaConDa, ACD, (SEDANa Medical Uppsala, Suecia) comercializado en 2005, y el MIRUS (Pall Medical, Dreieich, Alemania), permiten disminuir los consumos de anestésico inhalatorio y la polución atmosférica. Este “*reflector*” es un dispositivo con un absorbedor de CO₂ (carbón activado) desechable, que permite la administración del anestésico inhalatorio. Es una modificación de un intercambiador de calor y humedad (HME, *heat moister exchanger*). Es un filtro de zeolita que se sitúa entre el ventilador y el circuito. Este reflector actúa como un cedazo molecular, impidiendo que los anestésicos volátiles abandonen el circuito y por lo tanto reduciendo el consumo de anestésico. Este dispositivo no tiene componentes eléctricos y se conecta entre la pieza en Y y el tubo endotraqueal. Es compatible con la resonancia magnética y la TAC. Tiene un espacio muerto de 50 ml y puede funcionar con volúmenes corrientes como mínimo de 200 ml. Este reflector es un vaporizador especial con un filtro. Estos dispositivos permiten reciclar el 80-90% del inhalatorio, lo que facilita la infusión de bajos volúmenes de fármaco inhalatorio. El desflurano no se puede emplear con estos dispositivos, por su elevada presión de vapor (54-56).

Kim HV et al, en 2017, publicaron una revisión sistemática y un metaanálisis que incluía trece ensayos clínicos, 1027 enfermos, comparando la sedación con fármacos intravenosos con anestésicos inhalatorios (isoflurano y sevoflurano). Se analizaron los tiempos de despertar, extubación, estancia en la unidad de cuidados críticos y alta hospitalaria. El tiempo que tardaron los pacientes en despertar fue más breve con la sedación inhalatoria (una diferencia media de -80,1 minutos, con un intervalo de confianza del 95 % -134,5 a -25,6; p = 0,004). Asimismo, el tiempo que transcurría hasta la extubación del enfermo fue menor con los anestésicos inhalatorios (-196,0 minutos, intervalo de confianza del 95% -305,2 a -86,8; p < 0,001). También, la incidencia de delirio fue menor con los inhalatorios (odds ratio 0,47: intervalo de confianza 95%: 0,23 – 0,94; p = 0,033). No se observaron diferencias entre ambas técnicas de sedación en la duración de las estancias en la unidad de cuidados intensivos y hospitalaria, ni en la incidencia de náuseas y vómitos (57).

El ensayo clínico fase II SEDACONDA incluyó 301 pacientes de 24 unidades de cuidados críticos. Comparó el isoflurano (durante un tiempo máximo de 54 horas) con el propofol. Los resultados más importantes de este estudio fueron:

- La consecución del objetivo de sedación fue similar en ambos grupos.
- El isoflurano disminuyó la variabilidad en la escala de sedación (RASS *Richmond Agitation Sedation Scale*) y acortó el tiempo de despertar al segundo día. Se emplearon menos opioides y aumentó la tasa de respiración espontánea.
- No se observaron diferencias en la escala de fallo sistémico agudo (SOFA *Sequential Organ Failure Assessment*), el tratamiento con vasopresores, delirio y otros efectos secundarios (58,59).

La última revisión sistémica comparando fármacos inhalatorios versus intravenosos, publicada por Al Aseri Z et al, en 2023, incluyó nueve ensayos clínicos. Evidenció una disminución del tiempo de despertar y extubación, una menor duración de la estancia en la unidad de cuidados intensivos y de ventilación mecánica, en comparación con la sedación con fármacos intravenosos (propofol o midazolam). En ambos grupos la duración de la sedación era menor de 96 horas (60).

Todos estos estudios y metaanálisis sugieren que la sedación prolongada en el tiempo con fármacos inhalatorios se asocia con un acortamiento en el tiempo de extubación, sin diferencias en la incidencia de náuseas y vómitos, alteraciones hemodinámicas, disfunción renal, estancias en la unidad y hospitalaria y mortalidad.

Las medidas preventivas, utilización de sistemas de extracción de gases o sistemas de carbón activado reducen la exposición ambiental durante la sedación con fármacos inhalatorios. La monitorización espirada del inhalatorio para la sedación debe estar en el rango 0,2 – 0,7 MAC. Para el isoflurano 2-5 ml/hora (0,3-0,5 Vol%) y con el sevoflurano 5-10 ml/hora (0,5 – 1 Vol%) (56).

Los estudios de fármaco-economía reseñan que los fármacos utilizados durante la anestesia-reanimación solo suponen 5-13% del gasto farmacéutico hospitalario (61).

12. SOSTENIBILIDAD. LA DEFUNCIÓN DEL ÓXIDO NITROSO Y DEL DESFLURANO

El Diccionario de la Lengua de la Real Academia Española (RAE), en su segunda acepción, define sostenible: “Especialmente en ecología y economía, que se puede mantener durante largo tiempo sin agotar los recursos o causar grave daño al medio ambiente”. El Diccionario Panhispánico del Español Jurídico de la RAE define la sostenibilidad ambiental: “Principio de gobierno de la utilización de los recursos naturales que permite satisfacer las necesidades de las generaciones presentes sin comprometer las posibilidades de las futuras para atender sus propias necesidades”. En similares términos define desarrollo sostenible: “Uso y disfrute de los recursos naturales que consiga el desarrollo económico y social de las poblaciones

humanas, asegurando el mantenimiento y la preservación de aquellas para las generaciones futuras”. Según, Federico Fernández de Bujan Fernández: “De estas definiciones académicas consideró que la sostenibilidad podría entenderse, de forma más explícita, como la capacidad de conservar y mantener algo con diligencia debida y con la obligación que se transforma en responsabilidad de utilizarlo debidamente, evitando su abuso, con el fin de defenderlo en un futuro, de forma cierta” (62).

