

“CARRERA DE MÉDICO ESPECIALISTA EN TOXICOLOGÍA”

**UNIVERSIDAD DE BUENOS AIRES
FACULTAD DE MEDICINA**

**SEDE: PRIMERA CÁTEDRA DE TOXICOLOGÍA
SUBSEDE: Htal. Juan A. Fernández**

Titular: Prof. Dr. Carlos Damín

“TOXICIDAD DE LOS ANESTÉSICOS INHALATORIOS”

Dr. Eduardo Víctor Crego

**MÉDICO
AÑO 2009**

INDICE

<i>Introducción</i>	3
<i>Un poco de historia</i>	3
<i>Características generales de los anestésicos inhalatorios</i>	4
<i>Toxicidad</i>	5
<i>El papel del flúor inorgánico</i>	6
<i>Nefrotoxicidad de los agentes anestésicos volátiles</i>	7
<i>El Metoxifluorano enciende la alarma</i>	9
<i>Liberación de ion F⁻ desde los agentes anestésicos</i>	10
<i>Papel de la inducción enzimática</i>	11
<i>El rol de la obesidad</i>	12
<i>Umbral para la toxicidad renal por flúor</i>	12
<i>Pacientes con disfunción renal preoperatoria</i>	13
<i>Administración concurrente de otras nefrotoxinas</i>	14
<i>Halotano</i>	14
<i>Hepatotoxicidad</i>	15
<i>Isofluorano</i>	18
<i>Sevofluorano</i>	19
<i>Desfluorano</i>	20
<i>Producción de monóxido de carbono</i>	21
<i>Oxido Nitroso (N₂O)</i>	22
<i>Conclusiones</i>	23
<i>Discusión</i>	23
<i>Bibliografía</i>	24

INTRODUCCION

Generalmente un paciente es sometido a una anestesia general no porque la anestesia tenga propiedades terapéuticas por sí misma (salvo en circunstancias muy puntuales), sino porque se trata de una medida coadyuvante para facilitar o permitir la realización de otro tipo de procedimiento. Esto implica que se deben lograr condiciones de hipnosis e inconsciencia no relacionadas con la fisiología natural del sueño, como igualmente antinatural resulta la eliminación de la percepción y respuesta al dolor. Estas medidas son siempre transitorias, lo que implica una entrada y una salida de las sustancias que lo producen. Los xenobióticos que van a cumplir ese cometido transcurren ese camino hasta su eliminación del organismo con su molécula inalterada, modificada, o ambas. La modificación estructural de la molécula inicial o la aparición de moléculas derivadas de la misma generalmente implica que fue sometida a procesos metabólicos, pero algunos derivados no provienen de su modificación por causas orgánicas sino de procesos químicos desencadenados por componentes del sistema de suministro, o por su participación asociada.

La comprensión del metabolismo de los anestésicos inhalatorios de uso clínico actual, ha permitido determinar sus efectos tóxicos en varios sitios del organismo, y particularmente sobre hígado y riñón.

Un poco de historia

La historia de los anestésicos generales empieza muchos siglos atrás. La síntesis del éter realizada por los alquimistas del siglo XIII en España a partir del calentamiento y destilación del *espíritu del vino* (alcohol) y el *aceite de vitriolo* (ácido sulfúrico), fue un descubrimiento que tardaría más de tres siglos para ser introducido en la práctica médica por el alquimista suizo Paracelso, quien después de experimentarlo en animales en el año 1605 (se lo dio en el alimento a las gallinas, las que caían en un profundo sueño), lo administró a pacientes que sufrían dolores insoportables; pero el éter tuvo que esperar dos siglos más para que se considerara su uso como anestésico.

Joseph Priestley (Leeds, UK) fundador de la Sociedad Neumática en Bristol, siguiendo la *teoría del flogisto* (compuesto hipotético del fuego) descubrió que la combustión se facilitaba por el “*aire desflogisticado*” (al que Antoine Lavoisier llamara *oxígeno*), fue quien también consiguiera en 1776 producir y aislar el Oxido Nitroso (N_2O). Nombrando como superintendente a un joven cirujano de nombre Humphrey Davy, quien experimentó con el oxido nitroso inhalándolo el mismo, haciéndole tal efecto que “estallo en carcajadas”, motivo por el cual lo denominó “gas Hilarante”, descubriendo sus efectos analgésicos, y proponiéndolo para aliviar el dolor de las intervenciones quirúrgicas en el año 1800.

Pero no fueron los médicos sino los químicos quienes pusieron interés en los nuevos gases, descubriendo sus efectos recreativos y organizando fiestas de “gas hilarante” y de “éter” que se volvieron muy populares. Así siguió siendo utilizado en circos y ferias para producir estados pasajeros de hilaridad para satisfacer la curiosidad y diversión del público, hasta que en 1844 Horace Wells accidentalmente se percatara de sus propiedades anestésicas. Al salir de una función del Barnum Circus (Boston, USA),

Wells observó a un sujeto quien inhalando el famoso *gas hilarante* (N_2O) y en pleno ataque de risa, se tropieza con una silla lastimándose seriamente una pierna sin mostrar ningún tipo de reacción dolorosa. Al día siguiente Wells le pidió a un colega que le extrajera una muela mientras aspiraba N_2O , sin que éste procedimiento le produjera dolor. Wells emprendió así una serie de experimentos exitosos para demostrar su descubrimiento; pero el día en que decidió llevar a cabo una extracción pública en la Harvard Medical School el paciente se levantó emitiendo alaridos, posiblemente por no haberle administrado apropiadamente la concentración del gas.

Fue en 1842 que el médico Crawford Long realizó una extirpación de un pequeño quiste en el cuello, a uno de sus pacientes bajo anestesia inducida con una toalla impregnada en éter, pero como no publicó sus resultados, el 16 de octubre de 1846 el dentista William Thomas Green Morton en el Massachussets General Hospital hizo la primera demostración pública de los efectos anestésicos del éter dietílico administrado a Gilbert Abbot, quien fue sometido a la extirpación de un tumor en el cuello sin dolor, marcando esta fecha histórica como el inicio de la anestesia. William Morton efectuaría la primera cirugía indolora utilizando N_2O frente a un grupo de médicos, y fue a raíz de esa demostración que los principales laboratorios farmacéuticos se dieron a la tarea de investigar las propiedades anestésicas de distintos gases y líquidos volátiles.

CARACTERISTICAS GENERALES DE LOS ANESTESICOS INHALATORIOS

Hoy en día, los anestésicos inhalatorios en su conjunto son posiblemente los anestésicos generales más utilizados en la práctica clínica habitual en todo el mundo. Pueden ser diferenciados en tres tipos: óxido nitroso, éteres halogenados, e hidrocarburos halogenados (Halotano).

Sus características fisicoquímicas según la publicación NTP-606 del Centro Nacional de Condiciones de Trabajo (España) son las siguientes:

	Desfluorano <i>Suprane</i>	Enfluorano <i>Enflurane</i> <i>Éthrane</i>	Halotano <i>Fluothane</i>	Isofluorano <i>Forane</i>	Metoxifluorano <i>Penthrane</i>	Sevofluorano <i>Sevorane</i>	N_2O (Óxido Nitroso)
Fórmula química	$C_3F_4OClH_3$	$C_3F_4OCl_2H_2$	C_2F_4ClH	$C_3F_5OClH_2$	$C_3F_2OCl_2H_4$	$C_4F_6OH_3$	N_2O
Peso molecular	168.0	184.5	197.4	184.0	165.0	200.1	44.0
Punto de ebullición	22.8	56.5	50.2	48.5	104.7	58.6	-
Densidad	1.47	1.52	1.86	1.5	1.41	1.52	-
Presión de vapor a 20°C	667	175.0	243.0	250.0	25.0	157	-
Olor	Inodoro	Agradable, a éter	Agradable, dulce	Agradable, picante	Agradable, afrutado	Agradable, a éter	Agradable, dulce
Coef. partición: Sangre/gas	0.42	1.9	2.3	1.40	13.0	0.63	0.47
Cerebro/gas	-	2.6	4.1	3.65	22.1		0.50
Grasa/gas	-	105.0	185.0	94.50	890.0		1.22
Hígado/gas	-	3.8	7.2	3.50	24.8		0.38
Músculo/gas	-	3.0	6.0	5.60	20.0		0.54
Aceite/gas	18.7	98.5	224.0	97.8	930.0	50	1.4
Agua/gas	0.23	0.8	0.7	0.61	4.5	0.36	0.47
Goma/gas	-	74.0	120.0	0.62	630.0	14	1.2
Metabolización (%)	0.02	2.4	15-20	0.20	50.0	3	-

Actualmente se considera que el anestésico inhalatorio ideal debería tener entre otras, las siguientes características que son de interés toxicológico:

- baja solubilidad en sangre (rapidez en la inducción y en la recuperación)
- metabolismo nulo o mínimo
- compatibilidad con la epinefrina
- no irritar las vías aéreas
- no ser depresor miocárdico
- no tener toxicidad hepatorenal ni de otro tipo

Según los conocimientos actuales, debería también ser un éster para evitar la capacidad de producir arritmias cardíacas.

