

# FUNDAMENTOS FARMACOLÓGICOS DE LOS ANESTÉSICOS INHALATORIOS

Dra. Pinar de Santos. Servei d'Anestesiologia i Reanimació  
Hospital Clínic. Barcelona

## FARMACOCINÈTICA DE LOS ANESTÉSICOS INHALATORIOS

### 1.- INTRODUCCIÓN

La farmacocinética de los anestésicos inhalatorios describe su absorción desde el alveolo a la circulación sistémica, su distribución en el organismo y su eliminación principalmente a través de los pulmones y, en menor medida, mediante metabolismo hepático.

Los anestésicos inhalatorios son administrados con el objetivo de conseguir una concentración en el sistema nervioso central que permita un adecuado control del dolor en las intervenciones quirúrgicas. Para ello, se hace llegar a los pulmones a través del sistema de ventilación una determinada presión parcial inspiratoria ( $P_i$ ). Desde aquí el anestésico es captado por la sangre y transportado hacia los órganos y tejidos. Tras un cierto periodo de saturación se alcanza la presión parcial cerebral ( $P_{cerb}$ ) adecuada para la anestesia. A lo largo de la anestesia se establece un gradiente de presiones parciales del anestésico, de manera que todos los tejidos tienden a igualar su presión parcial con la presión parcial alveolar (PA). Controlando la PA controlamos de manera indirecta la  $P_{cerb}$ . La PA de un anestésico inhalatorio es reflejo de su  $P_{cerb}$  y es la razón por la que con la PA definimos la rapidez de inducción y recuperación de la anestesia, y es medida de su potencia.

## 2.- PROPIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS DE LOS ANESTÉSICOS INHALATORIOS

Excepto el óxido nítrico y el xenón, que son gases, el resto de anestésicos inhalatorios, que son éteres halogenados, son líquidos a temperatura ambiente y presión atmosférica. En la actualidad, disponemos en nuestro medio de sevoflurano y desflurano, que han desplazado al resto de los anestésicos halogenados que se usaban tradicionalmente (halotano, isoflurano).

El desflurano tiene una elevada presión de vapor y bajo punto de ebullición 23° C, por lo que necesita vaporizadores especiales que mantengan presión y temperatura constantes. El sevoflurano, al contrario que el desflurano, presenta un olor agradable y no es irritante por lo que le hace ideal para la inducción inhalatoria.

## 3.- FACTORES QUE DETERMINAN LA PRESIÓN PARCIAL ALVEOLAR.

La PA, y por lo tanto la  $P_{\text{cerb}}$  de un anestésico inhalatorio, viene determinada, por una parte, por la entrada de dicho anestésico en el alveolo a través de la ventilación alveolar con una determinada  $P_i$ . Por otra parte, la captación sanguínea y tisular se opone al mantenimiento de la PA. De esta manera, los factores que determinan la PA son:

- La presión parcial inspiratoria ( $P_i$ )
- La ventilación alveolar
- La captación sanguínea y tisular

$P_i$  y ventilación alveolar son factores que favorecen que aumente la concentración del anestésico para igualarse a la PA, mientras que la captación se opone a este aumento. Repasaremos cada uno de estos tres factores.

### 3.1. Presión parcial inspiratoria

La  $P_i$  condiciona la máxima PA del anestésico y la velocidad a la que ésta se alcanza. Se conoce como *efecto concentración* al impacto de la  $P_i$  sobre la velocidad de aumento de la PA (aumentando la  $P_i$  se elevará también la PA).

Se conoce como *efecto segundo gas* a la capacidad que supone la captación de un gran volumen de gas (óxido nítrico) para acelerar el aumento de la PA de un gas acompañante (anestésico halogenado)

### 3.2 Ventilación alveolar

Un aumento en la ventilación alveolar promueve una mayor entrada de anestésico en los alveolos, por lo tanto un incremento en la PA. Este efecto es tanto más importante cuanto mayor es la solubilidad en sangre del anestésico. Los anestésicos empleados habitualmente, sevoflurano y desflurano, son muy poco solubles en sangre, por lo que el impacto de la ventilación alveolar en favorecer un incremento de la PA con estos anestésicos es muy pequeño.

### 3.3 Captación sanguínea

La captación sanguínea es el factor más importante que condiciona el ascenso y mantenimiento de la PA. La elevación de la PA es contrarrestada por el flujo del anestésico captado por la sangre.

