

# **FUNDAMENTOS FARMACOLÓGICOS DE LOS ANESTÉSICOS INHALATORIOS.**

**Carmen Gomar Sancho.**

La información que se da en este texto procede de los capítulos de anestesia inhalatoria del libro “Farmacología Aplicada a la Anestesiología”, editado por la FEEA -Ergón SA, que saldrá en el año 2003.

Los capítulos son:

**Farmacocinética de los agentes inhalatorios. Enrique Blanco Rey, José Blanco Rey, Jaime Rodríguez Pérez, Julián Álvarez Escudero.**

**Farmacodinámica de los anestésicos inhalatorios.**

**Julián Álvarez Escudero, Jaime Rodríguez Pérez, Enrique Blanco Rey José Blanco Rey.**

## **FARMACOCINÉTICA DE LOS AGENTES ANESTÉSICOS**

La farmacocinética de los agentes anestésicos describe su captación (absorción) desde el alveolo a la circulación sistémica, su distribución en el organismo, y su eventual eliminación a través de los pulmones o mediante metabolización, preferentemente hepática<sup>(1)</sup>.

Mediante el control de la presión inspiratoria parcial (PI) de un agente inhalatorio, se crea un gradiente entre la máquina de anestesia y su lugar de acción, el cerebro. El principal objetivo de la anestesia inhalatoria es conseguir una presión parcial de anestésico en el cerebro constante y óptima ( $P_{\text{cerb}}$ ). El cerebro y el resto de los tejidos se equilibran con la presión parcial de anestésico inhalatorio que captan mediante la sangre arterial ( $P_a$ ). Igualmente, la sangre se equilibra con la presión parcial alveolar (PA) del anestésico:

$$PA \sim P_a \sim P_{\text{cerb}}$$

Por lo tanto, manteniendo una constante y óptima PA, controlamos de manera indirecta, pero útil, la  $P_{\text{cerb}}$ . La PA de un agente anestésico inhalatorio es un reflejo fiel de su  $P_{\text{cerb}}$  y es la razón que justifica el uso de la PA como un índice de la profundidad anestésica, un reflejo de la rapidez de inducción y recuperación anestésica y una medida de su potencia. El entendimiento

de los factores que determinan la PA y por lo tanto la  $P_{\text{cerb}}$  de un agente inhalatorio, permite al anestesiólogo controlar y ajustar adecuadamente la dosis de agente anestésico que llega al cerebro.

## **FACTORES QUE DETERMINAN LA PRESIÓN PARCIAL ALVEOLAR**

La PA, y por ende la  $P_{\text{cerb}}$  de un agente anestésico inhalatorio viene determinada por la entrada de gas en el alveolo menos la captación de éste desde el alveolo a la sangre arterial (Tabla I). La cantidad de gas que entra en el alveolo depende de 1) PI, 2) ventilación alveolar (VA), y 3) características del sistema anestésico de ventilación. La captación del agente anestésico depende de 1) la solubilidad, 2) el gasto cardíaco (CO), y 3) gradiente de presión parcial alveolo-arterial (A-vD). Estos seis factores actúan simultáneamente a la hora de determinar la PA. El metabolismo y la pérdida insensible transcutánea no influyen significativamente la PA durante la inducción y el mantenimiento de la anestesia.

### **Presión Parcial Inspiratoria de Anestésico**

Durante la administración inicial de un agente inhalatorio es necesario una PI alta. Esta PI elevada de comienzo contrarresta o compensa la captación de anestésico por la sangre y por lo tanto acelera la inducción. Este efecto de la PI es conocido como efecto concentración. Clínicamente el efecto concentración solamente se observa con el óxido nitroso<sup>(1)</sup>. Con el tiempo, al disminuir la captación por la sangre, la PI debe ser disminuida para igualar la menor captación del anestésico. De hecho, el disminuir la PI para equilibrar la menor captación con el tiempo es crucial para conseguir mantener la  $P_{\text{cerb}}$  constante y óptima. Por ejemplo, si la PI fuera mantenida constante a lo largo del tiempo (input constante), la PA (y la  $P_{\text{cerb}}$ ) aumentaría progresivamente a medida que la captación del anestésico por la sangre disminuyera.

**Efecto segundo gas.** El efecto segundo gas es un fenómeno distinto que ocurre independientemente del efecto concentración. La habilidad de un gran volumen captado de un gas (primer gas) para acelerar la PA de un gas acompañante administrado (segundo gas) se conoce como efecto segundo gas. Por ejemplo, el gran volumen inicial usado de óxido nitroso acelera la captación de los gases acompañantes, tales como los anestésicos volátiles y el oxígeno. De hecho, el aumento pasajero (alrededor del 10%) de la  $\text{PaO}_2$  que acompaña la fase

inicial de la administración del óxido nitroso refleja el efecto del segundo gas. Este aumento en la PaO<sub>2</sub> ha sido bautizado como hiperoxigenación.

Aunque el efecto segundo gas puede producir alteraciones detectables en la PA, probablemente no posea significación clínica de importancia.

### **Ventilación alveolar**

La VA aumentada, al igual que la PI, promueve una mayor entrada de anestésicos inhalatorios lo que contrarresta su captación por la sangre. El efecto neto es un más rápido aumento en la PA y por lo tanto, en la inducción de la anestesia. Presumiblemente, la hipoventilación tiene el efecto contrario, relentizando la inducción de la anestesia.

Cuando a veces producimos con la ventilación controlada una hiperventilación, así como disminución del retorno venoso, aceleramos la frecuencia de aumento de la PA en virtud de la entrada aumentada (VA aumentada) y captación disminuida (CO disminuido). Como resultado de esto puede estar aumentado el riesgo de una sobredosis de anestésico. Por esta razón, puede ser conveniente disminuir la PI de los anestésicos volátiles cuando pasamos de ventilación espontánea a controlada.

Otro efecto de la hiperventilación es la disminución del flujo sanguíneo cerebral debido a la disminución de la PaCO<sub>2</sub> asociada. El impacto de la entrada aumentada de gas debido al aumento de la PA debería ser contrarrestado por la entrega disminuida de anestésico en el cerebro.

### **Sistema anestésico de ventilación**

Las características del sistema de ventilación que ejercen alguna influencia sobre la velocidad de aumento de la PA son: 1) volumen del sistema, 2) solubilidad de los anestésicos inhalatorios en los componentes de goma o plástico del sistema, y 3) flujo de entrada de gas desde la máquina de anestesia.

El volumen del sistema anestésico de ventilación actúa como un amortiguador que disminuye la PA. Una entrada alta de gas fresco desde la máquina de anestesia elimina este efecto amortiguador. La solubilidad de los anestésicos inhalatorios en los componentes del sistema de ventilación disminuye inicialmente la velocidad a la cual la PA aumenta. A la finalización de la anestesia, la inversión del gradiente de presión parcial en el sistema anestésico de ventilación resulta en una dilución de los anestésicos, lo que disminuye la velocidad a la cual la PA

disminuye. La subsiguiente reutilización del mismo sistema anestésico de ventilación en otro paciente resulta en una exposición de este paciente a pequeñas concentraciones de anestésico, incluso aunque se hayan seleccionado otras drogas o técnica anestésica.

### **Solubilidad**

La solubilidad en sangre y en los tejidos de los anestésicos inhalatorios viene determinada por los coeficientes de partición<sup>(2)</sup> (Tabla II). Un coeficiente de partición es una frecuencia de distribución que describe como el anestésico inhalatorio se distribuye equitativamente entre dos fases en equilibrio (cuando las presiones parciales son idénticas). Por ejemplo, un coeficiente de partición sangre/gas de 10 significa que la concentración del anestésico inhalatorio es 10 en sangre y 1 en el gas alveolar cuando las presiones parciales de ese anestésico son idénticas en esas dos fases. Es importante saber que los coeficientes de partición son temperatura-dependientes. Por ejemplo, la solubilidad de un gas en un líquido está aumentada cuando la temperatura de ese líquido disminuye.

***Coefficiente de partición sangre/gas.*** Una alta solubilidad en sangre significa que una gran cantidad de anestésico inhalatorio debe disolverse en la sangre antes de que se alcance el equilibrio con la fase gas. Desde el punto de vista farmacológico, la sangre puede ser considerada un reservorio inactivo, siendo determinado su tamaño por la solubilidad del anestésico en dicha sangre. Cuando el coeficiente de partición sangre/gas es alto, una gran cantidad de anestésico se debe disolver en la sangre antes de que la  $P_a$  se equilibre con la  $P_A$  (Fig.1). Clínicamente el impacto de la alta solubilidad sanguínea en la velocidad de aumento de la  $P_A$  puede ser contrarrestada de alguna manera aumentando la  $P_I$ . Cuando la solubilidad sanguínea es baja, se disuelven pequeñas cantidades antes de que se alcance el equilibrio, por lo que la velocidad de aumento de la  $P_A$ , y por lo tanto la  $P_{\text{cerb}}$ , son rápidas<sup>(3)</sup>.