TOXICIDAD

Alguna vez se pensó que los anestésicos inhalatorios eran químicamente inertes, y hasta principios de los años 60 se creyó que los anestésicos volátiles no se metabolizaban en grado significativo en el hombre. Pero lo cierto es que varios de estos anestésicos sí experimentan un grado significativo de metabolismo, y su biotransformación a productos intermedios reactivos y potencialmente tóxicos. Los procesos metabólicos son afectados por factores tales como la edad, enfermedad, interacciones con otras drogas, y quizás la genética como más importante.

A mediados de los sesenta, ya con la experiencia de algunos años de uso clínico del Halotano y del Metoxifluorano, se dieron a conocer algunos casos de toxicidad por exposición a éstos agentes. Se publicó acerca de la aparición de ictericia y necrosis hepática inexplicada luego de administración de Halotano en pacientes humanos, lo que dio origen en USA al “National Halothane Study”, cuyos resultados fueron difundidos en 1969¹.

Por otra parte se comunicaron casos de nefrotoxicidad relacionados con la administración clínica de Metoxifluorano². El hecho de que algunos pacientes que habían recibido Metoxifluorano desarrollaran disfunción renal postoperatoria y que esta disfunción renal pudiera estar relacionado con el flúor (F⁻) -que es una nefrotoxina conocida y que se origina durante su metabolización hepática-, condujo al reconocimiento de la importancia del metabolismo en los mecanismos de toxicidad relacionada con los anestésicos inhalatorios, representando el mayor estímulo para la investigación sobre la toxicidad de los agentes volátiles.

Años más tarde, se pudo relacionar el aumento del flúor inorgánico producido por la metabolización del Metoxifluorano con las alteraciones de la función renal presentada por pacientes en quienes se había utilizado éste agente³.

Después de que se administra, una droga experimenta los procesos de absorción, distribución, interacción con el órgano target, metabolismo, y excreción.

Los anestésicos inhalatorios tienen una *cinética de absorción de orden 0*⁴, y su administración clínica se realiza en cantidades mucho mayores a la fracción que resulta metabolizada; y la biotransformación tiene poco o ningún efecto en la actividad

farmacológica de anestésicos, pero puede tener un efecto verdaderamente significativo en las toxicidades anestésicas.

La toxicidad generada por los anestésicos generales, tiene la particularidad de *no depender de sobredosis* (la cual puede causar fácilmente la muerte), sino de alguna de las siguientes causas:

- condiciones y variaciones fisiológicas durante la anestesia;
- factores inherentes al individuo;
- cantidad de exposiciones y tiempo entre ellas;
- metodología de aplicación de la anestesia.

EL PAPEL DEL FLÚOR INORGÁNICO

Los agentes inhalatorios comúnmente usados en clínica son etanos halogenados o éteres halogenados. La halogenación disminuye la volatilidad y la inflamabilidad de los hidrocarburos. En el caso de los éteres también disminuye su hidrosolubilidad, y a veces su liposolubilidad.

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. Los efectos nefrotóxicos del F^- en humanos fueron referidos por Goldemberg en 1930⁵ al haber tratado a pacientes tirotóxicos con fluoruro sódico IV, desarrollando varios de ellos un síndrome poliúrico al que denominó *diabetes insípida fluorhídrica*.

La toxicidad del flúor inorgánico está relacionada con el ion flúor en sí mismo, y si bien los fluoruros orgánicos pueden resultar venenosos, su toxicidad está relacionada con la posibilidad de ser metabolizados produciendo F^- . Un ejemplo es el fluoruro sódico, una sustancia que se absorbe fácilmente, cuya DL_{50} para un adulto es de 5 a 10 g. La toxicidad aguda por F^- depende de su concentración en sangre y probablemente sea debida a la inhibición de varios sistemas enzimáticos, como enolasas, fosfatasas y deshidrogenasas⁶.

En el metabolismo de los anestésicos halogenados participa un proceso de deshalogenación a nivel hepático y extrahepático, y es durante el mismo que entre otros elementos se libera flúor inorgánico.

La producción de flúor inorgánico por los anestésicos halogenados está en relación directa con:

1. cantidad de átomos de flúor presentes en la molécula del anestésico;
2. grado de metabolismo;
3. resistencia del agente anestésico a los procesos metabólicos;
4. sitio del metabolismo (hepático, renal o ambos);
5. tiempo de exposición al anestésico.

El [cuadro A](#) muestra el porcentaje metabólico de los anestésicos halogenados y la cantidad de átomos de flúor que contiene su molécula.

Cuadro A. *Porcentaje de metabolismo y cantidad de átomos de flúor de los anestésicos halogenados* (Tomado de PAC ANESTESIA-1 C4)

Agente	% de metabolismo	Átomos de F
Metoxifluorano*	50	2
Halotano	20	3
Enflurano	3-5	5
Isoflurano	0.2	5
Desflurano	0.02	6
Sevofluorano	5-7	7

*Experimenta el mayor grado de metabolismo hepático y a nivel intrarrenal.

Los valores de tasa de metabolización difieren según los autores, ya que en la publicación NTP-606 *Exposition professionnelle aux gaz anesthésiques* de Xavier Guardino Solá y María Gracia Rosell Farrás, actualizando la NTP-141 del Centro Nacional de Condiciones de Trabajo (España), se publica la siguiente tabla: [cuadro B](#)

Cuadro B: *Eliminación y metabolización de los gases anestésicos*

Agente anestésico	Eliminación aire espirado	Metabolización	Metabolitos en orina
Óxido de dinitrógeno (N ₂ O)	< 90 %	-	-
Halotano	60-80%	5% en Hígado	Ácido trifluoroacético
Enflurano	80%	2,5 % en Hígado	Difluorometoxidifluoroacético lón flúor
Isoflurano	> 70 %	0,2%	Ácido trifluoroacético lón flúor
Desflurano		0,02%	Ácido trifluoroacético
Sevofluorano		3 %	Hexafluoroisopropano

(Tomado de NTP-606)

NEFROTOXICIDAD DE LOS AGENTES ANESTESICOS VOLATILES

La nefrotoxicidad plenamente establecida para el Metoxifluorano se sustenta en su alto grado de metabolismo (50%), pero el mecanismo íntimo del daño renal que se manifiesta como necrosis de los túbulos contorneados proximales, radica en que gran parte de su metabolismo se verifica a nivel intrarrenal. Este dato es muy importante si tomamos en cuenta que paradójicamente es el anestésico halogenado con menos flúor en su estructura química (2 átomos de flúor). Por el contrario, el Desflurano y el Isoflurano con mayor cantidad de flúor en su molécula (6-5 átomos) son muy resistentes al metabolismo hepático (0.02 y 0.2%), lo cual explica la mínima liberación de flúor inorgánico durante la anestesia (menos de 5 µmol). El Halotano que presenta un metabolismo de 20% y tiene 3 átomos de flúor, es resistente a la deshalogenación hepática y libera cantidades semejantes al Isoflurano y Desflurano de flúor inorgánico (5 µmol).

El Sevofluorano experimenta un metabolismo hepático del 5 a 7% y tiene una mayor cantidad de flúor en su molécula (7 átomos); como consecuencia produce una mayor liberación de flúor (30 a 50 ó más µmol); le sigue en este aspecto el Enflurano con un metabolismo de 3 a 5% y 5 átomos de flúor en su molécula con una producción de más de 30 µmol de flúor inorgánico.