Los factores que afectan a la captación sanguínea son:

- La solubilidad de anestésico en sangre: coeficiente de partición sangre/gas ( $\lambda_{\text{sangre/gas}}$ )
- El gasto cardiaco
- El gradiente de presiones parciales alveolo-venoso del anestésico

Analizaremos cada uno de ellos:

3.3.1. *Solubilidad de anestésico en sangre: coeficiente de partición sangre/gas ( $\lambda_{\text{sangre/gas}}$ )*

El coeficiente de partición entre dos medios A y B ( $\lambda_{A/B}$ ) es el cociente entre el número de moléculas de un gas entre los dos medios A y B cuando se han equilibrado las presiones parciales entre ellos.

El  $\lambda_{\text{sangre/gas}}$  del halotano es 2,54, lo cual significa que, una vez igualadas las presiones parciales entre la sangre y el alveolo, cada ml de sangre

contiene 2,54 moléculas más de halotano que cada ml de gas alveolar. El halotano es, por lo tanto, un anestésico soluble en sangre.

Los ( $\lambda_{\text{sangre/gas}}$ ) del sevoflurano y desflurano son 0,69 y 0,42, respectivamente, lo que significa que, cuando se han igualado las presiones parciales entre la sangre y el alveolo, cada ml de sangre contiene menos ml de estos halogenados que un ml de gas alveolar. Sevoflurano y desflurano son, por lo tanto, anestésicos muy poco solubles en sangre. Desflurano es más insoluble que sevoflurano.

Cuanto mayor es la solubilidad en sangre de un anestésico (mayor  $\lambda_{\text{sangre/gas}}$ ), mayor número de moléculas son necesarias para saturar la sangre, aumentando la captación sanguínea y, por lo tanto, enlenteciendo el aumento y mantenimiento de la PA. Por el contrario, cuando menor es el  $\lambda_{\text{sangre/gas}}$ , como es el caso de sevoflurano y desflurano, menor número de moléculas de estos anestésicos se necesitan para saturar la sangre, haciendo más rápido el aumento de la PA.

### *3.3.2. Gasto cardiaco*

Un gasto cardiaco elevado promueve una mayor salida del anestésico del alveolo, aumentando la captación y, por lo tanto, disminuyendo la PA. Este efecto es tanto más importante cuanto mayor sea el  $\lambda_{\text{sangre/gas}}$ , es decir, la solubilidad en sangre del anestésico. En sevoflurano y desflurano, por lo tanto, el papel del gasto cardiaco es pequeño al ser anestésicos muy poco solubles ( $\lambda_{\text{sangre/gas}}$  bajos).

### *3.3.3 Gradiente alveolo-venoso de la presión parcial del anestésico.*

Es el resultado de la captación tisular del anestésico. Una mayor captación tisular (mayor gradiente alveolo venoso de presión parcial del anestésico) conlleva una mayor captación hacia la sangre, disminuyendo la PA.

El factor más importante de la captación tisular es el flujo sanguíneo tisular. Se diferencian cuatro compartimentos tisulares en función del flujo sanguíneo que reciben:

Compartimento tisular	Volumen % masa corporal	Flujo sanguíneo (% gasto cardiaco)
Grupo rico en vasos	10	75
Músculo	50	19
Grasa	20	5
Grupo pobre en vasos	20	1

Cada compartimento está caracterizado también por unas determinadas solubilidades o coeficientes de partición tejido/sangre ( $\lambda_{\text{tejido/sangre}}$ ), así como por unas determinadas constantes de tiempo (tiempo durante el cual la captación del anestésico disminuye al 63%) y semivida (tiempo durante el cual la captación se reduce al 50%). Puede asumirse que tras tres constantes de tiempo se ha producido la saturación del compartimento tisular.

- Grupo rico en vasos. Incluye cerebro, riñón, pulmones, hígado y corazón. El elevado gasto cardiaco permite la captación de grandes cantidades del anestésico durante los primeros minutos de la anestesia. El pequeño volumen hace que el equilibrio entre el tejido y la sangre arterial se alcance rápidamente, lo cual ocurre a los 4-8 minutos, dependiendo del anestésico. Tras este tiempo, la diferencia alveolo-venosa de presión parcial del anestésico disminuye y, por lo tanto también disminuye la captación del anestésico desde los pulmones hacia la sangre. A partir de ese momento, la captación tisular hacia los tejidos de gran vascularización prácticamente desaparece, acabando la fase de inducción anestésica y comenzando la fase de mantenimiento, momento en que la PA dependerá básicamente de la captación en el tejido muscular.