***Coefficiente de partición tejido / sangre.*** Este coeficiente determina el tiempo necesario para el equilibrio del tejido con la  $P_a$  (Tabla II). Puede ser previsto calculando una constante de tiempo (cantidad de anestésico inhalatorio que se debe disolver en el tejido en cuestión, dividida por el flujo sanguíneo de dicho tejido) para cada tejido. El coeficiente de partición cerebro/sangre para los anestésicos volátiles tales como el isoflurano, resultan en unas constantes de tiempo de aproximadamente 3-4 minutos. El equilibrio completo de cualquier tejido, incluido el cerebro, con la  $P_a$  requiere por lo menos de 3 constantes de tiempo.

Esto es lo que justifica mantener la PA de estos anestésicos al menos 15 min. antes de asumir que la  $P_{\text{cerb}}$  es similar. Tres constantes de tiempo para los anestésicos inhalatorios con un coeficiente de partición sangre/gas entre 0,42 y 0,68 son aproximadamente 6 min.

***Paso de óxido nitroso a cámaras cerradas de gas.*** El coeficiente de partición sangre/gas del óxido nitroso (0,46) es 34 veces mayor que el del nitrógeno (0,014). Esta solubilidad diferencial significa que este gas puede abandonar la sangre y entrar en cavidades llenas de aire 34 veces más rápidamente que el nitrógeno puede abandonar dichas cavidades y entrar en la sangre. Como resultado de esta transferencia preferente del óxido nitroso, el volumen o presión de las cavidades aéreas aumenta. Cuando se trata de cavidades compliantes con paredes no rígidas se produce una expansión del volumen de gas (gas intestinal, neumotórax, bullas pulmonares, embolismos aéreos). Por el contrario, la entrada del óxido nitroso en cavidades aéreas con paredes rígidas produce un aumento de la presión (oído medio, ventrículos cerebrales, espacio subdural supratentorial) produce un aumento de la presión.

La magnitud del aumento del volumen o presión viene determinada por la PA del óxido nitroso, el flujo sanguíneo a la cavidad aérea, y la duración de la administración.

En un modelo animal, la inhalación de óxido nitroso dobla el volumen de un neumotórax en 10 min.<sup>(4)</sup> Por lo tanto, la presencia de un neumotórax cerrado es una contraindicación para la administración de óxido nitroso.

De hecho, la disminución de la compliance pulmonar durante la administración de óxido nitroso a pacientes con trauma torácico (fracturas costales) puede reflejar una expansión de un neumotórax previo no diagnosticado.

En contraste con la expansión de un neumotórax, el aumento del volumen de gas intestinal producido por el óxido nitroso es bajo. La cuestión de administrar o no óxido nitroso a pacientes sometidos a cirugía abdominal carece de importancia si la operación es corta. No obstante, limitar la concentración inhalada al 50% puede ser una recomendación prudente cuando el gas intestinal está aumentado (obstrucción intestinal) preoperatoriamente.

### **Gasto cardíaco**

El gasto cardíaco influencia la captación por la sangre, y por lo tanto la PA, transportando más o menos anestésico desde el alveolo. Un gasto cardíaco elevado (nerviosismo, miedo) resulta en una captación más rápida, de tal modo que la velocidad de aumento en la PA, y por lo tanto en

la inducción de la anestesia, está disminuida. Un gasto cardíaco bajo (shock) acelera la velocidad de aumento de la PA debido a que hay menos captación por la sangre. De hecho, una impresión clínica general es que la inducción de la anestesia es rápida en los pacientes shocados.

**Shunt.** Un shunt derecha-izquierda intracardíaco o intrapulmonar disminuye la velocidad de inducción de la anestesia. Este enlentecimiento refleja el efecto dilucional que produce la sangre del shunt que no contiene anestésico en la presión parcial de éste en la sangre que viene de los alvéolos ventilados. Un mecanismo similar es el responsable de la disminución de la PaO<sub>2</sub> en presencia de un shunt derecha-izquierda.

Un shunt tisular izquierda-derecha (fístula arteriovenosa, aumento de la sangre cutánea inducida por el anestésico volátil) resulta en una llegada a los pulmones de sangre venosa conteniendo una presión parcial de anestésico mayor que la presente en la sangre venosa que ha pasado a través de los tejidos.

**Ventilación perdida o espacio muerto.** La ventilación de alvéolos no profundos no influenciará la velocidad de inducción de la anestesia debido a que no se producirá el efecto dilucional en la Pa. El principal efecto de la ventilación perdida es la producción de una diferencia o gradiente entre la PA y la Pa del anestésico inhalatorio. Un mecanismo similar es responsable de la diferencia a menudo observada entre la PCO<sub>2</sub> end-tidal y la PaCO<sub>2</sub>.

### **Diferencia en la Presión Parcial Alveolo-Venosa (DA-v)**

La DA-v refleja la captación tisular de anestésicos inhalatorios. Los tejidos altamente profundos (cerebro, corazón, riñones, hígado) suponen menos del 10% de la masa corporal, pero reciben el 75% del gasto cardíaco (Tabla III). Como resultado, esos tejidos altamente profundos se equilibran rápidamente con la Pa. De hecho, tras 3 constantes de tiempo (entre 6-15 min. para los distintos anestésicos inhalatorios), aproximadamente el 75% de la sangre venosa de retorno tiene la misma presión parcial que la PA (DA-v estrecha). Por esta razón, la captación de anestésicos volátiles desde el alveolo disminuye mucho tras 6-15 min., como refleja el estrechamiento de la diferencia PA-PI. Tras este tiempo, las concentraciones inhaladas de anestésicos volátiles deberían disminuir para mantener una PA constante en presencia de una captación disminuida.

Los músculos esqueléticos y la grasa representan aproximadamente el 70% de la masa corporal pero reciben menos del 25% del gasto cardíaco (Tabla III). Por lo tanto, esos tejidos continúan actuando como reservorios inactivos para la captación de anestésico durante varias horas. De hecho, el equilibrio de la grasa con los anestésicos inhalatorios de la sangre arterial probablemente nunca se consigue.

## **FASE DE DESPERTAR O RECUPERACIÓN DE LA ANESTESIA**

La recuperación de la anestesia puede ser definida como la velocidad a la cual la PA disminuye con el tiempo<sup>(5)</sup>. En muchos aspectos, la recuperación es la inversa de la inducción de la anestesia. Por ejemplo, la VA, la solubilidad y el CO determinan la velocidad a la cual la PA disminuye. Contrariamente, la recuperación está también influenciada por factores únicos a esta fase de la anestesia<sup>(6)</sup>.

### *Diferencias con la inducción*

La recuperación de la anestesia difiere de la inducción en 1) la ausencia de un efecto concentración en la recuperación (la PI no puede ser menor de cero), 2) concentraciones tisulares variables de anestésicos al comienzo de la recuperación, y 3) la importancia potencial del metabolismo en la velocidad de disminución en la PA.

**Concentraciones tisulares.** Las concentraciones titulares de los anestésicos inhalatorios sirven de reservorio para mantener la PA cuando el gradiente de presión parcial cae tras la disminución de la PI a cero a la conclusión de la anestesia.

El impacto del almacenamiento tisular dependerá de la duración de la anestesia y la solubilidad de los anestésicos en varios componentes titulares. Las concentraciones variables de anestésicos en diferentes tejidos a la conclusión de la anestesia contrasta con la inducción, cuando inicialmente todos los tejidos tienen la misma concentración cero de anestésico.

**Metabolismo.** Una diferencia importante entre la inducción de la anestesia y la recuperación de la misma es el potencial impacto del metabolismo en la velocidad de disminución de la PA a la finalización de la anestesia. A este respecto, el metabolismo es un factor determinante en la velocidad de disminución en la PA del muy liposoluble metoxiflurano. El metabolismo y la VA son igualmente importantes en la velocidad de disminución en la PA del halotano, mientras que

la velocidad de disminución en la PA de los menos liposolubles enflurano, isoflurano, sevoflurano y desflurano es debida fundamentalmente a la VA<sup>(7)</sup>.

**Hipoxia por difusión.** Puede ocurrir a la conclusión de la administración de óxido nitroso si los pacientes sólo inhalan aire ambiente.

El alto volumen inicial de óxido nitroso que pasa de la sangre al alveolo cuando se interrumpe la inhalación de este gas puede disolver la PAO<sub>2</sub> hasta el punto que disminuya<sup>(1)</sup>. Esta hipoxia se previene administrando oxígeno al finalizar la anestesia.

## **NEFROTOXICIDAD DE LOS AGENTES VOLATILES**

Hasta principios de los años 60 se creía que los anestésicos volátiles no se metabolizaban en grado significativo en el hombre. El hecho de que algunos pacientes que habían recibido metoxiflurano desarrollaran disfunción renal postoperatoria y que esta disfunción renal pudiera estar relacionado con el flúor (F<sup>-</sup>) que es una conocida nefrotoxina y que se origina durante su metabolización hepática, condujo al reconocimiento de la importancia del metabolismo en la toxicidad relacionada con los anestésicos y representó el mayor estímulo para la investigación sobre la toxicidad de los anestésicos volátiles.