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, ya que existen cuando menos tres mecanismos que pueden explicar la toxicidad del flúor a nivel renal:

1. El flúor inorgánico daña el túbulo contorneado proximal (necrosis) al interferir 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 otras enzimas relacionadas con el transporte de iones en la rama ascendente del asa de Henle. Esto conduce a una disminución de la hiperosmolaridad medular renal con la consiguiente insuficiencia renal poliúrica.

3. El flúor inorgánico es un potente vasodilatador. La vasodilatación de los vasos rectos conlleva a un lavado medular aumentado de solutos, que producen incapacidad en el riñón para concentrar la orina.

Los haloalquenos son otra clase de bioproductos que son causa de nefrotoxicidad. El Sevofluorano reacciona con los absorbentes de CO_2 para formar pequeñas cantidades de un haloalqueno especial: el *fluorometil 2,2- difluoro-1-vinil éter* también llamado *Compuesto A*, un fluoroalqueno que resulta ser una potente nefrotoxina. El Compuesto A produce lesión renal a nivel corticomedular que se manifiesta con aumento del nitrógeno ureico en sangre, glucosuria, proteinuria e incapacidad del riñón para concentrar la orina; 50 ppm de Compuesto A es la concentración considerada como nivel tóxico para la función renal. En ratas concentraciones de Compuesto A por arriba de 50 a 114 ppm resultan letales⁷.

Pero el compuesto A se produce solo cuando el Sevofluorano reacciona con los absorbentes del CO_2 de la máquina de anestesia, y no como producto de metabolización del agente por sí mismo; es decir que produce Compuesto A al reaccionar con los absorbentes del CO_2 (cal sodada y/o cal baritada) en los circuitos de anestesia. De hecho la producción del Compuesto A es mayor en presencia de:

1. circuito cerrado con flujos bajos de gases frescos;
2. altos niveles de CO_2 en el circuito de anestesia;
3. aumento de la temperatura en el canister (bote de Waters –recipiente contenedor de cal sodada/baritada);
4. absorbentes del CO_2 con bajos grados de humedad
5. altas concentraciones del agente anestésico.

La reacción es notoriamente más intensa con cal baritada (mayor producción de compuesto A), que con la cal sodada. El término “*bajo flujo*” se utiliza para describir la administración de anestésicos inhalatorios con bajos flujos de gas fresco como aire u oxígeno, por ejemplo suministrando solamente la cantidad de O_2 que consume el paciente por minuto de acuerdo al cálculo obtenido en función de peso o de superficie corporal, bajo los debidos monitoreos. Utilizando bajos flujos de gas fresco se puede ahorrar una importante cantidad de agentes inhalatorios y por lo tanto de dinero.

La liberación de flúor inorgánico y la producción del Compuesto A, representan dos desventajas significativas del Sevofluorano comparado con el Desfluorano y el Isofluorano. Se requiere de estudios adicionales que establezcan el potencial de nefrotoxicidad que resulta de la interacción o la presencia de flúor inorgánico

conjuntamente con el Compuesto A durante la anestesia con Sevofluorano. El [cuadro C](#) muestra los bioproductos de los anestésicos halogenados considerados nefrotóxicos.

Cuadro C. Anestésicos halogenados y productos nefrotóxicos

Agente	Flúor inorgánico	Compuesto A
Halotano	< 5 μmol	No
Enflurano	> 30 μmol	No
Isoflurano	< 5 μmol	No
Desflurano	< 5 μmol	No
Sevofluorano	30 a > 50 μmol^*	Si**

* 50 μmol es la cantidad de flúor inorgánico aceptada como el nivel umbral de toxicidad renal

** Se consideran nefrotóxicas concentraciones de 50 a 114 ppm (concentración letal en ratas).

La información general actualmente disponible sugiere que los anestésicos más seguros para la función renal del paciente durante la anestesia son Desflurano e Isoflurano. En tanto que el Sevofluorano y el Enflurano, que liberan una mayor cantidad de flúor inorgánico durante la anestesia y que además en el caso del Sevofluorano se agrega la producción del Compuesto A, representan un mayor riesgo potencial para la función renal del paciente quirúrgico.

Sin embargo en la experiencia clínica diaria, la anestesia en humanos con Sevofluorano a bajos flujos parece ser tan segura como la anestesia con otros agentes inhalatorios a bajos flujos. El compuesto A es metabolizado en el hígado a cisteína conjugada que es metabolizada por la β -liasa renal con formación de tioles reactivos capaces de ligarse a proteínas celulares, produciendo así toxicidad renal. Hasta el momento no se ha demostrado la toxicidad de éste metabolito en los seres humanos, pero como norma de seguridad se recomienda utilizar el Sevofluorano a unos flujos de gas igual o superiores a dos litros por minuto⁸. Existen grandes diferencias metabólicas y de fisiología renal con el modelo animal utilizado que justificarían la divergencia comparativa de los resultados.

Finalmente, deben considerarse otros factores en los pacientes sometidos a cirugía que pueden contribuir al desarrollo de insuficiencia renal postoperatoria como la insuficiencia renal preexistente, la administración de otros agentes nefrotóxicos, presencia de hipotensión, hipoxemia y sepsis⁹.

El Metoxifluorano enciende la alarma

Tras la introducción exitosa del Halotano en la práctica clínica en 1956, se desarrolló una intensiva investigación de otros hidrocarburos fluorados con propiedades anestésicas similares. Crandall y cols² reportaron en 1966 que asociada a balance líquido negativo, 16 de 94 pacientes anestesiados con Metoxifluorano habían desarrollado insuficiencia renal poliúrica, con elevaciones del sodio, de la osmolaridad y urea plasmáticas, así como osmolaridad urinaria fija próxima a la del suero. Los pacientes se mostraron incapaces de concentrar la orina tras la administración de vasopresina o la restricción de líquidos. La disfunción renal duró entre 10 y 20 días en la mayoría de los casos, pero hubo tres pacientes en los que las anormalidades duraron más de 1 año. Basados en éstas evidencias concluyeron que el Metoxifluorano era de alguna manera el responsable, pero sin poder definir de qué forma precisa dañaba el riñón¹⁰.

Posteriormente Mazze y cols.¹¹ refirieron elevaciones en la concentración plasmática de F⁻ en todos los pacientes anestesiados con Metoxifluorano, y demostraron que las mayores concentraciones de F⁻ se observaban en los pacientes con mayor grado de disfunción renal.

Liberación de ion F⁻ desde los agentes anestésicos

La deshalogenación de los anestésicos se realiza mediante oxidación enzimática en el hígado¹².

La liberación del ion F⁻ mediante ésta deshalogenación dependerá en primer lugar de la estructura molecular de cada anestésico. Partiendo de ésta premisa surge que el Halotano es resistente a la desfluorinación oxidativa, aunque libera bromo y cloro. El Metoxifluorano es desfluorinado con facilidad en razón de que posee dos lugares de ataque enzimático en su molécula. En el Enflurano la deshalogenación ocurre lentamente, y sólo se produce en el carbón terminal. El Isoflurano se comporta más estable que el Enflurano, y el Desflurano resulta ser el anestésico fluorado más estable de todos. El Sevofluorano es susceptible de desfluorinación¹³ (Tabla I).

Tabla I. Porcentaje de anestésico administrado recuperado como metabolitos

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

Otro factor de importancia a considerar en la liberación de F⁻ es la disponibilidad del sustrato, que dependerá fundamentalmente de la solubilidad propia de cada anestésico y de la duración de su administración. Aquellos agentes que son altamente liposolubles continúan siendo liberados con lentitud desde los depósitos grasos hacia la sangre durante horas después de haber terminado la exposición anestésica. Es un ejemplo el Metoxifluorano, que con un coeficiente de partición aceite/gas de 930 es muy liposoluble: luego de 3 o 4 horas de anestesia, su eliminación desde los depósitos grasos, permite ritmos de desfluorinación máximos durante horas o incluso días. Cousins y Mazze¹⁴ demostraron que existe una relación entre la duración a la exposición al Metoxifluorano, la hiperosmolaridad plasmática, y la elevación sérica de urea y F⁻ porque seguían una relación dosis-efecto, y que el pico plasmático de flúor ocurría tardíamente entre las 48 y 72 horas de finalizar la anestesia.