- Grupo muscular. El gran volumen relativo a su baja perfusión hace que este compartimento alcance el equilibrio en 1 a 4 horas dependiendo del anestésico.
- Grasa. Una vez alcanzado el equilibrio en el grupo muscular, el compartimento graso sigue captando anestésico comportándose como un importante depósito de anestésico halogenado el cual, además, tiene mucha más afinidad por el tejido adiposo que por el muscular. El equilibrio en este compartimento no llega a alcanzarse en anestesia clínica.

#### **4.- FASE DE DESPERTAR O RECUPERACION DE LA ANESTESIA**

La recuperación de la anestesia se consigue cuando el anestésico se elimina del cerebro (y tejidos de alta vascularización). El proceso de recuperación se diferencia del de la inducción en tres puntos:

##### **4.1.- Ausencia de efecto concentración.**

La  $P_i$  en la fase de recuperación no puede ser inferior a 0.

##### **4.2 Concentraciones tisulares.**

En el inicio de la anestesia las concentraciones tisulares del anestésico son 0, pero en la fase de despertar las concentraciones tisulares sirven como reservorio, produciéndose una redistribución entre los distintos compartimentos. De esta manera, cuando la  $P_i$  del anestésico es 0, la  $P_A$  desciende rápidamente y el anestésico es extraído del cerebro y de los demás tejidos con alta vascularización, por lo que paciente se despierta. No obstante, el anestésico continúa aun recirculando en el tejido muscular y graso.

El impacto de las concentraciones tisulares depende de la duración de la anestesia (a más tiempo de anestesia, mayor cantidad de anestésico depositado en los compartimentos muscular y graso), y de la solubilidad del anestésico sangre y en los distintos compartimentos tisulares -  $\lambda_{\text{sangre/gas}}$  y

$\lambda_{\text{tejido/sangre}}$ , respectivamente- (a menor solubilidad, más rápidamente se producirá la eliminación del anestésico).

### 4.3.- Metabolismo

Los anestésicos halogenados se metabolizan, en distinta proporción, por oxidación enzimática hepática con el citocromo P450, dando lugar a compuestos hidrosolubles que se eliminan por el riñón (entre ellos el flúor inorgánico, de cuya importancia se hablará más tarde)

Los anestésicos halogenados actuales apenas se metabolizan (sevoflurano 3%, desflurano 0,02%), sino que se eliminan vía pulmonar sin modificarse siguiendo el gradiente de presión, por lo que su papel en la recuperación anestésica es despreciable. No obstante, en los anestésicos halogenados más antiguos, ya en desuso, con una mayor tasa de metabolismo (el metoxiflurano llegaba al 50%), el papel de los metabolitos podía tener importancia en la recuperación.

Comparación de las propiedades fisicoquímicas y farmacocinéticas de los anestésicos halogenados

	Desflurano	Sevoflurano	Halotano	Isoflurano
Punto de ebullición (°C)	23,5	58,5	50,2	48,5
Presión de vapor a 20°C	652	157	240	236
Coefficiente de partición:				
Sangre/gas	0,42	0,62	2,1	1,36
Aceite/gas	19	53	224	91
CAM en O <sub>2</sub> (%)	6,0	2,05	0,7	1,2
Biotransformación (%)	0,02	3	18	1

# FARMACODINÁMICA DE LOS ANESTÉSICOS INHALATORIOS

## 1.- MECANISMO DE ACCIÓN

Se desconoce el mecanismo exacto por el que estos compuestos producen el efecto anestésico. Probablemente a través de interacción directa con proteínas celulares provocando cambios en su configuración y alterando la transmisión neuronal.

De cualquier manera, en su mecanismo no está implicado ningún receptor específico, por lo que no existe ningún antagonista para estos fármacos.

## 2.- CONCEPTO DE CAM (o MAC)

CAM es la concentración alveolar mínima, a presión atmosférica, que suprime la respuesta motora en el 50% de los individuos. En una anestesia inhalatoria pura se necesita alcanzar 1,2 - 1,3 CAM para evitar el movimiento en el 95% de los pacientes.