### **Toxicidad del flúor inorgánico**

La toxicidad de las sustancias que contienen flúor inorgánico es conocida desde hace muchos años debido a su frecuente uso como pesticidas, habiéndose originado fatales envenenamientos tras su ingesta accidental. Aunque los fluoruros orgánicos pueden resultar venenosos, su toxicidad está relacionada con su metabolismo que produce F<sup>-</sup>. La toxicidad de los fluoruros inorgánicos está relacionada con el ion flúor en sí mismo. Un ejemplo es el fluoruro sódico, una sustancia que se absorbe fácilmente y que la ingestión de cantidades tan pequeñas como pueden ser 5 o 10 gr. es letal. Los síntomas de la toxicidad aguda incluyen una intensa salivación, vómitos, diarrea, dolor abdominal, convulsiones, hipotensión, fallo respiratorio y hemorragias incoercibles. La toxicidad aguda por F<sup>-</sup> depende de su concentración en sangre y probablemente es debida a la inhibición de varios sistemas enzimáticos, como enolasas, fosfatasas y deshidrogenasas<sup>(8)</sup>.

### **Nefrotoxicidad del flúor inorgánico**

Los efectos nefrotóxicos del  $F^-$  en humanos fueron principalmente referidos pro Goldemberg en 1930<sup>(9)</sup> al haber tratado a pacientes tiorotóxicos en fluoruro sódico IV, desarrollando varios de ellos un síndrome poliúrico que denominó diabetes insípida fluorhídrica.

El mecanismo preciso por el cual el  $F^-$  produce sus efectos tóxicos sobre los riñones no está claro, aunque se han sugerido al menos tres posibles vías:

1. El flúor inorgánico daña el túbulo contorneado proximal interfiriendo con la reabsorción isosmótica que se produce a este nivel. La excesiva carga líquida que llega a la nefrona distal impedirá el desarrollo de la máxima osmolaridad medular, conduciendo a una reabsorción de agua menor en el túbulo colector. Se formarían así grandes cantidades de orina diluida aún en presencia de hormona antidiurética.
2. El flúor inorgánico inhibe la bomba de  $Na^+$  y  $K^+$ , y otros enzimas relacionadas con el transporte de iones en la rama ascendente del asa de Henle. Esto va a conducir a la disminución de la hiperosmolaridad medular renal con la consiguiente insuficiencia renal poliúrica.
3. El flúor inorgánico es un potente vasodilatador. La vasodilatación de los vasa recta llevaría a un lavado medular de solutos aumentado, con la consiguiente incapacidad para concentrar la orina.

### **Nefrotoxicidad del metoxiflurano**

Los agentes inhalatorios comúnmente usados en clínica son etanos halogenados o éteres halogenados. La halogenación de los hidrocarburos disminuye su volatilidad y su inflamabilidad. La halogenación de los éteres también disminuye su hidrosolubilidad y, en algunos casos, su liposolubilidad.

Tras la introducción en 1956 del halotano en la práctica clínica, se desarrolló una intensiva investigación de otros hidrocarburos fluorados con propiedades anestésicas similares. En 1966, Crandell y cols<sup>(10)</sup> reportaron que 16 de 94 pacientes anestesiados con metoxiflurano desarrollaron insuficiencia renal poliúrica asociada a balance líquido negativo, elevaciones del sodio, de la osmolaridad y urea plasmáticas, así como osmolaridad urinaria fija próxima a la del suero. Los pacientes fueron incapaces de concentrar la orina tras restricción de líquidos o administración de vasopresina. La disfunción renal duró entre 10 y 20 días en la mayoría de los

casos, pero en tres pacientes las anomalías duraron más de 1 año. Estos autores concluyeron que el metoxiflurano fue de alguna manera el responsable, pero no pudieron definir de qué forma precisa dañaba el riñón.

Posteriormente Mazze y cols.<sup>(11)</sup> refirieron elevaciones en la concentración plasmática de  $F^-$  en todos los pacientes anestesiados con metoxiflurano, y demostraron que las mayores concentraciones de  $F^-$  se observaron en los pacientes con mayor grado de disfunción renal.

### **Liberación de ion $F^-$ por los agentes anestésicos**

La deshalogenación de los anestésicos se realiza mediante oxidación enzimática en el hígado<sup>(12)</sup>. Esta deshalogenación en liberación de ion  $F^-$  depende en primer lugar de la estructura molecular de cada anestésico. Así, el halotano es resistente a la desfluorinación oxidativa, aunque libera bromo y cloro. El metoxiflurano es desfluorinado fácilmente porque posee dos lugares de ataque enzimático en su molécula. La deshalogenación del enflurano ocurre lentamente y sólo en el carbono terminal. El isoflurano es incluso más estable que el enflurano. El desflurano es el anestésico fluorado más estable de todos. Por el contrario, el sevoflurano es susceptible de desfluorinación<sup>(13)</sup> (Tabla IV).

La disponibilidad de sustrato es otro importante factor que gobierna la liberación de flúor. Esta disponibilidad de sustrato depende fundamentalmente de la solubilidad de cada anestésico y de la duración de la administración del mismo, particularmente importante en los agentes altamente liposolubles que son lentamente liberados desde los depósitos grasos hacia la sangre durante bastantes horas al finalizar la anestesia. Por ejemplo, el metoxiflurano es muy liposoluble (coeficiente de partición aceite/gas de 930). Tras 3 o 4 horas de anestesia la eliminación de metoxiflurano desde los depósitos grasos, permite unos ritmos de desfluorinación máximos durante horas o incluso días. Cousins y Mazze<sup>(14)</sup> demostraron la relación existente entre la duración a la exposición al metoxiflurano, la hiperosmolaridad plasmática, así como la elevación sérica de urea y  $F^-$  seguían una relación dosis-efecto, y que el pico plasmático de flúor ocurría tardíamente, a las 48-72 horas de finalizar la anestesia. Por el contrario, las concentraciones sanguíneas de  $F^-$  tras anestesia con agentes menos solubles como el enflurano<sup>(15)</sup> (coeficiente aceite/gas de 98) o sevoflurano<sup>(13)</sup> (coeficiente aceite/gas de 55), aunque se correlaciona también directamente con la dosis de anestésico administrada expresada como CAM-hora; esto es, la concentración end-tidal media durante la intervención expresada

como CAM, multiplicada por las horas de anestesia, sin embargo disminuye rápidamente al finalizar la anestesia, debido fundamentalmente a la rápida eliminación pulmonar de estos anestésicos, no dando tiempo para un más extenso metabolismo hepático. Así, tras anestesia con enflurano o sevoflurano, el pico máximo plasmático de flúor se alcanza a las 4 horas postoperatorias, descendiendo más del 50% en las primeras 24 horas.

Otro aspecto importante que determina la solubilidad del anestésico es el acceso al sistema enzimático de metabolización. Así, el enflurano por ejemplo, es cinco veces menos soluble en los microsomas hepáticos que el metoxiflurano<sup>(16)</sup>. Sin embargo, la afinidad de los distintos anestésicos por el sitio de ataque enzimática no está bien determinada.

***Papel de la inducción enzimática.*** El sistema del citocromo P-450 lo forman un conjunto de enzimas similares, tipo oxidasa, que se hallan en los microsomas hepáticos y es donde se metabolizan los anestésicos volátiles. Un buen número de estudios han determinado la interacción entre la administración de agentes inductores enzimáticos y el metabolismo de los anestésicos volátiles. Así, se ha comprobado que la administración previa de fenobarbital aumentaba la desfluorinación del metoxiflurano<sup>(17)</sup>, isoflurano<sup>(18)</sup> y sevoflurano<sup>(19)</sup> tanto in vitro como experimentalmente en ratas Fischer 344. En clínica, Churchill y cols<sup>(20)</sup> comunicaron e caso de un paciente que recibió secobarbital durante el mes previo a una anestesia con metoxiflurano (2 CAM/hora) observándose un pico plasmático de F<sup>-</sup> de 114 q/de 114 caron e caso de un paciente que recibió secobarbital durante el mes previo a una anestesia con metoxiflurano (2 CAM/hora) obs<sup>-</sup> radica en la desfluorinación aumentada como consecuencia de la inducción enzimática. Son muchas las sustancias que pueden actuar como inductores enzimáticos, siendo las más habituales además de los barbitúricos, el alcohol, la fenitoína, isoniazida, etc.

Mención especial merece el metabolismo del enflurano. Doley y cols<sup>(21)</sup> midieron las concentraciones plasmáticas de F<sup>-</sup> en 102 pacientes anestesiados con enflurano y que estaban recibiendo de forma crónica una amplia variedad de drogas que se sabe que actúan como inductores enzimáticos, como eran el fenobarbital, fenitoína y el alcohol. Sin embargo no observaron picos séricos de flúor superiores a los esperados.