Un cambio climático se define como la variación en el estado del sistema climático terrestre, formado por la atmósfera, la hidrosfera, la criosfera, la litosfera y la biosfera, que perdura durante periodos de tiempo suficientemente largos hasta alcanzar un nuevo equilibrio. El protocolo de Montreal de 1987 propuso la eliminación gradual de las sustancias antropogénicas que agotan la capa de ozono, como los clorofluorocarbonos (CFCs). El óxido nitroso y el desflurano son los compuestos anestésicos con más impacto en el medio ambiente.

El “*Intergovernmental Panel on Climate Changes (IPCC) Special Report*” señala que disponemos de menos de diez años para disminuir de manera importante la emisión de gases con efecto invernadero para evitar un calentamiento global por encima de 1,5°C.

Las emisiones de carbono y de temperatura han ido aumentando desde la revolución industrial. Los gases anestésicos son “*carbon hotspots*”, son responsables del 5% de la huella de carbono total, ocasionadas por todas las organizaciones del Sistema de Salud Británico (NHS) y representan el 50% de las emisiones de gases relacionadas con la salud (63).

Los organismos gubernamentales que regulan los cuidados de la salud deben tener en cuenta la sostenibilidad, valorar los resultados en los pacientes y en la salud de la población con los costos sociales, económicos y ambientales. Así el objetivo del NHS para 2040 es ser un organismo carbono neutral. El NHS “*Long Term Plan*” es reducir la huella de carbono relacionada con la anestesia en un 40%.

La industria relacionada con los cuidados de la salud contribuye a la polución atmosférica. Se estima su contribución en un 4,4% -5,2% del total de las emisiones con efecto invernadero. Todos los anestésicos inhalatorios tienen efecto invernadero, y propiedades potenciales de calentamiento global (*Global Warning Potential*) equivalentes al dióxido de carbono. Incluso el óxido nitroso origina depleciones de la capa de ozono. La contribución estimada de las emisiones de los anestésicos volátiles hidrofluorocarbonos (isoflurano, sevoflurano, desflurano) y del óxido nitroso al efecto invernadero global es 0,01% - 0,1%. En la práctica clínica la anestesia inhalatoria supone un 50% de todas las emisiones perioperatorias, un 5% de las emisiones hospitalarias y un 3% de las emisiones de los servicios nacionales de salud (64).

La “US Environmental Protection Authority” señaló que las anestésicas con óxido nitroso representan < 1% de la contribución global de la polución por este gas. El resto proviene de su uso en la agricultura, aviación, industria del automóvil. El potencial en el calentamiento global del óxido nitroso a los 100 años es 273, lo que significa que 1 kg de óxido nitroso origina un efecto invernadero equivalente al causado por 265 kg de dióxido de carbono.

El índice potencial de calentamiento global (*Global Warning Potential GWPs*) es una medida relativa de cuánto calor puede ser atrapado por un determinado gas de efecto invernadero, en comparación con un gas de referencia, el dióxido de carbono. Es un valor numérico útil para comparar el impacto en el medio ambiente de los diferentes fármacos inhalatorios entre sí y con una igual masa de dióxido de carbono. Este GWP puede calcularse por periodos de 20, 100, 500 años, siendo 100 el valor más frecuente.

El GWP depende del tiempo que permanece (*lifespan*) la molécula en la atmosfera y su eficiencia radioactiva, que es una medida de su espectro de absorción infrarrojo. Cuanto más tiempo permanezca la molécula en la atmosfera, mayor será el impacto en el medio ambiente. Los fármacos anestésicos con flúor en su estructura química permanecen en la atmosfera 1-14 años. El óxido nitroso permanece en la atmosfera 114 años, con una importante implicación en nuestro planeta (65, 66).

Los gases anestésicos contribuyen en un 2% de la huella de carbono del NHS (medida de la cantidad de dióxido de carbono liberada a la atmosfera resultado de una actividad) y un 8% del total de la huella de carbono debida a medicamentos. En 2020-2021 el óxido nitroso supuso 250 000 toneladas equivalentes de emisiones de dióxido de carbono (tCO₂e). El 68% de ellas correspondían al óxido nitroso para la analgesia del parto. El óxido nitroso también depleciona la capa de ozono y tiene efecto invernadero. El potencial de depleción de la capa de ozono del óxido nitroso es 0,017 y el del isoflurano 0,01. La vida (*lifetime*) del óxido nitroso en la atmosfera es 114 años, la del desflurano 14 años y la del sevoflurano 1,1 años

A continuación, comentaremos algunos aspectos sobre el óxido nitroso, el desflurano y el sevoflurano.

Joseph Priestly (1733-1804) en 1772 descubrió el óxido nitroso, Horace Wells (1815-1848) introdujo su uso como anestésico en 1845. Es un gas inorgánico, incoloro y no inflamable. Popularmente se le conoce como el gas de la risa, “*laughing gas*”. Se elabora calentado (2405°C-270°C) el nitrato de amonio. Durante este proceso también se originan contaminantes: amonio, dióxido de nitrógeno, y óxido nítrico, que pueden irritar la vía aérea y producir fibrosis con las exposiciones prolongadas. Los fabricantes de óxido nitroso eliminan estos contaminantes.