La CAM disminuye a medida que aumenta la edad, y con la adición de algunos fármacos como opiáceos, clonidina, sulfato de magnesio u óxido nitroso.

## 3.- ÓXIDO NITROSO

El óxido nitroso es un gas a temperatura ambiente, el primero que se utilizó en anestesia en 1846. Es un anestésico poco potente: su CAM es 104, lo cual significa que una anestesia inhalatoria total con óxido nitroso se llevaría a cabo en condiciones de anoxia, por lo que en clínica se ha utilizado como coadyuvante en anestesia con halogenados (50-70%). Su escasa potencia, junto con la problemática que presenta en las cavidades gaseosas del organismo debido a su diferente solubilidad con el nitrógeno (aumenta la presión en cavidades cerradas y el volumen en cavidades distensibles), a la hipoxia por difusión (al cierre de la administración del óxido nitroso, acceso al alveolo de gran cantidad del gas, disminuyendo la PAO<sub>2</sub>) y a su relativa contraindicación en ventilación con flujos mínimos, hace que este gas esté en



desuso en la actualidad. A partir de ahora, nos referiremos únicamente a los anestésicos inhalatorios halogenados.

#### **4.- EFECTOS EN EL SISTEMA NERVIOSO**

Los anestésicos halogenados producen hipnosis, analgesia y anestesia. En ello están involucrados tanto estructuras supra como espinales, pero no tienen acción en el nervio periférico.

Los anestésicos inhalatorios producen descenso en el consumo de oxígeno y flujo cerebrales pero no de forma paralela, produciéndose un desacoplamiento entre metabolismo cerebral y flujo sanguíneo. Igualmente, interfieren en la autorregulación, y aumentan la presión intracraneal.

#### **5.- EFECTOS EN EL SISTEMA CARDIOCIRCULATORIO**

Todos los halogenados disminuyen la presión arterial de forma dosis dependiente. Sevoflurano y desflurano lo hacen por descenso en las resistencias vasculares sistémicas, en contraposición al halotano, que producía depresión miocárdica directa. Igualmente, producen taquicardia, en especial el desflurano cuando se administra de forma rápida.

Ni sevoflurano y desflurano son arritmogénicos (en contraposición a halotano, que sensibilizaba el miocardio a las catecolaminas endógenas) ni causan robo coronario. Por el contrario, producen cardioprotección en cirugía cardíaca.

#### **6.- EFECTOS EN EL SISTEMA RESPIRATORIO**

Los anestésicos halogenados, en ventilación espontánea, disminuyen el volumen/minuto y aumentan la frecuencia respiratoria. Todos ellos son broncodilatadores.

El sevoflurano, al contrario que el desflurano, no es irritante para la vía aérea por lo que es el anestésico ideal para la inducción anestésica inhalatoria.

## **7.- EFECTOS HEPÁTICOS**

Tanto sevoflurano como desflurano son seguros en cuanto a flujo y función hepáticos.

No obstante, mención especial merece el caso del halotano puesto que podía dar lugar a patología hepática severa por dos mecanismos: el primero de ellos debido a una reacción de hipersensibilidad por un proceso autoinmune que daba lugar a hepatitis fulminante. El otro, debido un cambio en el metabolismo del halotano que, en condiciones hipóxicas, pasaba a ser reductivo en lugar de oxidativo. Este hecho, junto con el alto grado de metabolización del halotano (hasta del 20%) podía producir necrosis hepática

## **8.- EFECTOS SOBRE LA FUNCIÓN RENAL.**

### **8.1. Efecto del flúor inorgánico (F<sup>-</sup>)**

Un problema conocido desde la utilización del metoxiflurano era la nefrotoxicidad producida por el flúor inorgánico, habiéndose descrito en su momento numerosos casos de insuficiencia renal poliúrica postoperatoria en pacientes anestesiados con este compuesto halogenado.

Los anestésicos inhalatorios habitualmente usados son éteres halogenados. La deshalogenación de los anestésicos se realiza mediante oxidación enzimática en el hígado, dando lugar a F<sup>-</sup> que se elimina por el riñón. Debido a la conformación de sus moléculas, metoxiflurano en su momento y sevoflurano actualmente son los anestésicos halogenados más susceptibles de desfluorinización. El desflurano apenas se desfluoriniza.