Por el contrario, las concentraciones sanguíneas de F⁻ tras anestesia con agentes menos solubles como el Enflurano¹⁵ (coeficiente aceite/gas de 98) o Sevofluorano¹³ (coeficiente aceite/gas de 55), aunque se correlaciona también directamente con la dosis de anestésico administrada expresada como CAM-hora; esto es que la concentración media de fin de espiración durante la intervención expresada como CAM, multiplicada por las horas de anestesia, sin embargo disminuye rápidamente al finalizar la anestesia. Esto es porque debido fundamentalmente a su rápida eliminación pulmonar, no dan tiempo para un metabolismo hepático más extenso. Así, tras anestesia con Enflurano o

Sevofluorano, 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: por ejemplo el Enflurano es cinco veces menos soluble en los microsomas hepáticos que el Metoxifluorano¹⁶. Sin embargo, la afinidad de los distintos anestésicos por el sitio de ataque enzimática no está aún bien determinada.

Papel de la inducción enzimática

El sistema del citocromo P-450 o CYP está comprendido por un conjunto de enzimas similares tipo oxidasa, y se refiere a una familia de proteínas heme presentes en todas las células de los mamíferos que catalizan la oxidación de una amplia variedad de sustancias químicas. Se hallan de manera importante en los microsomas hepáticos, donde se metabolizan los anestésicos volátiles. Existe una relación entre la administración de agentes inductores enzimáticos y el metabolismo de los anestésicos volátiles, por ejemplo la administración previa de Fenobarbital aumenta la desfluorinación del Metoxifluorano¹⁷, Isoflurano¹⁸ y Sevofluorano¹⁹ tanto in vitro como experimentalmente in vivo. Churchill y cols²⁰ comunicaron un caso de un paciente que recibió Secobarbital durante el mes previo a una anestesia con Metoxifluorano en el que se observó un pico plasmático de F⁻ de 114, concluyéndose que la desfluorinación estaba 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.

En relación con el metabolismo del Enflurano surgen hechos destacables en éste aspecto porque Doley y cols²¹ midieron las concentraciones plasmáticas de F⁻ en una cohorte de 102 pacientes anestesiados con Enflurano, que estaban recibiendo de forma crónica una amplia variedad de drogas que son inductores enzimáticos conocidos (Fenobarbital, Fenitoína y alcohol). Sin embargo no pudieron detectar picos séricos de flúor superiores a los comúnmente esperados¹⁰.

La Isoniazida, sustancia descrita como inductora del metabolismo del Enflurano, también actúa como inductora del metabolismo del Metoxifluorano, Isoflurano y Sevofluorano. Mazze y cols.²² realizaron un relevamiento prospectivo de pacientes anestesiados con Enflurano que recibían Isoniazida, y demostraron que aproximadamente la mitad de los pacientes presentaban un pico plasmático de F⁻ muy alto tras la anestesia. Este resultado es sugestivo de que el fenómeno podría estar relacionado con la distribución bimodal del metabolismo de la Isoniazida según sean acetiladores rápidos o lentos de la droga. Una distribución bimodal o trimodal en la actividad de una enzima que metaboliza un fármaco en una población, estaría indicando que la enzima está codificada por alelos en un solo locus polifórmico²³. Los acetiladores rápidos desarrollarían altas concentraciones de metabolitos que estimularían la inducción enzimática responsable de la alta desfluorinación del Enflurano. La misma evidencia aparece con el Isoflurano, de lo que resulta suponer que sería prudente no utilizar Enflurano ni cualquier otro anestésico volátil potencialmente dador de F⁻ en pacientes que estén en tratamiento con Isoniazida.

El rol de la obesidad

Higuchi y col. han detectado altas concentraciones plasmáticas de F⁻ en pacientes obesos que fueron anestesiados con Metoxifluorano, Enflurano, Isoflurano y Sevofluorano²⁴. Varios mecanismos han sido propuestos para explicar esta mayor tasa de metabolización. En primer lugar, el tejido adiposo excesivo estaría actuando como depósito de los anestésicos volátiles muy liposolubles, que se acumularían en grandes cantidades durante el acto anestésico para ser liberados con posterioridad y entonces ser metabolizados en el hígado. Por otra parte la redistribución del volumen circulatorio con aumento del flujo esplácnico en los obesos podría conducir una mayor fracción de anestésico a los microsomas hepáticos para ser metabolizado. En los casos de obesidad los flujos sanguíneos regionales permanecen dentro de la normalidad, con excepción del flujo esplácnico que se incrementa en un 20 %²⁵.

Umbral para la toxicidad renal por flúor

Se considera que el flúor como tantas otras sustancias tiene un umbral por encima del cual aparecen efectos tóxicos, y la concentración sérica generalmente aceptada como causante de disfunción renal clínica aparente es de 50 μmol ²⁶. Grenstein, Hitt y Mazze correlacionaron las concentraciones plasmáticas de F⁻ observadas con el grado de disfunción renal postoperatoria¹⁷.

Así los pacientes que recibieron concentraciones de 2 CAM/hora de Metoxifluorano o menos, tuvieron picos plasmáticos de flúor de 40 μmol observadas con el grado de disfunción renal postoperatoria. Con concentraciones de Metoxifluorano de 5,0 CAM/hora el F⁻ sérico fue de 90 a 120 μmol ; y con concentraciones del anestésico superiores a 7,0 CAM/hora se obtuvieron dosajes de concentraciones séricas de F⁻ con un rango de 120 a 175 μmol que causaron importante nefrotoxicidad, mostrando los pacientes marcadas alteraciones electrolíticas plasmáticas y urinarias, pérdida de peso y significativa deshidratación¹⁰.

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 Metoxifluorano no solamente está relacionada con concentraciones plasmáticas de flúor superiores a 50 μmol , esto es, el área bajo la curva (Fig.2)²⁷. Esto es determinante en el menor potencial nefrotóxico de los agentes volátiles actualmente utilizados en la clínica, como son el Enflurano y el Sevofluorano. 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 Metoxifluorano 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 Sevofluorano 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 valor²⁸.

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.

Han sido reportados pocos 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 Metoxifluorano en los que el agente implicado fue el Enflurano, no estando claro sin embargo, que el F^- fuera el causante de la disfunción renal. Harnett y cols.²⁹ 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 Mazze³⁰ 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 μmol . Eichhorn y cols.³¹ refirieron otro 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, que 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 disminuida³². 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 μmol en todos los pacientes.

Hasta la fecha no han sido descritos casos de toxicidad renal postoperatoria tras anestesia con Isoflurano, Desflurano o Sevoflurano³³.

Es probable que tras la administración de cualquiera de los agentes volátiles actualmente disponibles para 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 flúor³⁴.

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 Metoxifluorano y los aminoglucósidos³⁵. 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 Metoxifluorano. 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 Metoxifluorano. ¿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 Halotano³³.

No se han encontrado 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 cols³⁶ investigaron en modelo animal la administración de Ciclosporina A y la anestesia con Enflurano y no observaron ningún caso de disfunción renal³⁷. 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^- que se originan en el metabolismo de los anestésicos volátiles que actualmente se utilizan en clínica³⁸⁻³⁹.

Halotano

El Halotano se introdujo en 1956 en la práctica anestésica clínica. Raventós utilizó este anestésico inhalatorio, lo que significó el comienzo de una nueva era de la anestesia por inhalación. La utilización de Halotano en millones de anestесias lo ha convertido en el anestésico inhalatorio de referencia. Es un líquido volátil, incoloro, de olor agradable y no irritante. Es susceptible a descomponerse con la luz en ácido hidroclorehídrico, ácido hidrobromico, cloro, bromo y fosgeno. Por esta razón se almacena en botellas oscuras color ámbar, y se le añade timol como preservativo para prevenir la descomposición espontánea. Su CAM es de 0,7 lo que indica una gran potencia anestésica. El coeficiente sangre/gas es de 2,4 y el aceite/gas de 224.

Puede producir una insuficiencia hepática clínicamente semejante a una hepatitis viral, con elevación marcada de las transaminasas, fiebre e ictericia. Más excepcionalmente puede ocasionar una necrosis hepática masiva dando lugar a una insuficiencia hepática aguda grave que se acompaña de una mortalidad elevada. Se consideran factores predisponentes para la aparición de hepatotoxicidad por Halotano a la edad (entre 40-70 años), el sexo femenino, la obesidad, determinantes genéticos y la exposición previa al

agente. A nivel histológico produce necrosis de los hepatocitos, fundamentalmente de los localizados en la zona centrolobulillar, que es la menos oxigenada.