El óxido nitroso se almacena en bombonas de color azul, con una presión manométrica de 4400 KPa, como líquido con su fase vapor encima. Este dato es importante para la utilización adecuada del mismo. La relación de llenado (*filling ratio*) de la bombona, es el peso del fluido en la bombona dividido por el peso del fluido que rellenaría la bombona. Esta relación suele ser del 0,75. La fase líquida es menos compresible que la gaseosa y para prevenir aumentos importantes de presión con la elevación de la temperatura, las bombonas no se llenan completamente de líquido. La presión en el manómetro de la bombona no indica su llenado. La temperatura crítica es la temperatura por encima de la cual una sustancia no se puede licuar, independientemente de cuanta presión se aplica. La temperatura crítica del óxido nitroso es 36,5°C, mayor que la temperatura de una habitación. Cuando usamos el óxido nitroso, el vapor se elimina primero, y el líquido dentro de la bombona se vaporiza para sustituir el que se ha utilizado. Por lo tanto, la presión manométrica de la bombona no se modifica, hasta que hayamos utilizado todo el óxido nitroso en forma líquida.

El óxido nitroso es un antagonista de los receptores NMDA, tiene poca o ninguna acción sobre los receptores GABA A. También estimula los receptores de dopamina, alfa1 y alfa 2 adrenérgicos y opioides.

Aunque el óxido nitroso se utiliza menos en la práctica anestésica quirúrgica actual, su empleo como analgésico en los gabinetes dentales, los paritorios, las clínicas veterinarias y en la sedo-analgésia continúa siendo su exposición crónica un riesgo para los profesionales de esas áreas. Se ha relacionado la exposición al óxido nitroso con efectos teratogénicos, abortos espontáneos y partos prematuros en las profesionales embarazadas expuestas al anestésico. Las ratas expuestas a 500 ppm (partes por millón) de óxido nitroso tienen una disminución de la fertilidad. El óxido nitroso bloquea la liberación en el hipotálamo de la hormona liberadora de gonadotropina, alterando la ovulación en experimentación animal. Se recomienda no anestesiarse con óxido nitroso en el tercer trimestre del embarazo.

Un estudio retrospectivo que encuestaba a 7000 auxiliares de odontología, elegidas al azar, con edades de 18 a 39 años. Concluyó que la exposición prolongada al óxido nitroso se asociaba una disminución de la fecundación y genotoxicidad. Cada hora de exposición semanal al óxido nitroso se correlaciona con una disminución del 6% de la probabilidad de concepción durante cada ciclo menstrual. Estos resultados no se han podido confirmar o refutar por cuestiones éticas en el diseño de los ensayos clínicos.

Concentraciones de óxido nitroso bajas, 50 ppm, modifican la realización de test psicológicos en voluntarios sanos. Los organismos reguladores de seguridad, en el Reino Unido, señalan que los valores ambientales de óxido nitroso medidos durante 8-10 horas deben ser inferiores a 100 ppm. En Nueva Zelanda y Australia el límite es más bajo 25 ppm. En EEUU 25-50 ppm. Estas medidas en algunos hospitales del Reino Unido han llevado a la

eliminación del óxido nitroso e incluso del Entonox (mezcla de oxígeno y óxido nitroso al 50:50). El Entonox se comercializa a una presión de 137 bar, cuando la bombona está llena. Por debajo de la temperatura pseudocrítica -7°C, se pueden separar ambos componentes al licuarse el óxido nitroso, y consecuentemente administrar mezclas hipóxicas cuando la bombona se vacía (67).

El valor límite ambiental de exposición diaria (VLA-ED) representa las concentraciones medias ponderadas de vapor a la que pueden ser expuestas los profesionales para una jornada laboral de ocho horas diarias y cuarenta horas semanales, sin presentar riesgos para la salud. No existe consenso sobre la concentración umbral límite entre los distintos países. La mayoría han normalizado concentraciones de 2-50 ppm para isoflurano, 5-20 ppm para el desflurano y sevoflurano por días laborales de 8 horas. Los valores encontrados de contaminación ambiental en las unidades de cuidados críticos son menores a 2 ppm, excepto durante las desconexiones de la ventilación mecánica del enfermo que son más bajas de 10 ppm.

Los efectos colaterales del óxido nitroso, además del posible teratogénico son:

- Náuseas y vómitos por distensión del intestino y activación de los receptores opioides y dopaminérgicos.
- Difusión a las cavidades que tienen aire. El óxido nitroso tiene una capacidad de difusión alta, lo que significa que puede entrar en un neumotórax (expandiéndolo) o en el oído medio durante la cirugía del oído. El óxido nitroso puede aumentar el tamaño en el embolismo aéreo.
- Depresión de la médula ósea y neurotoxicidad. El ion cobalto en la vitamina B12 se oxida con el óxido nitroso y no puede actuar como un cofactor para la metionina sintasa. Se reduce la síntesis de DNA en los leucocitos y eritrocitos. Esto puede producir una anemia megaloblástica y agranulocitosis al impedir la producción de tetrafolato. La exposición prolongada origina alteraciones neurológicas, degeneración combinada subaguda de la médula espinal, al impedir la formación de mielina.
- Hipoxia por difusión en la fase de recuperación anestésica (edución), es debida el efecto concentración inverso. El volumen de óxido nitroso que entra en el alveolo desde la sangre es mayor que la cantidad de nitrógeno que entra en la circulación pulmonar. Por lo tanto, los gases alveolares están diluidos. El tratamiento con oxígeno al 100% en esta fase de la anestesia previene la hipoxia por difusión.
- Depresión respiratoria, disminución del volumen corriente, dosis-dependiente, aumenta la frecuencia respiratoria. El óxido nitroso no irrita la vía aérea.
- Aumento de las resistencias vasculares pulmonares. Hay que evitar su empleo en pacientes con hipertensión pulmonar. Disminuye levemente la contractilidad del corazón.