Sin embargo, se sabe que los anestésicos halogenados usados en la actualidad (sevoflurano y desflurano) son seguros en lo que a función renal se refiere. ¿Dónde radica la diferencia entre metoxiflurano y sevoflurano? Básicamente en el elevado grado de metabolismo del metoxiflurano (50%) en comparación con el sevoflurano (3%), y en la gran diferencia de sus respectivos coeficientes de partición sangre/gas (metoxiflurano mucho más soluble en sangre que sevoflurano). Así, el bajo coeficiente de partición sangre/gas del sevoflurano permite su rápida eliminación por los pulmones

tras cesar su administración, estando menos tiempo disponible para su metabolización hepática que, además, es mucho menor que el caso del metoxiflurano.

## **8.2. Efecto del compuesto A**

El sevoflurano reacciona con los absorbedores de CO<sub>2</sub> produciendo el llamado compuesto A (fluorometil 2,2- difluoro-1-vinil éter), que se demostró nefrotóxico en ratas pero nunca se ha demostrado en humanos a dosis clínicas. Por lo tanto, la ventilación con flujos bajos con sevoflurano puede considerarse segura en lo que a función renal se refiere.

## **9.- OTROS EFECTOS DE LOS ANESTÉSICOS INHALATORIOS HALOGENADOS**

Los anestésicos halogenados tienen una acción miorelajante propia, permitiendo la intubación orotraqueal a 2-3 CAM, a la vez que potencian la acción de los bloqueantes neuromusculares por un mecanismo no bien conocido. Igualmente producen relajación del músculo liso uterino a 1,5-2 CAM.

## **10.- ANESTÉSICOS INHALATORIOS Y CONTAMINACIÓN ATMOSFÉRICA. PAPEL DEL XENON**

Tanto los anestésicos halogenados como el óxido nitroso son gases con potente efecto invernadero. El protocolo de Kioto y sus sucesivas actualizaciones han señalado los gases de efecto invernadero que se debería intentar disminuir para frenar el cambio climático. Por orden de menor a mayor capacidad de generar efecto invernadero son: dióxido de carbono, metano, óxido nitroso, hidrofluorocarbonados, perfluorocarbonados y hexafluoruro de azufre.

Los anestésicos halogenados están incluidos en el grupo de los hidrofluorocarbonados si bien al ser considerados “fármacos necesarios” nunca se ha cuestionado su uso. Entre ellos, el desflurano es el que tiene mayor poder de calentamiento global.

El xenón es el único anestésico inhalatorio actual que no es contaminante atmosférico. A pesar de su baja potencia (CAM 70), su bajo coeficiente de partición sangre/gas, ausencia de efectos colaterales, cardio y neuroprotección le harían el anestésico inhalatorio ideal. No obstante, el xenón es el gas que se encuentra en la atmósfera en menor proporción, y su extracción es muy cara, por lo que no puede considerarse que el este gas sea el anestésico inhalatorio del futuro.

¿Cómo disminuir, el impacto medioambiental de los anestésicos inhalatorios? En primer lugar y en opinión de varios autores, el óxido nitroso debería eliminarse definitivamente de las máquinas de anestesia. Por otra parte, debería realizarse siempre ventilación con flujos mínimos, sobre todo cuando se utilice desflorano.

## PARA AMPLIAR INFORMACIÓN

- Bara B. Farmacocintética de los anestésicos halogenados. En: Mas Marfany J ed. Manual teórico práctico del circuito circular a flujos mínimos en Anestesiología. Ed Ergon. Barcelona 2012.
- Preckel B, Bolten J. Pharmacology of modern volatile anaesthetics. Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology 2005; 19 (3): 331-348.
- Ishizawa Y. General anaesthetics gases and the global environment. Anest Analg 2011; 112: 213 - 217
- Ryan SM, Nielsen CJ. Global warming potencial of inhaled anesthetics: application to clinical use. Anest Analg 2010; 111: 92 - 98
- Preckel B, Schlack W. Inert gases as the future inhalational anaesthetics? Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology 2005; 19 (3): 365 - 379.
- Y, por supuesto, los capítulos correspondientes a este tema en los libros de texto habituales en Anestesiología.