Hepatotoxicidad

La hepatitis asociada a Halotano se puede presentar como uno de dos síndromes clínicos. Estos 2 cuadros son de frecuencia y trascendencia clínica totalmente distinta, teniendo igualmente mecanismos diferentes de producción.

El primer síndrome se caracteriza por aumento moderado de las transaminasas hepáticas y algunas veces ictericia transitoria, con baja morbilidad, siendo sólo ocasionalmente pesquisado. Se estima su incidencia hasta en un 2% de los pacientes que reciben Halotano.

El segundo síndrome es muy poco frecuente, estimándose su incidencia en 1/35.000 anestésias. La hepatitis por Halotano es rara, pero cuando se presenta frecuentemente lleva a una forma fatal y fulminante. Se asocia con exposición repetida al agente, desarrollándose de una falla hepática fulminante y de alta mortalidad.

Para muchos el diagnóstico de hepatitis asociada a Halotano sigue siendo un diagnóstico de exclusión, definiéndose como *aparición de daño hepático dentro de los 28 días posteriores a la exposición al Halotano*. En un paciente en quien se ha excluido otras causas de enfermedad hepática⁴⁰ (hepatitis viral, patología hepática coexistente incluido el síndrome de Gilbert, transfusiones sanguíneas, septicemia, otras drogas conocidas como hepatotóxicas, hipoxia e hipotensión severa intra o postoperatoria)⁴¹.

En contraposición al concepto de *descartar hipoxia e hipotensión severa intra o postoperatoria*, existen estudios anteriores que probarían que para que el Halotano pueda actuar como importante tóxico hepático, sería necesario que se produzcan condiciones significativas de hipotensión e hipoxia intraoperatoria. El Halotano (CF_3CHClBr) normalmente se metaboliza en el hígado utilizando la vía oxidativa, dando como metabolitos ácido trifluoroacético, ión bromo e ión cloro. Surgieron evidencias de que un desplazamiento de la biotransformación del Halotano en los animales a una ruta reductora produce la clásica necrosis hepática centrolobulillar, siendo constatado por varios grupos⁴²⁻⁴³, que el Halotano bajo ciertas condiciones es metabolizado a intermediarios tóxicos por una vía reductora o citocromo P-450 no oxígeno dependiente. Entre esos intermediarios se encuentran los derivados olefínicos CF_2CHCl , CF_2CHBr y un compuesto alifático. Estudios in vitro con microsomas hepáticos de ratas mostraron que el $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{Cl}$ y CF_2CHCl son producidos por la mediación del citocromo P-450 en las rutas reductoras, las que se inhibían ante la presencia de CO ⁴⁴. Los metabolitos reductores del Halotano pueden combinarse activamente con macromoléculas hepáticas (proteínas y lipoproteínas), alterar su estructura terciaria y dañar las estructuras y funciones celulares mediante sus enlaces covalentes.

Una disminución en el flujo sanguíneo hepático durante la anestesia con Halotano puede disminuir la PO_2 disponible para los hepatocitos y esto dirige el metabolismo del Halotano a través de su vía reductora hepatotóxica⁴⁵. De forma distinta a otros anestésicos halogenados hay condiciones que hacen que el Halotano sufra biotransformación por mecanismos reductores (además de la vía oxidativa) mostrando

un pronunciado efecto hepatotóxico no visto en igual extensión en otros agentes en uso clínico⁴⁶.

Hoy se sabe que las principales reacciones enzimáticas que biotransforman las drogas en metabolitos son la oxidación, la hidrólisis y la conjugación. Es común que una droga derive en varios metabolitos. La proporción de los distintos metabolitos de un fármaco dependerá de las tasas de reacción enzimática, la concentración de drogas cerca de las enzimas, las reacciones físico-químicas entre las enzimas y metabolitos, la competencia de múltiples drogas o de sustratos endógenos para la misma enzima, y muchos otros factores.

Las reacciones de biotransformación de las drogas se clasifican en términos generales como fase 1 reacciones de funcionalización, y fase 2 reacciones de conjugación biosintética. Las reacciones de fase 1 son catalizadas por enzimas que introducen o exponen a un grupo funcional polar como ser un hidroxilo o una fracción de aminoácidos en una droga por oxidación o por reacciones hidrolíticas respectivamente, mientras que la fase 2 a menudo lleva a la conjugación enzimática de estos grupos funcionales polares a moléculas muy polares. El efecto neto de estas reacciones es la formación de moléculas que son más fáciles de excretar en la orina por los riñones o en el tracto gastrointestinal por excreción biliar. La N-acetilación es la excepción, porque conduce a la formación de metabolitos menos solubles en agua.

Las enzimas de fase 1 más importantes para el metabolismo de los anestésicos inhalados son los citocromos P450 (CYP). Estas enzimas son capaces de catalizar diferentes tipos de reacciones de oxidación, incluyendo dehalogenación, N- y O-dealquilación, N- y S-oxidación, y reacciones de deaminación. Todas estas reacciones requieren CYP, oxígeno y citocromo P450-reductasa NADPH dependiente para la actividad, y ocurren en el retículo endoplasmático de las células, en particular los hepatocitos. En condiciones de baja tensión de oxígeno, las enzimas pueden catalizar las reacciones de reducción. Aproximadamente 50 de los más de 1000 CYP son funcionalmente activos en los humanos y se clasifican en 17 familias y subfamilias.

Las secuencias con más de 40% de homología pertenecen a la misma familia y están identificados por un número arábigo. Las secuencias de los miembros de la subfamilia son por lo menos 55% idénticos y se distinguen por una letra mayúscula. Se utiliza un número arábigo para distinguir las isoformas dentro de una subfamilia. CYP2E1, por ejemplo, es un miembro de la familia CYP2, que es una gran familia de isoenzimas que metaboliza diversas drogas y compuestos endógenos. Aproximadamente 10 isoformas en las familias CYP1, CYP2, y CYP3 son responsables de la mayoría del metabolismo de las drogas en los seres humanos. La mayoría de las isoformas CYP metabolizan múltiples drogas, y se puede observar entre las diferentes isoformas que algunas se superponen en la especificidad de los sustratos. Dos o más isoformas de CYP pueden participar en el metabolismo de un medicamento. En el hígado humano, las subfamilias CYP3A4 y CYP3A5 totalizan tanto como el 60% del total de CYP presente. El CYP2E1 es particularmente importante en el metabolismo oxidativo de los anestésicos halogenados inhalados, y al igual que muchos CYP, se concentra en los hepatocitos perivenulares⁴⁷.

Desentrañar los mecanismos de estos daños ha requerido muchos años de investigación con importantes dificultades, como ser la diferencia en las respuestas farmacodinámicas

de los distintos modelos animales, y las condiciones experimentales en que se logra producir daño hepático, que no son siempre extrapolables a la clínica humana.

Existe consenso en cuanto a que el daño más frecuente pero de poca trascendencia clínica, está relacionado con un incremento de la biotransformación reductiva de Halotano por factores como la obesidad, disminución leve o moderada del flujo sanguíneo hepático, obstaculización mecánica de la circulación por los retractores quirúrgicos, aumentos genéticos de esta vía de metabolización, drogas concomitantes o agentes ambientales que pueden inducir mayor metabolización. La consecuencia es un daño leve que no progresa a la necrosis hepática, que se manifiesta en los tres primeros días siguientes a la exposición, y evidenciado por aumentos transitorios de las enzimas hepáticas⁴⁸.

En la producción del daño severo habría más de un proceso involucrado, concurriendo un factor metabólico y un mecanismo inmunológico. Esto último sugerido por varios hechos: relación con múltiples exposiciones, detección de auto anticuerpos, presencia de fiebre, y eosinofilia.

El ácido trifluoroacético (TFA) producido por la vía oxidativa se puede unir con constituyentes celulares alterando las proteínas endógenas hepáticas, las que de esa manera son reconocidas como extrañas, haciéndose inmunogénicas y generando la producción de anticuerpos en algunos pacientes⁴⁹. Así se encuentran anticuerpos IgG en el suero de pacientes con falla hepática fulminante, y estos anticuerpos reaccionan con la superficie celular de los hepatocitos de conejos expuestos a Halotano.