- Aumento del consumo de oxígeno cerebral, flujo sanguíneo cerebral y de la presión intracraneal.
- Calentamiento global, depleción de la capa de ozono y efecto invernadero.

El óxido nitroso tiene dos efectos farmacocinéticos importantes; el efecto concentración y el de segundo gas, que permiten una inducción inhalatoria más rápida.

El uso recreativo del óxido nitroso, por sus efectos eufóricos y psicotrópicos, en el Reino Unido y EEUU muestra una prevalencia del 38,6% y 29,4% respectivamente en 2014. En las redes sociales se anuncia su venta, en cartuchos que contienen 8 g de gas, o en botes con 2 kg de gas. En el periodo 2010-2020 se han confirmado 45 fallecimientos en Inglaterra y Gales por el uso recreativo de óxido nitroso. Se debe sospechar su uso en pacientes que acuden a urgencias con síntomas de neuropatía periférica sensitivo-motoras, neuropatías desmielinizantes agudas, mielopatías. El diagnóstico diferencial más frecuente es con el síndrome de Guillen- Barre.

Los efectos sistémicos del óxido nitroso son debidos a la inactivación de la vitamina B12, cianocobalamina, un tetrapirrol que media procesos fundamentales, el transporte de electrones y gases, la foto-recepción y ser cofactor de varias reacciones enzimáticas intracelulares (metionina sintasa, metilmanonil-CoA- mutasa). Dentro de los tejidos el óxido nitroso oxida de manera irreversible el átomo cobalto cobalamina (cob (I) alamina) para formar cob (III) alamina inactiva. Este compuesto se disocia de la metionina dejando la enzima inactiva. Con un aporte reducido de metionina, la adenilación a S-adenosilmetionina, que aporta grupos metilos importantes para la metilación de las proteínas, fosfolípidos, neurotransmisores RNA y DNA se interrumpe. Con el paso del tiempo, la ausencia de cobalamina activa también se interrumpe la conversión metilmanolil-CoA a succinil-CoA por la metilmanonil-CoA mutasa. La actividad de la metionina sintasa disminuye en proporción con la duración y concentración de la exposición al óxido nitroso. También el óxido nitroso depleciona los depósitos hepáticos de metil-cobalamina en un 20%-60%, produciendo análogos de cobalamina, que son eliminados y no son tan activos como la cobalamina. El 85% de las presentaciones clínicas de la deficiencia vitamina B12 son de neuropsiquiatría y no como anemia macrocítica (68, 69).

El óxido nitroso no está indicado en: enfermos con deficiencia en Vitamina B12, folatos, homocisteína, ácido metilmalónico, holotranscobalamina; el neumotórax; el enfisema; la cirugía del oído medio; el embolismo aéreo; el neumocéfalo; las embarazadas en el tercer trimestre; los actos anestésicos prolongados (> 6 horas) y en los pacientes con antecedentes de náuseas y vómitos postoperatorios en cirugías previas. Deberíamos eliminar el óxido nitroso almacenado en las instalaciones centrales, y solo utilizar bombonas en caso de precisarlo. En la analgesia para el trabajo del parto es mejor la analgesia epidural (1,2 tCO₂

en la epidural versus 237,33 tCO₂ del óxido nitroso). Vigilaremos y eliminaremos las pérdidas de óxido nitroso por las canalizaciones, conexiones etc. Otra alternativa más costosa y laboriosa, es capturar el óxido nitroso en los sistemas de extracción de gases de los quirófanos, y mediante un procedimiento de catálisis producir gases sin efecto invernadero (68-69).

Respecto al desflurano, señalar que sus efectos beneficiosos: bajo coeficiente de partición sangre/gas, (indicado en el enfermo obeso, cirugía ambulatoria), ausencia de toxicidad, estabilidad con la cal sodada y mínimo metabolismo, están en la actualidad en discusión frente a sus efectos relacionados con la producción de CO₂. El desflurano es el anestésico inhalatorio con mayor impacto en el medio ambiente, contribuye en un 80% del total de todos los fármacos inhalatorios en el efecto invernadero. Una anestesia de una hora de duración con desflurano es equivalente en su impacto en el medio ambiente a conducir un coche durante 200-400 Km. El desflurano origina más emisiones de dióxido de carbono que la energía requerida para el funcionamiento del equipamiento quirúrgico, y calentar y ventilar el quirófano.

El sevoflurano es el anestésico inhalatorio más “sostenible”, con un GWP dos veces menor que el del desflurano. Además, su menor MAC (es más potente), indica que se precisan menos cantidad de inhalatorio en la inducción y mantenimiento. Pero el sevoflurano también tiene efecto invernadero. Un acto anestésico con sevoflurano de una hora de duración es equivalente en su impacto en el medio ambiente a conducir un automóvil 8-18 Km.