La única sustancia hasta la fecha descrita como inductora del metabolismo del enflurano es la isoniazida, que también actúa como inductora del metabolismo del metoxiflurano, isoflurano y



máxima osmolaridad la hiperosmolaridad plasmática, hipernatremia, poliuria y baja osmolaridad urinaria. Dosis de anestésico superiores a 7,0 CAM/hora (concentraciones séricas de  $F^-$  con un rango de 120 a 175  $\mu M$ ) causaron importante nefrotoxicidad, mostrando los pacientes marcadas alteraciones electrolíticas plasmáticas y urinarias, pérdida de peso y significativa deshidratación. Otro factor importante es el tiempo que el riñón está expuesto a altas concentraciones de  $F^-$ , esto es, el área bajo la curva (Fig.2). Así, se ha comprobado que la nefrotoxicidad tras anestesia con metoxiflurano no solamente está relacionada con concentraciones plasmáticas de flúor superiores a 50  $\mu g$ , esto es, el área bajo la curva (Fig.2). Así, se ha comprobado que la nefrotoxicidad  $tr^{(24)}$ . Esto es determinante en el menor potencial nefrotóxico de los agentes volátiles actualmente utilizados en la clínica, como son el enflurano y el sevoflurano. Aunque ambos anestésicos son susceptibles de ser metabolizados en los microsomas hepáticos liberando ión flúor a la sangre, el bajo coeficiente de partición sangre/gas de ambos facilita su rápida eliminación por los pulmones tras cesar su administración, estando menos tiempo disponible el agente anestésico para su metabolización hepática. Así, mientras tras anestesia con metoxiflurano el pico plasmático de flúor se observa a las 48-72 horas, disminuyendo en los días siguientes la concentración plasmática muy lentamente, por lo que los riñones están expuestos a altas concentraciones de  $F^-$  durante varios días; el pico plasmático de  $F^-$  tras anestesia con enflurano o sevoflurano se alcanza durante las primeras 4-8 horas postoperatorias, disminuyendo más del 50% de este valor en las primeras 24 horas, por lo cual los riñones están expuestos durante menos tiempo el flúor, independientemente de cuál sea su valor<sup>(5)</sup>.

Tanto el isoflurano como el desflurano son menos susceptibles de ser metabolizados, por lo que es poco probable que se observen cifras altas de ion  $F^-$  tras su administración.

### **Pacientes con disfunción renal preoperatoria**

En pacientes sometidos a cirugía existen otros factores que puede esperarse contribuyan al desarrollo de insuficiencia renal postoperatoria, como son la disfunción renal preoperatoria, la administración de otros agentes nefrotóxicos y finalmente, la presencia de hipotensión, hipoxemia o sepsis.

Los pacientes sometidos a cirugía con disfunción renal preexistente, suponen un dilema clínico para el anestesiólogo. ¿Podría incluso un pequeño grado de disfunción renal secundaria a la exposición al flúor en estos pacientes, agravar significativamente la disfunción renal? Además, en presencia de una función renal reducida podría estar disminuida la eliminación urinaria de flúor y por tanto, ser mayores las concentraciones plasmáticas de  $F^-$  tras la anestesia, manteniéndose elevadas por periodos más largos de tiempo. También es posible que el umbral para nefrotoxicidad por flúor pudiera ser menor en los pacientes con disfunción renal previa. Solamente han sido reportados hasta la fecha tres casos de disfunción renal postoperatoria en pacientes con enfermedad renal previa y que pudiera ser atribuida al  $F^-$  liberado del metabolismo de un anestésico volátil diferente al metoxiflurano. En los tres casos el agente implicado fue el enflurano, no estando claro sin embargo, que el  $F^-$  fuera el causante de la disfunción renal. Harnett y cols.<sup>(25)</sup> describieron el caso de una mujer de 42 años con bajo aclaramiento de creatinina (55 ml/min) que desarrolló insuficiencia renal tras 3 horas de exposición al enflurano. La concentración de flúor no fue determinada. La paciente sufrió un periodo de hipotensión intraoperatoria y fue tratada durante y tras la operación con varios antibióticos potencialmente nefrotóxicos. Loehing y Mazze<sup>(26)</sup> reportaron el caso de un paciente en el cual la anestesia con enflurano pudiera haber sido un factor añadido en el deterioro de un riñón transplantado. En este caso, la insuficiencia renal probablemente fue exacerbada por un inadecuado reemplazo de líquidos intraoperatorios. El pico sérico de  $F^-$  fue sólo de 16  $\mu M$ . Eichhorn y cols.<sup>(27)</sup> refirieron el tercer caso; un paciente con fallo renal tras 6 horas de anestesia con enflurano. El curso postoperatorio en este paciente se complicó con anuria que no es típica de la nefrotoxicidad por  $F^-$ . Así mismo, la concentración plasmática de  $F^-$  medida en el segundo día postoperatorio fue de 96  $\mu M$ . *medida en el segundo día postoperatorio fue de 96 no es típica de la anuria, la alta concentración de flúor, así como el inusual patrón de disminución del flúor, hace este caso difícil de explicar.*

*Se ha estudiado la cinética del  $F^-$  en pacientes sanos, anéfricos y en pacientes con función renal disminuida<sup>(28)</sup>. Ninguna diferencia clínica o estadística significativa pudo ser demostrada entre los tres grupos con respecto a la máxima concentración de flúor en plasma o*

su ritmo de disminución tras anestesia con enflurano. La concentración de  $F^-$  estuvo por debajo de  $50 \text{ } \mu\text{M}$  en todos los pacientes.

Hasta la fecha no han sido descritos casos de toxicidad renal postoperatoria tras anestesia con isoflurano, desflurano o sevoflurano<sup>(29)</sup>.

Es probable que tras la administración de cualquiera de los agentes volátiles actualmente disponibles en la práctica clínica, la reducción en la capacidad del riñón para excretar una carga de  $F^-$  por la disfunción preoperatoria, sea compensada por el depósito del  $F^-$  originado en el metabolismo del anestésico, en los tejidos calcificados del organismo. Es por esto que la disfunción renal preoperatoria no resulte en una anormal cinética del  $F^-$  y la disfunción renal no se vea agravada por el flúor<sup>(30)</sup>.

### **Administración concurrente de otras nefrotoxinas**

La administración concomitante de más de un agente nefrotóxico, puede inesperadamente afectar la función renal. Son varios los trabajos que describieron el sinergismo en su acción nefrotóxica que presentan el metoxiflurano y los aminoglucósidos<sup>(31)</sup>. Han sido varios los mecanismos propuestos para explicar esta interacción. La reducción de la excreción renal de  $F^-$  puede incrementar tanto el pico sérico de flúor, como la duración de la exposición. El depósito en los huesos parece suficiente para compensar la eliminación renal disminuida. Sin embargo, es poco probable que este mecanismo sea suficiente para compensar una elevada carga de  $F^-$  en sangre procedente de la biotransformación hepática del metoxiflurano. Así, la administración conjunta de un aminoglucósido combina su efecto nefrotóxico (disminución del filtrado glomerular) con la toxicidad del  $F^-$ . También puede ser posible que la interacción tóxica sea debida a la combinación del aminoglucósido,  $F^-$  y el ácido oxálico procedente también del metabolismo del metoxiflurano.

¿Existe interacción entre los aminoglucósidos y algún otro anestésico volátil? Son varios los experimentos en animales (rata Fisher 344) que demuestran la falta de interacción nefrotóxica entre la gentamicina y la anestesia con enflurano o halotano<sup>(28)</sup>. Tampoco hasta la fecha hay casos descritos de nefrotoxicidad tras anestesia con enflurano, isoflurano, sevoflurano o desflurano en pacientes tratados con aminoglucósidos.

Otra sustancia investigada por su potencial interacción con el  $F^-$  es la ciclosporina A. Este fármaco es ampliamente utilizado como inmunosupresor en los trasplantes de órganos, siendo

uno de sus más importantes efectos secundarios la toxicidad renal. Karasch y cols<sup>(32)</sup> investigaron en modelo animal la administración de ciclosporina A y la anestesia con enflurano y no observaron ningún caso de disfunción renal<sup>(33)</sup>. En la clínica hasta la fecha, no se han referido casos de toxicidad renal en pacientes anestesiados con halogenados y tratados simultáneamente con ciclosporina A. Parece poco probable que exista interacción tóxica entre esta sustancia y las bajas concentraciones de F<sup>-</sup> que se originan en el metabolismo de los anestésicos volátiles que actualmente se utilizan en clínica<sup>(34,35)</sup>.