Estos anticuerpos están presentes sólo en pacientes con hepatitis fulminante por Halotano, identificándose en el 70% de los enfermos con esta complicación, pero no son encontrados en enfermedades hepáticas de otra etiología, ni en pacientes expuestos al Halotano que no hayan desarrollado una falla fulminante. Así, la detección de anticuerpos podría ser útil en el diagnóstico de la hepatitis fulminante post-Halotano.

El potencial de hepatotoxicidad para otros halogenados es mucho menor, aunque existiría la posibilidad de sensibilidad cruzada entre agentes, si bien el orden de respuesta al Enflurano, el Isoflurano y particularmente el Desflurano es mucho menor que para el Halotano. Esto está relacionado con sus menores tasas de metabolización.

Es un fenómeno mediado inmunológicamente iniciado por el metabolismo del Halotano y la unión a proteínas hepáticas formando proteínas trifluoroacetiladas, las cuales en ciertos individuos susceptibles estimulan la formación de anticuerpos contra ellas. En una reexposición a Halotano esos anticuerpos llevan a una necrosis hepática masiva. Se ha mostrado que el Citocromo P450 es la principal enzima incluida en el metabolismo de Halotano y es el principal neoantígeno; los pacientes pretratados con Disulfiram antes de la cirugía inhiben el metabolismo del Halotano. El pretratamiento con Disulfiram puede también disminuir el riesgo de hepatitis por Halotano, aunque ello permanece aún sin probar. Ambos: Enflurano e Isoflurano se han asociado a necrosis hepática fulminante y fatal. Debido al extenso metabolismo de Halotano con relación al Enflurano e Isoflurano, con estos últimos es mucho más rara la hepatitis. Con el Desflurano, al ser minimamente metabolizado, la probabilidad de hepatotoxicidad es remota. Un caso reciente mostró que aún el Desflurano puede causar hepatitis

fulminante con base inmunológica⁵⁰. Sin embargo, la incidencia es extremadamente rara, aunque ya hay autores reportando casos⁵¹. El metabolismo de Sevofluorano no termina en proteínas trifluoracetiladas. La hepatitis basada en inmunidad después de Sevofluorano no se ha demostrado.

El riesgo que para el Halotano es de 1/35.000, para el Enflurano sería de 1/800.000 y para el Isoflurano 1/3.500.000. Para Desflurano, que parece metabolizarse menos que Isoflurano, su capacidad para inducir la formación de neoantígeno es mínima⁵².

La metabolización del Sevofluorano no produce TFA, lo que teóricamente permite suponer que estaría exento de riesgo de hepatotoxicidad por ésta causa.

Merece la pena destacar la capacidad del Halotano y en mucha menor medida de otros halogenados, para producir sensibilización del miocardio a las catecolaminas y favorecer la existencia de arritmias por reentrada, o de otras arritmias más peligrosas como la taquicardia ventricular y la fibrilación ventricular.

Isoflurano

El Isoflurano se sintetizó en 1971 y su comercialización se inició a comienzos de la década de los 80. Es un metil-etil-éter halogenado, isómero del Enflurano. A temperatura ambiente es un líquido transparente, no inflamable, con olor etéreo y poco irritante. Su CAM es de 1,1 y presenta una solubilidad intermedia, con un coeficiente de partición sangre/gas de 1,4. Tiene estabilidad elevada.

Farmacocinética y farmacodinamia

Es el fármaco que tiene menos biotransformación (0,2) y el que posee menos potencial hepatotóxico. Se elimina de forma inalterada a través de la vía pulmonar y en forma de metabolitos (trifluoroacético, FI, CI) a través del riñón.

A nivel del sistema cardiovascular aumenta la frecuencia cardíaca, y es un vasodilatador coronario importante (habiéndosele atribuido efecto de *robo coronario*), disminuyendo las resistencias vasculares sin modificar el gasto cardíaco. Tiene un efecto depresor directo sobre la contractilidad miocárdica.

A nivel del aparato respiratorio es algo irritante, pero también produce cierta broncodilatación. Actúa sobre los centros medulares ocasionando depresión respiratoria, y deprime los reflejos en las vías aéreas.

A nivel del SNC produce depresión de la función cortical, disminuyendo la transmisión excitatoria de la corteza cerebral.

Contraindicaciones

Está contraindicado su uso en pacientes con shock hipovolémico y cuando existe riesgo de hipoperfusión coronaria.

Sevofluorano

Se introdujo por primera vez en la práctica clínica en el año 1990 en Japón y desde entonces es ampliamente utilizado de forma satisfactoria en el resto de los países desarrollados.

Propiedades físicas y farmacocinéticas

El Sevofluorano, es un líquido volátil, derivado fluorado del metil-isopropil-éter que contiene siete átomos de Flúor. Es incoloro, tiene olor agradable y no es irritante, por lo que se puede administrar con mascarilla como inductor anestésico especialmente en niños.

Su solubilidad no se modifica con la edad. Al igual que los demás anestésicos inhalatorios es muy poco soluble en agua y muy soluble en grasa. Su coeficiente de partición sangre/gas es de 0,62. El Sevofluorano tiene una solubilidad muy baja en sangre, lo que sugiere que la relación de la concentración alveolar inspirada debe aumentar rápidamente con la inducción (captación) y también disminuir rápidamente al cesar la administración del agente (eliminación). Su coeficiente de partición aceite/gas es de 53.

La CAM del Sevofluorano es la que más varía con la edad (disminuye con la edad y es mayor en niños). El valor de la CAM es de 2%, que se reduce a 1/3 si se asocia con N₂O al 66 %.

El punto de ebullición del Sevofluorano es de 58.5 y su presión de vapor es de 157, por lo que resulta posible administrarlo con vaporizadores convencionales.

El Sevofluorano se degrada con los absorbentes de CO₂ altamente alcalinos, la cal sodada y el Baralyme (cal baritada), dependiendo de la temperatura, en cinco productos denominados compuestos A, B, C, D y E. A temperatura normal sólo se producen los compuestos A y B, siendo B un compuesto de degradación del A. Aunque el compuesto A es nefrotóxico en experimentación animal (ratas) ocasionando lesión del túbulo proximal, toxicidad aún no comprobada en humanos.

Se elimina por vía pulmonar y a través del riñón en forma de metabolitos en un 2-3 %. Se metaboliza en el hígado a través del citocromo P450 2E1, siendo los productos metabólicos más importantes el ion flúor y el hexafluoroisopropanolol.

Farmacodinámica

Los efectos hemodinámicos y cardiovasculares del Sevofluorano son muy parecidos a los del Isofluorano. Ejerce un efecto inotrope negativo, que es el resultado de la inhibición de la actividad simpática, sin que se modifique la parasimpática. No modifica la frecuencia cardíaca, mientras que la presión arterial disminuye dependiendo de la CAM. Asimismo, reduce el gasto cardíaco pero no modifica las resistencias vasculares sistémicas. Por último, no sensibiliza el miocardio al efecto de las catecolaminas.

A nivel del aparato respiratorio, el Sevofluorano deprime la respiración de forma dosis dependiente. Sin embargo, la principal característica de los efectos respiratorios del

Sevofluorano es que produce una buena tolerancia a la inducción inhalatoria, tanto en niños como en adultos, debido a su olor agradable y a que prácticamente no produce irritación de la vía aérea.

A nivel del SNC deprime la actividad electroencefalográfica de forma dosis dependiente y no provoca actividad convulsiva. Los cambios en el flujo sanguíneo cerebral y de la presión intracraneal son similares a los que produce el Isofluorano. No modifica los mecanismos de autorregulación cerebral, pero produce depresión de la función cortical y un aumento discreto de la PIC.

En cuanto a los efectos neuromusculares se ha observado que potencia el efecto de los relajantes musculares de forma similar a los demás anestésicos halogenados.

A nivel hepático reduce muy poco el flujo hepático total y, al menos teóricamente, es menos hepatotóxico que el Halotano.