El 30 de marzo de 2023, el Parlamento Europeo aprobó la enmienda 156 con la que se modifica el artículo 13.4 de la Directiva de Unión Europea 2019/1937 sobre gases fluorados con efecto invernadero, prohibiendo el uso del desflurano a partir del 1 de junio de 2026, salvo en situaciones excepcionales.

En marzo del 2023 el desflurano fue retirado en Escocia, y en marzo del 2024 se impide su uso en Inglaterra. La tecnología que permite absorber y capturar los fármacos inhalatorios de los sistemas de extracción, hace posible almacenar, incinerar o extraer el material obtenido. La metodología CONTRAfluran (ZEOSYS, Luckenwalde Alemania) permite recapturar el 25% del desflurano, con la tecnología SID-Dock (Sage Tech Medical, Paignton UK). Con esta tecnología se recaptura el 95% del sevoflurano. Una vez retirado del arsenal farmacológico el desflurano, se planteará el vaciado del fármaco que permanece en los vaporizadores. Shiralkar S et al, 2023, señala que la tecnología SID-Dock es eficiente para capturar el desflurano del vaporizador (9% en el dial) con el lavado del mismo con flujos de gas fresco elevados (15 l/min). Este desflurano se puede eliminar con incineración a temperaturas elevadas, procesamiento químico o destrucción fotolítica (70).

El xenón sería desde el punto de vista de la sostenibilidad el inhalatorio ideal (71). La “*American Society of Anesthesiologists*” ha propuesto como objetivo reducir las emisiones de gases anestésicos en un 50% (65, 66).

Consideraciones finales respecto a la sostenibilidad. El potencial de calentamiento atmosférico de los anestésicos halogenados depende de sus características físicas y químicas:

- a)-La absorción de la radiación infrarroja del compuesto químico (anestésico inhalatorio).
- b)-La ubicación en que longitud de onda del espectro se realiza la absorción.
- c)-La vida media en la atmosfera del anestésico inhalatorio (64).

Las emisiones de equivalentes de dióxido carbono, del desflurano y del óxido nitroso son 40 veces mayores que las del sevoflurano e isoflurano, con flujos de gas fresco similares. Los anestésicos halogenados disminuyen rápidamente en la atmosfera, en comparación con el dióxido de carbono.

Las estrategias para disminuir la polución anestésica son:

- Evitar en lo posible la anestesia general inhalatoria. Realizar técnicas anestésicas intravenosas, regionales y del neuroeje.
- Evitar el desflurano y el óxido nitroso.
- Disminuir los flujos de gases frescos, incluso en la inducción. Utilizar bajos o mínimos de gas fresco (oxígeno/aire), en circuitos cerrados circulares con absorbedores de CO₂. Con esta técnica anestésica el 50% de la mezcla de gas espirada se puede reincorporar a la rama inspiratoria del circuito, después de la eliminación del CO₂. El circuito circular con flujos bajos disminuye el consumo de anestésico inhalatorio. Un inconveniente es que se consumen más canister de cal sodada.
- No construir nuevas instalaciones centrales hospitalarias de óxido nitroso. Utilizar bombonas de óxido nitroso, que están cerradas cuando no se emplean. El 70% de las emisiones de óxido nitroso ocurren por pérdidas en los sistemas de canalización del mismo.
- Optimizar la utilización de los sistemas de extracción de gases. Desarrollo de nuevos sistemas de extracción de gases anestésicos. Considerar las nuevas tecnologías de reutilización de gases anestésicos. Los adelantos tecnológicos de capturar, reprocesar y destruir los fármacos volátiles y el óxido nitroso tienen expectativas prometedoras, que deben ser estudiadas en clínica y analizadas por las agencias regulatorias correspondientes. Los absorbedores de carbón activado eliminan el gas a la atmosfera y no son útiles. Las estructuras o armazones metálicos orgánicos (MOF *metal organic frameworks*) representan una alternativa más favorable. Consisten en polímeros de coordinación que se componen por un centro metálico y un ligando orgánico, que pueden

diseñarse empleando iones metálicos biocompatibles (Fe, Zn, Mg, Ca, Mg, Mo) y ligandos orgánicos bioactivos. Los MOF tienen una gran porosidad y permiten absorber y capturar anestésicos inhalatorios, incluido el óxido nítrico. También se han empleado técnicas fotoquímicas en fase gaseosa o catalizadores calentados para destruir el anestésico espirado. Con estas técnicas se consigue reducir un 75% de las emisiones de óxido nítrico.

- Evitar el uso del óxido nítrico en la refrigeración de la criocirugía.
- Adaptarnos a los protocolos y consensos de Montreal, Kigali y París respecto al efecto invernadero y depleción de ozono de los hidrofluorocarbonos.

Podemos evitar la anestesia con fármacos inhalatorios, empleando una técnica anestésica total intravenosa (TIVA, *total intravenous anaesthesia*). La TIVA también tiene huella de carbono, aunque el propofol solo representa un 1% del GWP del sevoflurano. Pero debemos considerar los residuos ligados a la TIVA (agujas, material plástico, etc.) y que solo se suele utilizar el 50% de propofol cargado. También deberíamos tener en cuenta la electricidad y energía requerida para el funcionamiento de los sistemas de infusión.