Respecto a los mecanismos farmacológicos de los inhalatorios deberíamos recordar varios detalles importantes, que nos pueden ayudar a entender su mecanismo de acción:

- La potencia de un anestésico depende de si es más o menos liposoluble, de forma que aumenta la potencia cuando aumenta la liposolubilidad (Figura 3). Cuando un fármaco es más liposoluble, es más hidrofóbico, y a la inversa, si el fármaco es más hidrofílico, es menos lipofílico y menos liposoluble. Esta distinta lipofilia, puede ser cuantificada por el cociente de partición aceite/agua. Este fenómeno, se recoge en la regla de Meyer-Overton
- No existe un antagonista farmacológico para los fármacos que producen anestesia general, lo que concuerda con la regla de Meyer-Overton que postula la no especificidad de estos fármacos en una acción en la que no está implicado ningún receptor específico, aunque se pueden afectar varios.
- Cuando en una serie de fármacos del mismo grupo como los n-alcoholes, su potencia anestésica aumenta cuando se añaden grupos metilo a la molécula, lo cual aumenta su hidrofobia.
- La presión atmosférica tiene un importante efecto en el efecto de los anestésicos inhalatorios, puesto que se sabe que animales de experimentación anestesiados, se despiertan si se incrementa la presión de la cámara, y vuelven a un plano anestésico, cuando se produce la bajada de la presión. Este fenómeno está directamente relacionado con el efecto anestésico de los gases inertes, sin embargo este efecto no existe con el helio y si existe con el argón, que es un anestésico general.

- El margen de seguridad de los anestésicos generales es muy bajo, puesto que habitualmente aparecen efectos indeseables con concentraciones dobles a las que se necesitan para producir un plano quirúrgico.
- La potencia de un determinado fármaco, varía poco cuando se usa en diversas especies de animales, lo que sugiere que las estructuras implicadas en su acción son las mismas.

### **Concepto de MAC/CAM**

La potencia de los anestésicos inhalatorios pueden medirse gracias al concepto de MAC ("Minimal Alveolar Concentration") o CAM (Concentración alveolar mínima).

La MAC se define como la concentración alveolar de un anestésico en forma de gas o vapor, medido a la presión atmosférica normal, que suprime la respuesta motora en el 50% de los individuos sometidos a un estímulo doloroso como la incisión cutánea.

La MAC corresponde a la concentración al final de la espiración del anestésico inhalatorio, tras el período de equilibrio, en adultos de 30 a 55 años, y lógicamente está influenciada por la edad, la presión y las alteraciones de los iones plasmáticos, fundamentalmente el sodio, tal y como se muestra en la tabla 1

### **Función cerebral**

Los anestésicos halogenados, deprimen la actividad neuronal de forma distinta en función de las distintas áreas cerebrales. Sus efectos son muy variables en las diferentes funciones neuronales

En la anestesia general deben estar al menos presentes dos componentes fundamentales: La amnesia y la inmovilidad ante el estímulo quirúrgico. Tradicionalmente se afirmaba, que la acción anestésica de los halogenados, dependía de una acción supraespinal pura. Actualmente está demostrado que la acción amnésica de los mismos depende de su acción en varias estructuras cerebrales, y que la capacidad de estos fármacos para abolir la respuesta motora ante la estimulación quirúrgica, depende de un mecanismo espinal, y no de una acción cerebral. Es decir, podemos asegurar que las estructuras extracraneales tienen una función fundamental a la hora de explicar estos mecanismos.

El sistema reticular tiene un papel perfectamente definido para mantener las situaciones de consciencia y vigilia. Ante esta situación, parece lógico pensar que el sistema reticular tenga un lugar preferente entre los lugares de acción de los anestésicos halogenados, sin embargo pensar que todos los efectos de los anestésicos halogenados en el SNC pueden explicarse por su acción en el sistema reticular, resulta cuando menos una excesiva simplificación del problema; por otra parte, el efecto de los halogenados en el sistema reticular, puede ser estimulador, inhibidor, o sencillamente no tener efecto. En otras estructuras intracraneales, los efectos de los halogenados pueden ser muy variables. Generalmente tienen un efecto inhibidor sobre la excitabilidad neuronal, pero es bien sabido que algunos agentes anestésicos como el enflurane la pueden aumentar.

La gran variabilidad de los efectos de los anestésicos inhalatorios sobre las diversas estructuras cerebrales, puede deberse a que en cada área del sistema nervioso central existe un número relativamente pequeño de neuronas con una gran sensibilidad a estos anestésicos, mientras que las demás neuronas tienen una sensibilidad mucho menor

### **Trasmisión neuronal**

Está demostrado, que los anestésicos inhalatorios, pueden bloquear la transmisión neuronal en varios niveles, sin embargo está perfectamente demostrado que carecen de efectos a nivel de nervios periféricos, o receptores nociceptivos y muy escaso o nulo efecto en la transmisión axonal del estímulo.

Pueden bloquear la transmisión sináptica por interferencia sobre la liberación del neurotransmisor -efecto presináptico-, por interferencia con la unión del neurotransmisor a los receptores sinápticos -efecto sináptico-, o interfiriendo sobre la activación neuronal tras la unión del neurotransmisor al receptor (efecto postsináptico)

### **Flujo sanguíneo cerebral y consumo de oxígeno cerebral**

Podemos asumir que todos los anestésicos halogenados disminuyen el consumo de oxígeno cerebral, sin embargo estos fármacos interfieren con el acoplamiento entre metabolismo cerebral y flujo sanguíneo cerebral, de forma que aunque disminuye el consumo de oxígeno, no modifican o aumentan el flujo. El efecto de los halogenados sobre la circulación cerebral es sin

embargo difícil de cuantificar exactamente, sin embargo el efecto de los halogenados sobre la autorregulación, hace que esta se rompa de algún modo, o al menos se modifique, de forma que el flujo sanguíneo cerebral, pasa a ser parcial o totalmente dependiente de la presión de perfusión cerebral con niveles de presión que anteriormente no modificaban el mencionado flujo.

Esta modificación de la autorregulación es muy variable, y la producen fundamentalmente el halotano y el enflurano siendo mucho menor con el Isoflurano y el sevoflurano.

Todos los halogenados causan disminución el flujo sanguíneo cerebral, aunque este efecto es mucho menor con el halotano que con otros agentes. Por otra parte el flujo sanguíneo cerebral crítico, definido como aquel que no produce secuelas isquémicas cerebrales, es mucho menor con el isoflurano que con el halotano.

La reactividad cerebrovascular al CO<sub>2</sub> se conserva durante la anestesia con todos los agentes halogenados que se usan en la clínica.

Los efectos del protóxido de nitrógeno, son diferentes, puesto que existen datos que demuestran que aumenta el flujo sanguíneo cerebral, el consumo de oxígeno y la presión intracraneal, posiblemente debido a su efecto simpaticomimético. Sus efectos de todas formas, estos efectos pueden ser fácilmente modificados por los anestésicos que acompañen al protóxido.

### **Presión intracraneal**

Los anestésicos inhalatorios aumentan la presión intracraneal debido a su efectos sobre el flujo sanguíneo cerebral. Este efecto sobre la presión intracraneal depende de la capacidad vasodilatadora cerebral y sigue el siguientes esquema: halotano >> enflurano > isoflurano = sevoflurano = desflurano

En pacientes con

### **Efectos cardiovasculares de los anestésicos inhalatorios**

Los anestésicos inhalatorios afectan al sistema cardiovascular por su capacidad para modificar por acción directa los cuatro parámetros que definen su situación funcional: contractilidad, precarga, postcarga y cronotropismo y de la acción indirecta sobre los mismos a través de sus

efectos sobre el sistema simpático, modificando la respuesta de los barorreceptores. Por otra parte, pueden alterar la circulación coronaria. De este conjunto de modificaciones y de la influencia de la cirugía derivan las alteraciones cardiovasculares que pueden ser observadas en la clínica.

Los anestésicos halogenados disminuyen la contractilidad por alteración de la dinámica del calcio en la célula cardíaca, mucho más manifiesta con el halotano y el enflurano. Disminuyen la compliance del ventrículo izquierdo, provocando un enlentecimiento en la relajación isovolumétrica, que es dosis dependiente y más importante con el halotano y el enflurano que con los otros halogenados. El protóxido de nitrógeno, no parece afectar la función diastólica.

No modifican de forma importante el retorno venoso su capacidad venodilatadora es escasa, las modificaciones de la Presión Venosa Central y de la Presión Capilar Pulmonar, se deben a modificaciones de la contractilidad.

Todos los agentes halogenados son vasodilatadores menos el halotano. El isoflurano, es el más vasodilatador de todos ellos, pero su efecto no es igual en todos los órganos y sistemas.

Tienen escasos efectos sobre las resistencias vasculares pulmonares, pero el protóxido de nitrógeno, si tienen efectos importantes, que son más llamativos en pacientes con hipertensión pulmonar preexistente.