A nivel renal se ha comprobado que no modifica el flujo sanguíneo renal, siempre y cuando la tensión arterial media se mantenga por encima de 70 mmHg. Existe controversia sobre la potencial nefrotoxicidad del Sevofluorano, que se ha observado en animales de experimentación. Aunque se han detectado niveles elevados de flúor en algunos pacientes anestesiados, se sabe que la nefrotoxicidad del flúor no se relaciona con los valores pico sino con la superficie de la curva de los niveles plasmáticos de flúor. El Sevofluorano se elimina rápidamente por vía respiratoria, la metabolización es menor y, por tanto, la superficie de dicha curva es más pequeña.

En conclusión, el Sevofluorano es un anestésico halogenado con un coeficiente de solubilidad bajo en sangre, lo que le confiere rapidez en la inducción anestésica y en el mantenimiento. Sin embargo, su solubilidad en tejidos, y especialmente en las grasas, explica su retraso en el despertar. El hecho de que produzca una inducción inhalatoria muy agradable explica su amplio uso en pediatría. Tiene escasos efectos hemodinámicos, por lo que es muy útil en pacientes con cardiopatía, y no se ha demostrado aún nefrotoxicidad en humanos.

Desfluorano

El Desfluorano, que es un metil-etil-éter flurado, se empleó, por primera vez en Londres, en 1988.

Propiedades físicas y farmacocinética

Es un líquido volátil, irritante y picante que, en algunos casos, puede producir tos y espasmo de la laringe. Su punto de ebullición es de 23,5 °C y su presión de vaporización a 20°C es de 652, por lo que su vaporización no puede realizarse con los vaporizadores convencionales, sino que ha de ser tipo Tec.

El coeficiente de partición sangre/gas es de 0,42, que es el más bajo de todos los anestésicos inhalatorios utilizados. El hecho de que la concentración alveolar del gas se aproxima mucho más rápidamente a la concentración inspirada, permite un inicio de acción más rápido. A su vez, la eliminación es más rápida por lo que el despertar será, obviamente, más rápido. El coeficiente aceite/gas es el más bajo de los anestésicos

inhalatorios. El valor de CAM del Desflurano es entre 6 y el 9%, dependiendo de la edad del paciente. El nivel de metabolización del Desflurano es tan sólo del 0,02% y no es nefrotóxico en humanos.

El Desflurano es tan irritante como el Isoflurano pero debe administrarse a concentraciones más elevadas y por esa causa puede producir durante la inducción tos, hipersecreción, apnea y laringoespasmo.

Farmacodinámica

A nivel del sistema cardiovascular se ha comprobado que el aumento de la concentración inspirada de Desflurano ocasiona un aumento de la actividad simpática, con el consiguiente aumento de la frecuencia cardíaca y de la presión arterial media. Sin embargo, si se utilizan fármacos que atenúan la respuesta simpática, como Clonidina, Esmolol o Fentanil, se reduce la activación simpática. Las resistencias vasculares sistémicas y la presión arterial media disminuyen dependiendo de la reducción de la dosis. Produce menos depresión miocárdica que los demás anestésicos y no sensibiliza el miocardio a la acción de las catecolaminas. Produce un descenso de las resistencias vasculares sistémicas, al tiempo que aumenta la frecuencia cardíaca y no se modifica el gasto cardíaco.

A nivel del sistema respiratorio Desflurano produce un aumento de la frecuencia respiratoria y una reducción del volumen circulante que es dosis-dependiente. A concentraciones inspiratorias altas es un irritante potente de la vía aérea, por lo que no debe utilizarse en la inducción anestésica; es tan irritante como el Isoflurano pero además debe administrarse a concentraciones más elevadas y durante la inducción puede causar tos, hipersecreción, apnea y laringoespasmo.

En el sistema nervioso central produce una disminución de la resistencia vascular cerebral y un aumento del flujo sanguíneo cerebral. El Desflurano es un vasodilatador cerebral que debería utilizarse con precaución en pacientes con presión intracraneal elevada. No presenta actividad epileptiforme.

Por último, se ha comprobado que Desflurano deprime la función neuromuscular, potenciando el efecto de los relajantes neuromusculares.

En conclusión, Desflurano tiene una solubilidad muy reducida por lo que produce una inducción y un despertar rápido. Su marcada estabilidad explica la ausencia de toxicidad, aunque dado el efecto irritante que ejerce sobre las vías aéreas, no se aconseja su uso en la inducción anestésica. En cambio, suele emplearse ampliamente en procedimientos que se realizan de forma ambulatoria.

Producción de monóxido de carbono:

La producción de monóxido de carbono por la degradación de anestésicos inhalatorios en los circuitos de anestesia puede producir *toxicidad por CO*. La producción de monóxido de carbono aparece cuando la cal sodada seca o soda de lima degrada a los agentes inhalatorios como el Enflurano, Desflurano e Isoflurano. Esto aparece normalmente las mañanas de los lunes después de que la máquina de anestesia ha estado sin funcionar con flujo de gases frescos todo el fin de semana quedando secos los absorbentes de

CO₂. El Sevofluorano y Halothano no son o solo son mínimamente degradados a CO. El Desfluorano produce la más alta concentración de CO, seguido por el Enfluorano e Isofluorano. Los absorbentes totalmente hidratados no degradan a los agentes volátiles a CO. Los factores conocidos que producen altas concentraciones de monóxido de carbono son los absorbentes secos, altas temperaturas del absorbente de CO₂ (cal sodada o baritada), altas concentraciones de anestésicos volátiles, y como se ha mencionado el Desfluorano más que el Enfluorano y el Enfluorano más que el Isofluorano. Los flujos de gas fresco a través de las máquinas de anestesia deberían reducirse al final de cada caso y apagarse por la noche y durante el fin de semana. Se recomienda que los absorbentes deban ser cambiados los lunes por la mañana.

La toxicidad por monóxido de carbono es dependiente de la cantidad de monóxido de carbono inhalado y de la duración de la exposición. Una vez en los circuitos de anestesia, el monóxido de carbón difunde fácilmente desde el alveolo a la sangre. Su afinidad por la hemoglobina es aproximadamente 220 veces mayor que la del oxígeno. El CO por lo tanto desplaza el oxígeno de la hemoglobina y forma carboxihemoglobina. Además, la carboxihemoglobina causa una desviación hacia la izquierda de la curva de disociación de la hemoglobina, de este modo disminuye la liberación de oxígeno y el aporte a los tejidos. Los signos clínicos de la toxicidad por monóxido de carbono incluyen, náuseas, cefalea, vómitos, vértigo, disminución de la conciencia, coma, síncope, convulsiones, fallo cardíaco y respiratorio y muerte. Los signos clínicos tardíos pueden ocurrir de 3 a 21 días después de la exposición por monóxido de carbono en pacientes anteriormente asintomáticos y ocurre en dos tercios de los pacientes. Los síntomas incluyen cambios en la personalidad, déficit cognitivos, demencia, incontinencia, alteraciones de la marcha. El tratamiento del envenenamiento por CO es administración de oxígeno, a presión atmosférica o hiperbárico.

La detección de la toxicidad por monóxido de carbono intraoperatoria es difícil. La longitud de onda dual de la oximetría de pulso no puede distinguir entre la carboxihemoglobina y oxihemoglobina. El trifluorometano, un producto de degradación del Desfluorano e Isofluorano puede reaccionar con los absorbentes para producir monóxido de carbono y Enfluorano. La presencia de Enfluorano en la pantalla de análisis de gas durante la anestesia con Isofluorano o Desfluorano puede indicar por lo tanto la presencia de monóxido de carbono⁵³.

Oxido Nitroso (N₂O)

Este gas oxida en forma irreversible la vitamina B₁₂, inactivándola para ciertas reacciones bioquímicas. La vitamina B₁₂ es cofactor imprescindible de la metionina sintetasa para la síntesis de metionina (**síntesis del ADN**). La inhibición de dicha reacción por el N₂O puede desencadenar anemia megaloblástica y leucopenia. Las consecuencias clínicas consisten en la degeneración por alteraciones en la mielinización debido a un déficit de s-adenosil-metionina, por lo que la exposición crónica a éste agente puede producir degeneración subaguda de la médula espinal y neuropatía similares a las de la anemia perniciosa⁵⁴. Después de administrar N₂O durante 4-5 días (en casos de pacientes con tétanos) se ha observado la presencia de granulocitopenia y trombocitopenia.