La anestesia intravenosa tampoco está exenta de implicaciones relacionadas con la sostenibilidad. Según datos del Ministerio de Transición Ecológica y Reto Demográfico de España, en el año 2019 se generaron un total de 617 374 toneladas de residuos sanitarios en el país, de los cuales 86 545 toneladas correspondieron a residuos sanitarios peligrosos. El envase biosanitario de tipo plástico, las agujas, las jeringuillas, etc. se consideran residuos sanitarios peligrosos.

Debemos insistir en la regla de las 3R: Reducir, Reciclar y Reutilizar, en el equipo anestésico. Se considera que el 25% de los productos desechables utilizados en quirófano pueden ser reciclados (72-74).

13. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. WOODBRIDGE PD. Changing concepts concerning depth of anesthesia. *Anesthesiology*.1957;18: 536-550.
2. PINSKER MC. Anesthesia: a pragmatic construct. *Anesth Analg*. 1986; 819-820.
3. PRYS-ROBERTS C. Anaesthesia; a practical or impractical construct? *Br J Anaesth*. 1987;59: 1341-1345.
4. KISSIN I. Analgesia as a component of general anesthesia: a problem of terminology? *Anesthesiology*.2023;138:122-123.
5. BROWN EN, PAVONE KJ, NARANJO M. Multimodal general anesthesia: theory and practice. *Anesth Analg*. 2018;127:1246-158.

6. KISSIN I. Components of general anesthesia: History of the concept transformation. *Anesth Analg.*2023;137:702-707.
7. GILSANZ F, GUASCH E, FLORES M, CHAMORRO E, TAMAYO E. Anestesia General Inhalatoria. En *Anestesiología, Medicina Crítica y Emergencias*. Tamayo E. Universidad de Valladolid. 2019. Pág. 47-57.
8. LANGTON JA, HUTTON A. Respiratory gas analysis. *Con Educ Anaesth Crit Care Pain.* 2009;9:19-23.
9. ANGELOV S, IOHOM G. Maintenance of anaesthesia. *Anaesth Intensive Care Med.* 2022;24(2):85-88.
10. AVIDAN MS, JACOBSON E, GLICK D et al. Prevention of intraoperative awareness in high-risk surgical patients. *NEJM* 2011;365:591-600.
11. AVIDAN MS, ZHANG L, BUNSIDE BA et al. Anaesthesia awareness and the bispectral index. *NEJM.* 2008;358:1097-1108.
12. SHORT TG, CAMPBELL D, FRAMPTON C et al. Anaesthetic depth and complications after major surgery: an international, randomised controlled trial. *Lancet* 2019;394:1907-1914.
13. KISSIN I. Antinociceptive agents as general anesthetic adjuncts: Supra-additive and infra-additive interactions. *Anesth Analg.* 2023;137(6):1198-1207.
14. MILLER KW, PATON WD, SMITH RA, SMITH EB. The pressure reversal of general anesthesia and the critical volume hypothesis. *Molecular Pharmacology.*1973;9(2):131-143.
15. FRANKS NP, LIEB WR. Do general anaesthetics act by competitive binding to specific receptors? *Nature.* 1984;310:599-601-
16. RAMPILIJ, MASON P, SINGH H. Anesthetic potency (MAC) is independent of forebrain structures in the rat. *Anesthesiology.*1993;78:707-712.
17. ANTOGNINI F, SCHWARTZ K. Exaggerated anesthetic requirements in the preferentially anesthetized brain. *Anesthesiology.* 1993;79:1244-1249.
18. GILSANZ RODRÍGUEZ F, GUASCH ARÉVALO E, BROGLY N. Mecanismos de acción de los anestésicos en el sistema nervioso central. *Anales de la Real Academia de Doctores de España.* 2021;6(2):261-318.
19. GYULAI FE, MINTUN MA, FIRESTONE LL. Dose dependent enhancement of in vivo GABA (A)-benzodiazepine receptor binding by isoflurane. *Anesthesiology* 2001;95:585-593.

20. CLAYTON T, ODE K. Mechanisms of action of general anaesthetic drugs. *Anaesth Intensive Care Med.* 2022;24(4):235-237.
21. LAMBERT DG. Mechanisms of action of general anesthetic drugs. *Anesth Intensive Care Med* 2020;21(5).235-237.
22. HEMMINGS HC JR, RIEGELHAUPT PM, KELZ MB et al. Towards a comprehensive understanding of anaesthetic mechanisms of action: a decade of discovery. *Trends Pharmacol Sci.* 2019; 40:464-481.
23. ORSER BA. Lifting the fog around anesthesia. *Sci Am.* 2007;296: 54-61.
24. MASURSKY D, DEXTER F, KWAKYE MO, SMALLMAN B. Measure to quantify the influence of time from end of surgery to traqueal extubation on operating room workflow. *Anesth Analg.*2012;115:402-406.
25. DEXTER F, HINDMAN BJ. Systematic review with meta-analysis of relative risk of prolonged times to traqueal extubation with desflurane versus sevoflurane or isoflurane. *J Clin Anesth.* 2023;90:111210.
26. MANATPON P, KOFKE WA. Toxicity of inhaled agents after prolonged administration. *J Clin Monitoring Computing.* 2018;32(4):651-666.
27. GAYA DA COSTA M, KALMAR AF, STRUYS M. Inhaled anesthetics: Environmental role, occupational risk, and clinical use. *J Clin Med.* 2021;10(6).
28. BOGARI AF, ALDAKHIL IA, ALSUWAIDAN MF, ALHASSANI NM, ALROUDAN DA, ALJUAID OE, ALQARNI MA, ALZHRANI OA, ALOLAYAN AJ, JAWHAR ZH, SABA AE, BADRI SM. Inhalation anaesthetics; types, mechanism of action and adverse effects. *Int J Community Med Public Health.*2022;9(12):4684-4688.
29. TEMPLE E, WILES M. Inhalational anaesthetic agents. *Anaesth Intensive Care Med.* 2019;20(2):109-117.
30. BERTRAM-RALPH E, MUATAZ A. Inhalational anaesthesia. *Anaesth Intensive Care Med.* 2021;23(1):60-68.
31. SHULMAN MA, GILBERT A, KASZA J. Predicting death or disability after surgery in the older adult. *Anesthesiology.* 2023;139:420-431.
32. RASMUSSEN LS. Postoperative cognitive dysfunction: incidence and prevention. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2006;20:315-330.
33. KOTEKAR N, KURAVILLA CS, MURPHY V. Post- operative cognitive dysfunction in the elderly: a prospective clinical study. *Indian J Anaesth.*2014;58:263-268.
34. BEDFORD PD. Adverse cerebral effects of anaesthesia on old people. *Lancet* 1955;269: 259-263.