El efecto fundamental de los halogenados sobre la circulación pulmonar, es su capacidad para inhibir el "reflejo de vasoconstricción pulmonar hipóxica". Esta inhibición bien demostrada con el halotano, enflurano e isoflurano hace que en caso de atelectasias o de existencias de zonas del pulmón mal ventiladas, se mantenga el flujo sanguíneo pulmonar a estos alvéolos mal ventilados con el consiguiente aumento del shunt intrapulmonar.

Salvo el halotano, los halogenados producen aumento de la Frecuencia Cardíaca en voluntarios sanos. Merece la pena destacarse es la capacidad del halotano, y en mucha menor medida de otros halogenados, de producir sensibilización del miocardio a las catecolaminas y favorecer la existencia de arritmias por reentrada, o de otras arritmias más peligrosas como la taquicardia y la fibrilación ventricular.

El Gasto Cardíaco disminuye sensiblemente -de forma dosis dependiente- con el halotano y con el enflurano y de forma mucho menos importante con los demás halogenados. Aunque todos estos fármacos disminuyen la contractilidad, la existencia de vasodilatación periférica

contribuye al mantenimiento del gasto cardiaco en algunos anestésicos. Los efectos sobre la presión arterial, dependen de los efectos sobre el gasto cardíaco y sobre las resistencias vasculares sistémicas.

Inicialmente los halogenados disminuyen el consumo de oxígeno miocárdico por su acción sobre la contractilidad, el gasto cardiaco y las resistencias periféricas, pero por otra parte modifican la autorregulación coronaria, de forma que el flujo sanguíneo coronario depende de la presión arterial media.

El isoflurano disminuye las resistencias vasculares coronarias de forma mucho más importante que el halotano o que el enflurano lo que produce una mayor ruptura de la autorregulación. Esta ruptura de la autorregulación coronaria, dio lugar en décadas pasadas, a una cierta polémica sobre la posibilidad de que el isoflurano ocasionase “robo coronario” pero este hecho no tiene ninguna importancia clínica. Los anestésicos halogenados, tienen por otra parte un cierto efecto protector ante la isquemia y la reperfusión miocárdica, relacionado con los canales del potasio ATPasa dependientes.

El efecto del N<sub>2</sub>O sobre el reflejo vasoconstrictor pulmonar hipóxico, es inconstante.

### **Efectos de los anestésicos inhalatorios sobre la ventilación**

Los agentes inhalatorios producen una depresión dosis dependiente y drogo-específica de la ventilación. Además de estos efectos específicos conviene recordar que existen otros inespecíficos propios del estado anestésico per se, como la reducción del volumen pulmonar y las alteraciones gravitacionales sobre la función diafragmática. Los efectos de los anestésicos inhalatorios probablemente son debidos a una depresión del centro de la ventilación y a una disminución periférica de la función de la musculatura intercostal y diafragmática. A pesar de las diferencias existentes entre los diferentes anestésicos inhalatorios, no se han observado discrepancias en la incidencia de complicaciones respiratorias postoperatorias entre el halotano, enflurano e isoflurano.

Todos los inhalatorios aumentan la frecuencia respiratoria de forma dosis dependiente, aunque el isoflurano tiene su techo en torno a una MAC de 1. Por el contrario, el volumen corriente disminuye de modo paralelo y en mayor proporción que el aumento de la frecuencia

respiratoria, por lo que el volumen minuto disminuye y se eleva la PaCO<sub>2</sub>. La respiración se vuelve, por tanto, rápida, superficial, regular y rítmica.

Los anestésicos halogenados, y el N<sub>2</sub>O en un grado bastante menor, producen una disminución de la pendiente de la curva de respuesta ventilatoria al CO<sub>2</sub>, es decir que disminuyen la sensibilidad a la estimulación hipercápnica. Estos efectos son patentes a concentraciones tan bajas como 0,1 MAC y, teóricamente, los halogenados podrían ordenarse de modo creciente según su mayor capacidad atenuadora como sigue: halotano < desflurano < sevoflurano e isoflurano < enflurano (73). Se cree que son debidos a una depresión del núcleo del haz solitario.

El N<sub>2</sub>O administrado incluso en condiciones hiperbáricas no altera prácticamente la PaCO<sub>2</sub> (

Los anestésicos halogenados a 1 MAC producen una dilatación bronquial similar entre ellos en el broncoespasmo inducido por un estímulo tóxico o colinérgico. Por otro lado, los anestésicos inhalatorios producen un cierto aumento de las resistencias de las vías aéreas por pérdida de volumen pulmonar. El mecanismo de broncodilatación es plurifactorial y actuaría por dos vías, la de la relajación directa de la musculatura lisa por el anestésicos halogenados y, la de la inhibición de reflejos neurales mediados por el vago.

El halotano y el sevoflurano se caracterizan por no ser irritantes de las vías aéreas superiores. Con ambos se puede obtener una inducción anestésica inhalatoria bien tolerada desde el punto de vista respiratorio. La inducción es más rápida con el sevoflurano por su menor coeficiente de partición sangre-gas. El desflurano es tan irritante como el isoflurano pero debe administrarse a concentraciones más elevadas y puede producir en la inducción tos, hipersecreción, apnea y laringoespasma. El sevoflurano puede ser el agente de elección para la anestesia del paciente asmático, ya que es menos irritante que el isoflurano y el desflurano y, además, no potencia el efecto arritmogénico de las catecolaminas como el halotano en estos pacientes que pueden estar en disposición de necesitar estas drogas como broncodilatadores. Los anestésicos halogenados inhiben el flujo mucociliar

### **Efectos de los anestésicos inhalatorios sobre la función neuromuscular**

Los anestésicos halogenados poseen una acción miorelajante propia, permitiendo la laringoscopia e intubación endotraqueal a altas concentraciones. Potencian, además, la acción

de los relajantes musculares. El mecanismo de acción no está totalmente aclarado pero parece relacionado con la depresión del SNC y con algún efecto postsináptico sobre la unión neuromuscular.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Stoelting UK. Basic pharmacologic principles: Pharmacokinetics of inhaled anesthetics. In: Stoelting RK, ed. *Basics of Anesthesia*. New York, Churchill Livingstone Inc. 1994;18-44.
2. Malviya S, Lerman J. The blood/gas solubilities of sevoflurano, isoflurano, halothane, and serum constituent concentrations in neonates and adults. *Anesthesiology* 1990;72:793-96.
3. Yasuda N, Lockhart SH, Eger EI II, et al. Comparison of kinetics of sevoflurane and isoflurane in humans. *Anesth Analg* 1991;72:316-24.
4. Hazards of nitrous oxide anesthesia in bowel obstruction and pneumotorax. *Anesthesiology* 1965;26:61-66.
5. Blanco E, Blanco J, Vidal MI, Fagundo S, Campaña O, Alvarez J. Comparison of maintenance and recovery characteristics of sevoflurane-nitrous oxide and enflurane-nitrous oxide anesthesia. *Eur J Anaesthesiol* 1994;6:67-71.
6. Taraze EM, Philip DK. A comparison of recovery after sevoflurane or desflurane in ambulatory anesthesia. *J Clin Anesth* 1998;10:272-77.
7. Tang J, Chen L, White PF, et al. Recovery profile, cost, and patient satisfaction with Propofol and sevoflurane for fast-track office-based anesthesia. *Anesthesiology* 1999;91:253-61.
8. Acute fluoride toxicity: pathophysiology and management. *Drug Safety* 1990;5:79-85.
9. Goldemberg L. Treatment de la maladie de Basedow et de l'hyperthyroïdisme par le fluor. *Presse Med* 1930;102:1751-54.
10. Crandell WB, Pappas SG, McDonald A. Nephrotoxicity associate with methoxyflurane anesthesia. *Anesthesiology* 1996;27:591-607.
11. Mazze RI, Cousins MJ, Kosek JC. Strain differences in metabolism and susceptibility to the nephrotoxic effects of methoxyflurane in rats. *J Pharmacol Exp Ther* 1973;184:481-88.
12. Carpenter RL, Eger EI II, Hohnson BH, et al. The extent of metabolism of inhaled anesthetics in humans. *Anesthesiology* 1986;65:201-5.
13. Patel S, Goa KL. Sevoflurane : A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and its clinical use in general anaesthesia. *Drugs* 1996;51:658-700.
14. Cousins MJ, Mazze RI. Methoxyflurane nephrotoxicity. A study of dose response in man. *JAMA* 1973;225:1611-16.
15. Conzen PF, Nuscheler M, Melotte A, et al. Renal function and serum fluoride concentration in patients with stable renal insufficiency after anesthesia with sevoflurane or enflurane. *Anesth Analg* 1995;81:569-75.
16. Grenstein LR, Hitt BA, Mazze RI. Metabolism in vitro of enflurano, isoflurano and methoxyflurane. *Anesthesiology* 1975;42:420-24.
17. Cohen PJ. Effect of anesthetics on mitochondrial function. *Anesthesiology* 1973;39:153-64.
18. Mazze RI, Hitt BA, Cousins MJ. Effect on enzyme induction with Phenobarbital on the in vivo and in vitro defluorination on isoflurano and methoxyflurane. *J Pharmacol Exp Ther* 1974;190:523-29.
19. Cook TL, Beppu WJ, Hitt BA, et al. A comparison of renal effects and metabolism of sevoflurane and methoxyflurane in enzyme-induced rats. *Anesth Analg* 1975;54:829-34.
20. Churchill D, Yacoub JM, Symes A, Gault MH. Toxic nephropathy after low-dose methoxyflurane anesthesia: drug interaction with secobarbital. *Can Med Assoc J* 1976;114:326-329.
21. Dooley JR, Mazze RI, Rice SA, Borel JD. Is enflurano defluorination inducible in humans. *Anesthesiology* 1982;50:213-17.
22. Mazze RI, Woodruff RE, Heerdt ME. Isoniazid-induced Enflurane defluorination in humans. *Anesthesiology* 1982;57:5-8.
23. Higuchi H, Satoh T, Arimura S, Kanno M, Endoh R. Serum inorganic fluoride levels in mildly obese patients during and after sevoflurane anesthesia. *Anesth Analg* 1993;77:1018-1021.
24. Mazze RI. Fluorinated anaesthetic nephrotoxicity: an update. *Can Anaesth Soc J* 1984;31:S16-22.
25. Hartnett MN, Lane W, Bennett WM. Nonoliguric renal failure and enflurano. *Ann Intern Med* 1974;81:560.
26. Loehning R, Mazze RI. Possible nephrotoxicity from enflurano in a patient with severe renal disease. *Anesthesiology* 1974;40:203-5.