35. MOLLER JT, CLUITMANS P, RAMUSSEN LS, HOUX P, RAMUSSEN H, CANET J et al. Long-term postoperative cognitive dysfunction in the elderly ISPOCD study. ISPOCD Investigators. International Study of Postoperative Cognitive Dysfunction. *Lancet* 1998;351: 857-861.
36. MONK TG, WELDON BC, GARVAN CW, DEDE DE, VAN DER AA MT, HEILMAN KM, GRAVENSTEIN JS. Predictors of cognitive dysfunction after major noncardiac surgery. *Anesthesiology* 2008;108: 18-30.
37. NEWMAN MF, KIRCHNER JL, PHILLIPS-BUTE B, GAVER V, GROCOTT H, JONES RH, MARK DB, REVES JG, BLUMENTHAL JA. Neurological Outcome Research Group and the Cardiothoracic Anesthesiology Research Endeavors Investigators: Longitudinal assessment of neurocognitive function after coronary-artery bypass surgery. *N Engl J Med.* 2001;344:395-402.
38. VAN DIJK D, SPOOR M, HIJMAN R, NATHOE HM, BORST C, JANSEN EW, GROBBEE DE, JAEGERE PP, KALKMAN CJ. Cognitive and cardiac outcomes 5 years after off-pump versus on-pump coronary after bypass graft surgery. *JAMA* 2007;297:701-708.
39. MONK TG, SAINI V, WELDON BC, SIGL JC. Anesthetic management and one-year mortality after noncardiac surgery. *Anesth Analg.* 2005;100:4-10.
40. FARAG E, CHELUNE GJ, SCHUBERT A, MASCHA EJ. Is depth of anesthesia as assessed by the bispectral index, related to postoperative cognitive dysfunction and recovery? *Anesth Analg.* 2006;103:633-640
41. LEUNG JM, SANDS LP, WANG Y, POON A, KWOK PY, KANE JP, PULLINGER CR. Apolipoprotein E e4 allele increases the risk of early postoperative delirium in older patients undergoing noncardiac surgery. *Anesthesiology.* 2007;107:406-411.
42. HUANG L, ZHANG Y. The effects of intravenous and inhalation anesthesia on the cognitive of elderly patients undergoing non-cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. *Front Med.* 10:1280013 doi:10.3389/fmed.2023.1280013.
43. LI Y, CHEN D, WANG H, WANG Z, SONG F, LI H et al. Intravenous versus volatile anesthetic effects on postoperative cognition in the elderly patients undergoing laparoscopic surgery. *Anesthesiology.* 2021;134:381-394.
44. MILLER D, LEWIS SR, PRITCHARD W, SCHOFIELD ROBINSON OJ, SHELTON CI, ALDERSON P et al. Intravenous versus inhalational maintenance of anaesthesia for postoperative cognitive outcomes in elderly people undergoing non-cardiac surgery: Cochrane Database Syst Rev. 2018;CDO12317 doi:10.1002/14651858.CDO12317.pub2.
45. BRUDER N, CHEW M. Guidelines on postoperative delirium. Where do we go from here? *Eur J Anaesthesiol.* 2024;41:79-80.