27. Eichhorn JH, Hedley-White J, Steinman TI, et al. Renal failure following enflurano anesthesia. *Anesthesiology* 1976;45:557-60.
28. Higuchi H, Arimura S, Sumikura H, Satoh T, Kanno M. Urine concentration ability after prolonged enflurane anaesthesia. *Br J Anaesth* 1994;73:230-40.
29. Tsukamoto N, Hirabayashi Y, Shimizu R, Mitsuata H. The effects of sevoflurane and isoflurano anesthesia on renal tubular function in patients with moderately impaired renal function. *Anesth Analg* 1996;82:909-13.
30. Nishiyama T, Hanaoka K. Inorganic fluoride kinetics and renal and hepatic function after repeated sevoflurane anesthesia: *Anesth Analg* 1998;87:468-73.
31. Mazze RI, Callan CM, Galvez ST, Delgado-Herrera L, Mayer DB. The effects of sevoflurane on serum creatinine and blood urea nitrogen concentrations: A retrospective, twenty-two center, comparative evaluation of renal function in adult surgical patients. *Anesth Analg* 2000;90:683-88.
32. Kharasch ED, Thorning E, Garton K, Hankins DC, Kilty CG. Role of renal cysteine conjugate beta-lyase in the mechanism of compound A nephrotoxicity in rats. *Anesthesiology* 1997;86:160-71.
33. Lewis JH, Zimmerman HJ, Ishak KG, Mullick FG. Enflurane hepatotoxicity. A clinicopathologic study of 24 cases. *Ann Intern Med* 1983;98:984-92.
34. Martin JL, Plevak DJ, Flannery KD, et al. Hepatotoxicity after desflurane anesthesia. *Anesthesiology* 1995;83:1125-29.
35. Nishiyama T, Yokoyama T, Hanoka K. Liver and renal function after repeated sevoflurane or isoflurano anaesthesia. *Can J Anaesth* 1998;45:789-93.

**Tabla I. Factores que determinan el gradiente de presión parcial de anestésico****Transferencia del agente desde la máquina de anestesia al alveolo**

Presión parcial inspiratoria

Ventilación alveolar

Características del sistema anestésico de ventilación

**Transferencia del agente desde el alveolo a la sangre arterial**

Coeficiente de partición sangre/gas

Gasto cardíaco

Gradiente alveolo-venoso de la presión parcial

**Transferencia del agente desde la sangre arterial al cerebro**

Coeficiente de partición cerebro/sangre

Gradiente alveolo-venoso de la presión parcial

**Tabla II. Características comparativas de los anestésicos inhalatorios**

	<b>Isoflurano</b>	<b>Enflurano</b>	<b>Halotano</b>	<b>Desflurano</b>	<b>Sevoflurano</b>	<b>N<sub>2</sub>O</b>
<b>Coeficiente Sangre/Gas</b>	1,4	1,9	2,4	0,42	0,68	0,46
<b>Coeficiente Cerebro/Sangre</b>	1,6	1,5	1,9	1,3	1,7	1,1
<b>Coeficiente Músculo/Sangre</b>	2,9	1,7	3,4	2,0	3,1	1,2
<b>Coeficiente Grasa/ Sangre</b>	45	36	51	27	48	2,3
<b>Coeficiente Aceite/Sangre</b>	91	96	224	18,7	53,4	1,4
<b>MAC (vol%)</b>	1,15	1,68	0,75	7,25	2,05	105
<b>Presión vapor (mmHg,20°C)</b>	240	172	244	669	160	-
<b>Peso molecular</b>	184.5	184.5	197.4	168	200	44
<b>Estable en cal sodada</b>	Sí	Sí	No	Sí	Sí	Sí

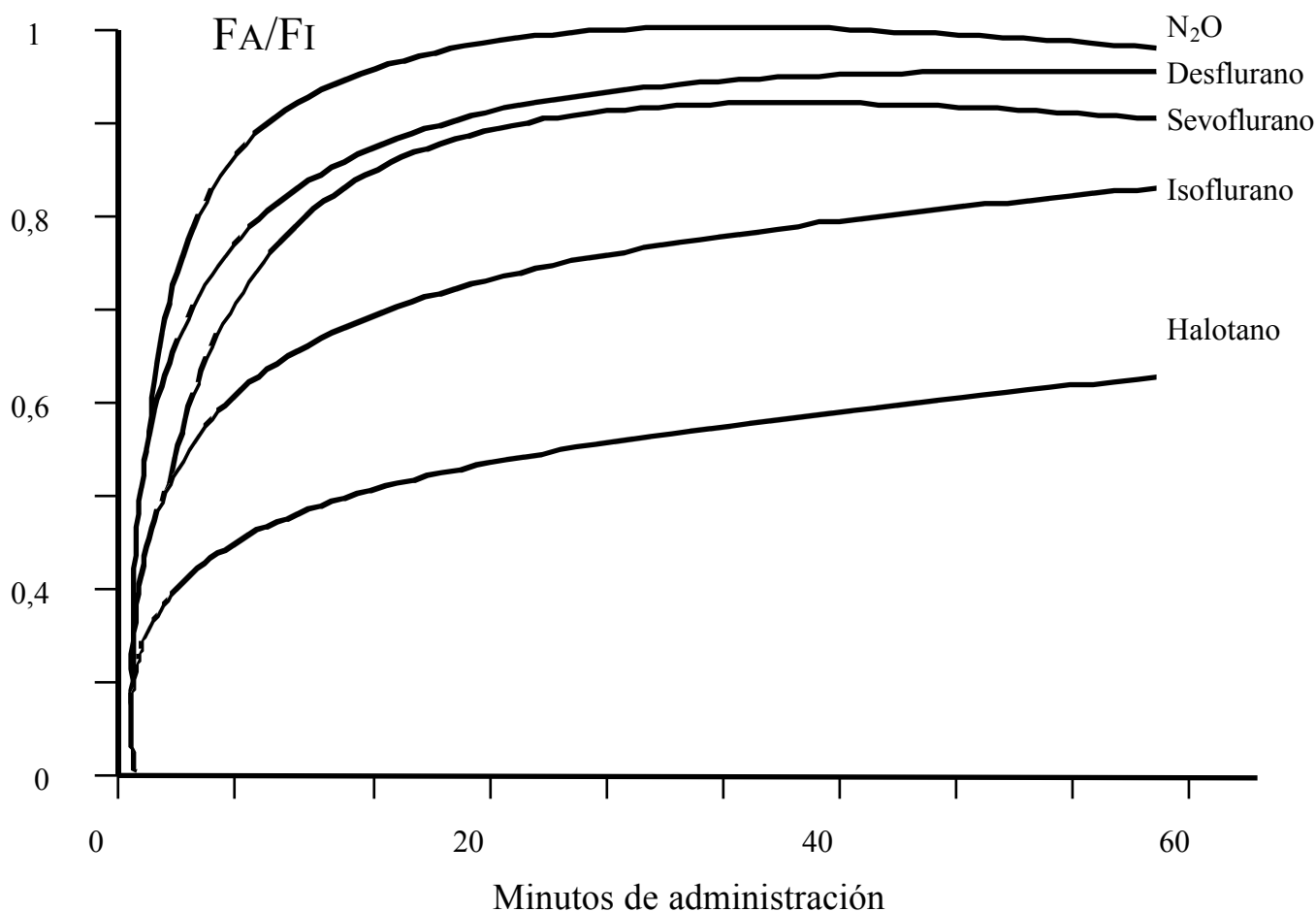
**Tabla III. Compartimentos titulares corporales**