46. HAO D, FRITZ B, SADDAWI-KONEFKA D, PALANCA BJ. A&A Pro-Con debate: electroencephalography guided anesthesia for reduction of postoperative delirium. *Anesth Analg.* 2023;137:976-982.
47. MASHOUR GA, PALANCA BJA, BASNER M et al. Recovery of consciousness and cognition after general anesthesia in humans. *Elife.*2021;10:e59525.
48. SUMMER M, DENG C, EVERED L et al. Processed electroencephalography – guided general anaesthesia to reduce post-operative delirium: a systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth.*2023;130:e243-e253.
49. GASKELL A, SLEIGH JW. The aporia of postoperative delirium. *Anesth Analg.* 2023;137:973-975.
50. ALDECOA C, BETELLI G, BILLOTA F et al. Update of the European Society of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine evidence-based and consensus-based guideline on postoperative delirium in adult patients. *Eur J Anaesthesiol* 2024;41:81-108.
51. LEE TA, WOLOZIN B, WEISS KB, BEDNAR MM. Assessment of the emergence of Alzheimer’s disease following coronary artery bypass graft surgery or percutaneous transluminal coronary angioplasty. *J Alzheimer Dis.* 2005;7:319-324.
52. BOHNEN NI, WARNER MA, KOKMEN E, BEARD CM, KURLAND LT. Alzheimer’s disease and cumulative exposure to anesthesia: A case control study. *J Am Geriatr Soc.* 1994;42:198-201.
53. WANG J, LEI B, POPP S, MENG F, COTTRELL JE, KASS IS. Sevoflurane immediate preconditioning alters hypoxic membrane potential changes in rat hippocampal slices and improves recovery of CA1 pyramidal cells after hypoxia and global cerebral ischemia. *Neuroscience* 2007; 145:1097-1107.
54. PERHAG L, REINSTRUP P, THOMASSON R, WERNER O. The reflector: a new method for saving anaesthetic vapours. *Br J Anaesth.* 2000;85(3):482-6.
55. MEISER A, LAUBENTHAL H. Inhalational anaesthetics in the ICU: theory and practice of inhalational sedation in the ICU, economics, risk-benefit. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2005;19(03):523-538.
56. GIANNIS, VALSECCHI C, BERRA L. Therapeutic gases and inhaled anesthetics as adjunctive therapies in critically ill patients. *Semin Respir Crit Care Med.* 2022;43:440-452.
57. HY, LEE JE, KIM J. Volatile sedation in the intensive care unit: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).*2017;96(4):e8976.
58. GARCÍA-MONTOTO, PAZ-MARTIN D, PESTAÑA D et al. Guía de sedación inhalada en UCI. *Rev Esp Anesthesiol Reanim.* <https://doi.org/10.1016/j.redar.2023.07.001>

59. MEISER A, VOLK T, WALLENBORN J, GUENTHER U, BECHER T, BRACHT H et al. Inhaled isoflurane via the anaesthetic conserving device versus propofol for sedation of invasively ventilated patients in intensive care units in Germany and Slovenia: An open label phase III, randomised controlled, non-inferiority trial. *Lancet Respir Med.* 2021; 9(11):1231-1240.
60. AL ASERI Z, ALI ALANSARI M, ALI AL-SHAMI S, ALASKAR B, ALJUMAIAH D, ELHAZMI A. The advantages of inhalational sedation using an anaesthetic – conserving device versus intravenous sedatives in an intensive care unit setting: A systemic review. *Ann Thorac Med.* 2023;18:182-189.
61. STACHNIK J. Inhaled anesthetic agents. *Am J Health System Pharmacy.* 2006;63(7):623-634.
62. FERNÁNDEZ DE BUJAN FERNÁNDEZ F. Universidad y sostenibilidad. En *Sostenibilidad Multidisciplinar*. Real Academia de Doctores de España. Observatorio Mapfre de Finanzas Sostenibles. Madrid 2023, pág. 75-78.
63. CHARLESWORTH M, SWINTON F. Anaesthetic gases, climate change, and sustainable practice. *Lancet Planet Health.* 2017;1:e216-217. [https://doi.org/10.1016/S2542-5196\(17\)30040-2](https://doi.org/10.1016/S2542-5196(17)30040-2) (consultado 20 noviembre 2023).
64. ANDERSEN MP, NIELSEN OJ, SHERMAN JD. Assessing the potential climate impact of anaesthetic gases. *Lancet Planet Health.* 2023;7:e622-29.
65. MCGAIN F, MURET J, LAWSON C et al. Environmental sustainability in anaesthesia and critical care. *Br J Anaesth.* 2020;125:680-692.
66. SHERMAN JD, CHESEBRO BB. Inhaled anaesthesia and analgesia contribute to climate change. We need clear targets and timelines for reducing emissions. *BMJ.* 2022;377:o1301.
67. WISE J. Maternity care: Entonox is withdrawn from some hospitals because of risk to staff from high exposure. *Brit Med J.* 2023; 380:212.
68. KONDO H, MOLLY L. Nitrous oxide has multiple deleterious effects on cobalamin metabolism and causes decreases in activities of both mammalian cobalamin – dependent enzymes in rats. *J Clin Invest.* 1981;67:1270-1283.
69. AGRAWAL AN, ALAGARSAMY F, OWEN PJ, KLEIN AA. Is the future of nitrous oxide as volatile as gas itself? *Anaesthesia* 2023;78:1315-1319.
70. SHIRALKAR S, FIELD E, MURPHY E, SHELTON C. The role of volatile capture technology in desflurane disposal from decommissioned vaporisers. *Anaesthesia* 2023; 78:1298-1300.

71. GILSANZ RODRÍGUEZ F, GUASCH ARÉVALO E. Un gas noble con propiedades anestésicas y neuroprotectoras. Anales de la Real Academia de Doctores de España. 2023;8(2):263-283.
72. ZARAGOZA FERNÁNDEZ C, BENEDITO BORRAS A. Sostenibilidad en el envase biosanitario. En Sostenibilidad Multidisciplinar. Real Academia de Doctores de España. Observatorio Mapfre de Finanzas Sostenibles. Madrid. 2023. Pág. 159-164.
73. MCGAIN F, WHITE S, MOSENSON S, et al. A survey of anesthesiologists' views of operating room recycling. Anesth Analg. 2012;114:1049-1054.
74. EINSET K, AITKEN T, MCCONNELL P. Sustainability in anaesthesia. Anaesth and Intensive Care Medicine. 2023 in press. <https://doi.org/10.1016/j.mpaic.2023.08.00> consultado 6 enero 2024.