	<b>Porcentaje de la masa corporal*</b>	<b>Flujo sanguíneo (% del gasto cardíaco)</b>
Grupo rico en vasos	10%	75%
Grupo muscular	50%	19%
Tejido graso	20%	5%
Grupo pobre en vasos	20%	1%

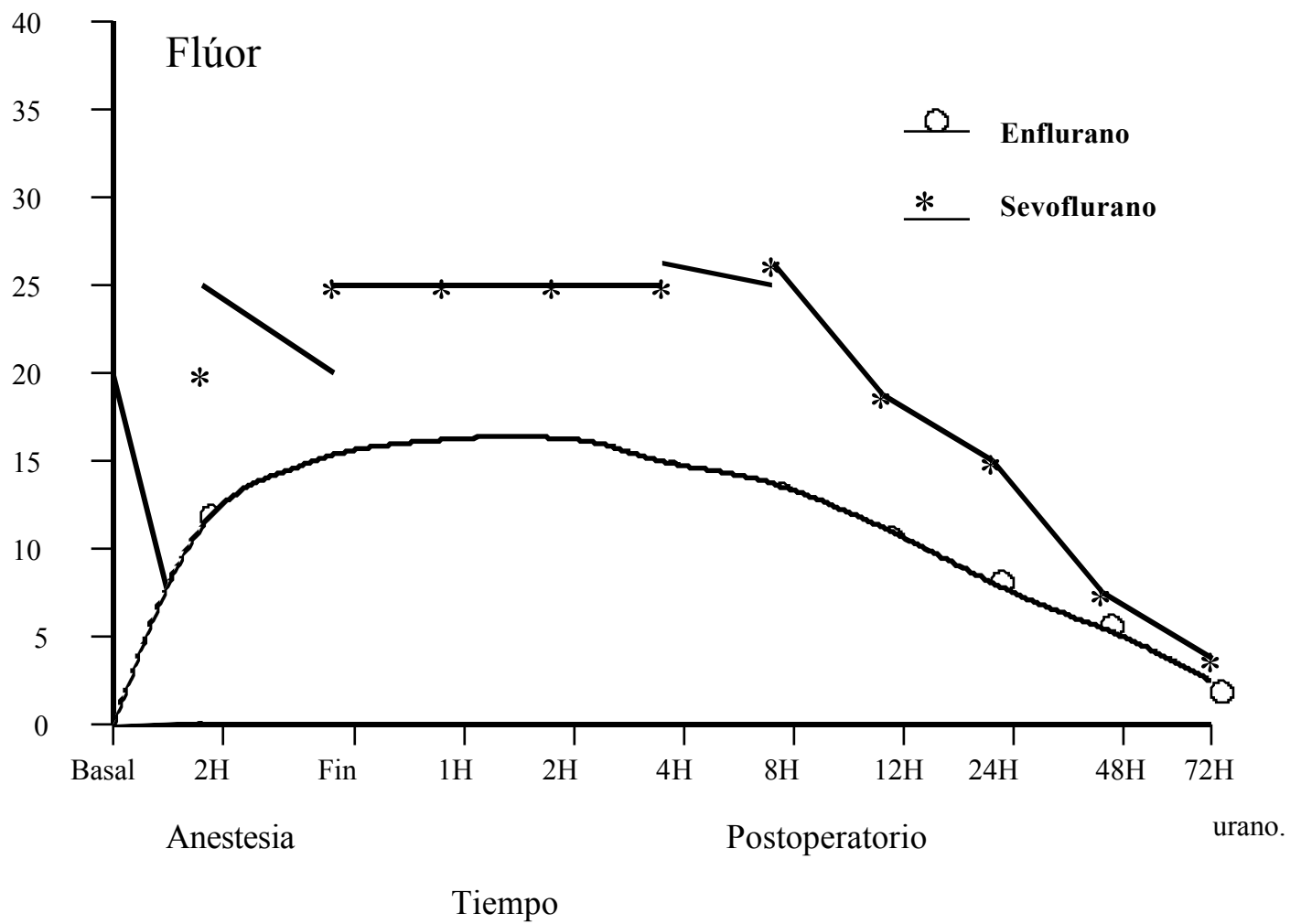
\*adulto de 70 kg

**Tabla IV. Porcentaje de anestésico administrado recuperado como metabolitos**

Oxido nitroso	0,004%
Desflurano	0,02%
Isoflurano	0,17%
Enflurano	2,4%
Sevoflurano	3%
Halotano	15-20%
Metoxiflurano	50%



**Figura 1.** El coeficiente de partición sangre/gas es el principal determinante de la velocidad a la cual la concentración alveolar (FA) aumenta para una concentración inspirada constante (FI). A pesar de una solubilidad sanguínea similar, la velocidad de aumento de la FA es más rápida para el óxido nitroso que para el desflurano o sevoflurano, reflejando el impacto del efecto concentración en el óxido nitroso. Una mayor solubilidad tisular del desflurano o



**Figura 2.** Concentraciones plasmáticas de flúor tras anestesia con sevoflurano o enflurano. Significativamente mayores con sevoflurano ( $p < 0,05$ ). (De Blanco y cols<sup>15</sup>).

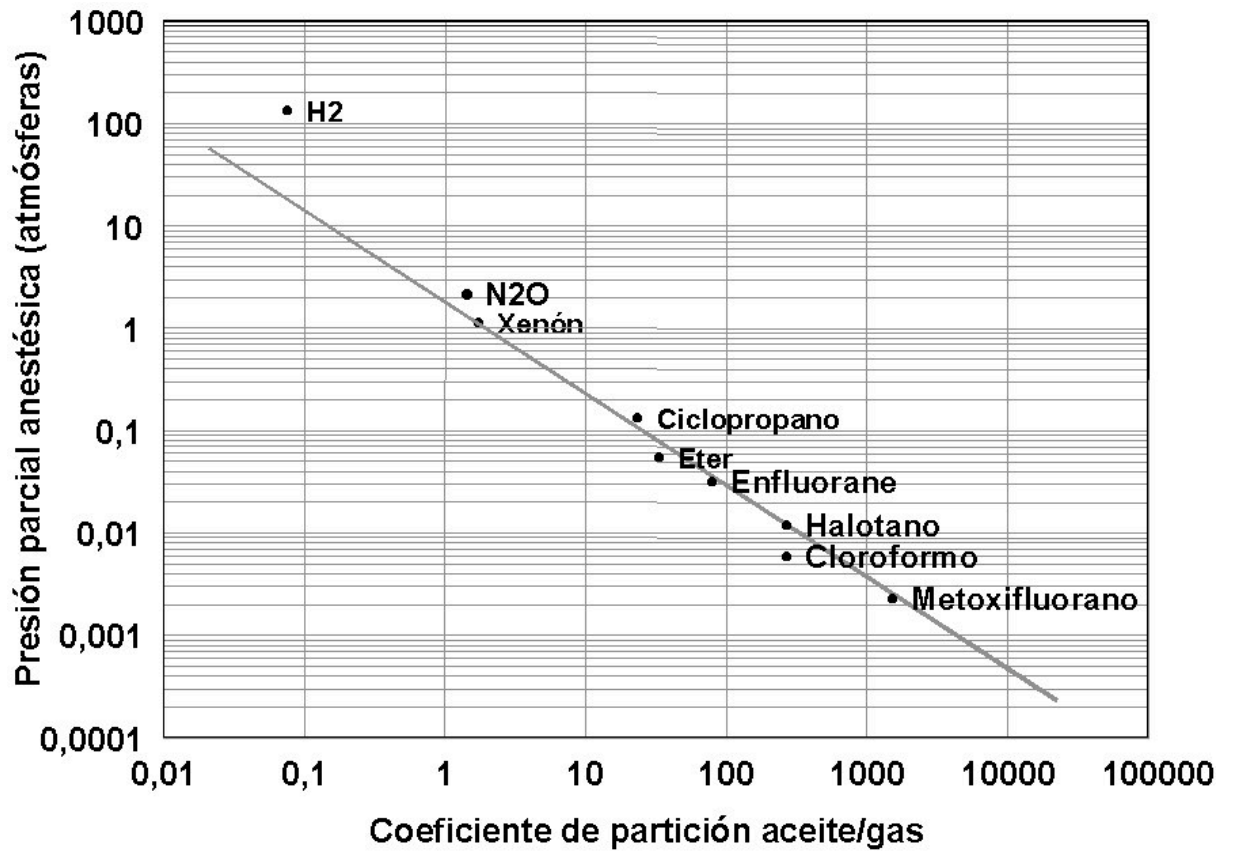


Figura 3. Relación casi lineal (logarítmica) entre potencia y liposolubilidad.