Además se ha comprobado que el N₂O puede inducir efectos teratogénicos en experimentación animal, por lo que no se recomienda su uso en pacientes embarazadas, especialmente durante los primeros meses de embarazo.

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 tiempo⁵⁵.

Hipoxia por difusión. Puede ocurrir con 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 alvéolo cuando se interrumpe la inhalación de este gas puede modificar tanto la PAO₂ hasta el punto que disminuya⁵⁶. Esta hipoxia se previene administrando durante unos minutos oxígeno (FiO₂=1,0) al finalizar la anestesia.

CONCLUSIONES

Se puede asegurar que todos los agentes anestésicos inhalatorios, tanto los hidrocarburos halogenados como los ésteres halogenados e inclusive el óxido nitroso presentan efectos tóxicos que son característicos de cada uno. Esos efectos se relacionan con su composición molecular en asociación con la ruta metabólica utilizada, agregándose a veces factores inherentes al individuo receptor que no siempre responde de la misma manera.

También participan en la generación de toxicidad aquellos factores concomitantes que alteran o modifican las condiciones fisiológicas a tal punto, que permiten la aparición de efectos tóxicos que serían inexistentes bajo condiciones normales.

Además participan sustancias que por sí mismas no tienen efectos anestésicos, pero que son indispensables para mantener los niveles de anestesia con costos aceptables y menor polución ambiental, como es el caso de los absorbedores de CO₂ cuya presencia es necesaria para la producción de ciertos productos tóxicos. Las técnicas de bajos flujos y el aumento de la temperatura en el circuito ventilatorio son a su vez factores coadyuvantes y potenciadores de la producción de sustancias tóxicas.

DISCUSION

Al igual que ocurre con la mayoría de los fármacos, la fase 4 de investigación de los anestésicos ha permitido descubrir efectos que en fases anteriores resultaban insospechados o no habían sido probados. La convergencia de situaciones que puede darse en la práctica asistencial ha llevado al descubrimiento de gran parte de las toxicidades para el ser humano. No siempre la experimentación animal es transpolable, por lo que las comunicaciones adquieren particular importancia.

La composición molecular de los anestésicos inhalatorios resulta *estadísticamente* inocua o de baja toxicidad, y por ende segura para la mayor parte de la población. Sin embargo se debe tomar conciencia de que ciertas modificaciones en las condiciones fisiológicas y aquellas diferencias en las capacidades metabólicas individuales originadas en tratamientos, hábitos, o causas genéticas, tienen capacidad de desplazar los resultados desde rango de lo esperado a lo verdaderamente obtenido.

Todavía no ha sido posible diseñar el anestésico ideal, por lo que debe ser considerada la toxicidad potencial de los agentes existentes para la evaluación de cada paciente, tratando de decidir lo más adecuado. Aún se depende del “factor suerte”, es decir de aquellos imponderables que se espera no ocurran, dada la imposibilidad de titular previamente las respuestas metabólicas individuales. El conocimiento de los hallazgos y reportes es lo que finalmente orienta acerca de la conveniencia en la metodología a seguir.

En la última mitad de siglo se ha avanzado en el conocimiento de los mecanismos de biotransformación y depuración, pero aún no está todo dilucidado; por lo tanto no todo puede ser considerado, prevenido o evitado.

La toxicidad manifestada por aquellos agentes con capacidad anestésica sigue siendo tema de preocupación, porque actualmente no existen agentes inertes. Aquellos que tiempo atrás se creía que lo eran demostraron su capacidad tóxica, siendo el hígado y el riñón los principales órganos blanco. El riesgo de aparición de efectos tóxicos sigue existiendo debido a factores imponderables, que supeditan los resultados a una casualidad estadística que prevalece sobre las más meticulosas precauciones.

Bibliografía

1. Bunkier JP; Forest W I; Mosteller F; Vandam LD: *The National Halothane Study*. Institute of Gen Med Sci. Bethesda MD, 1969.
2. Crandall WB; Pappas SG.; Mac Donald A: Nephrotoxicity associated with methoxyflurane anesthesia. *Anesthesiology* 1966; 27:591-607.
3. Taves DR; Fry BW; Freeman RE: *Methoxyflurane anesthesia: 11Fluoride Concentration in Nephrotoxicity*. *JAMA* 1970; 214:91- 5.
4. “Toxicología Fundamental” Repetto M.; Edit. Díaz de Santos, 3ª edic., pág. 66.
5. Goldemberg L: *Treatment de la maladie de Basedow et de l’hyperthyroidisme par le fluor*. *Presse Med* 1930;102:1751-54.
6. McIvor, M.E.: *Acute fluoride toxicity: pathophysiology and management*. *Drug Safety* 1990; 5:79.85.
7. Miller’s Anesthesia. Ronald D. Miller; 6th Edition, Elsevier Edit., pp 251-255.
8. Wenker OC: *Revisión de los Anestésicos Inhalatorios Actualmente Utilizados Parte II*. *The Internet Journal of Anesthesiology* 1999 - Volumen 3, Número 2.
9. PAC-1 “Programa de Actualización Continua para el Anestesiólogo”. Federación Mexicana de Anestesiología PAC® ANESTESIA-1 C-4. Primera Edición 1999, Intersistemas S.A.
10. Gomar Sancho C: *Fundamentos farmacológicos de los anestésicos inhalatorios*. <http://www.scartd.org/arxiu/inhalatorios> .
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: *Metoxyflurane 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; 81:56975.

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: *Isionazid-induced Enflurane defluorination in humans*. Anesthesiology 1982; 57:5-8.
23. "Genética en medicina: Thompson & Thompson". 5^{ta} Edición. Edit. Elsevier (España), 2004; pág 261.
24. 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.
25. Fernández Meré LA; Álvarez Blanco M: *Obesidad y Cirugía Bariátrica: implicaciones anestésicas*. Rev. Esp. Anesthesiol. Reanim. 2004; 51:80-94.
26. Grenstein LR; Hitt BA; Mazze RI: *Metabolism in vitro of Enflurano, Isoflurano and methoxyflurane*. Anesthesiology 1975; 42:420-24.
27. Mazze RI: *Fluorinated anaesthetic nephrotoxicity: an update*. Can. Anaesth. Soc. J. 1984; 31:S16-22.
28. 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.
29. Hartnett MN; Lane W; Bennett WM: *Nonoliguric renal failure and Enflurano*. Ann. Intern. Med. 1974; 81:560.
30. Loehning R; Mazze RI: *Possible nephrotoxicity from Enflurano in a patient with severe renal disease*. Anesthesiology 1974; 40:203-5.
31. Eichhorn JH; Hedley-White J; Steinman TI; et al.: *Renal failure following Enflurano anesthesia*. Anesthesiology 1976; 45:557-60.
32. Higuchi H; Arimura S; Sumikura H; Satoh T; Kanno M: *Urine concentration ability after prolonged enflurane anaesthesia*. Br. J. Anaesth. 1994; 73:230-40.
33. 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.
34. Nishiyama T; Hanaoka K: *Inorganic fluoride kinetics and renal and hepatic function after repeated sevoflurane anesthesia*. Anesth Analg 1998; 87:468-73.
35. 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.
36. 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.
37. Lewis JH; Zimmerman HJ; Ishak KG; Mullick FG: *Enflurane hepatotoxicity. A clinicopathologic study of 24 cases*. Ann Intern Med 1983; 98:984-92.
38. Martin JL; Plevak DJ; Flannery KD; et al.: *Hepatotoxicity after desflurane anesthesia*. Anesthesiology 1995; 83:1125-29.

39. Nishiyama T; Yokoyama T; Hanoka K: *Liver and renal function after repeated sevoflurane or Isoflurano anaesthesia*. Can J Anaesth 1998; 45:789-93.
40. Nenberger J; Williams R: *Halothane hepatitis*. Digestive Diseases 1968; 6:52-64.
41. Tamblay Potestad J: *Mecanismos de toxicidad de los anestésicos halogenados*. Rev Col Anest 1966; 24:71.
42. Ross WT; Daggy BP; Cardell RR: *Hepatic necrosis caused by Halotano and hypoxia in Phenobarbital-treated rats*. Anesthesiology 1979; 51:327.
43. Bottinger LE; Dalon E; Haller B: *Halotano induced liver damage: An analysis of the material reported to the Swedish adverse drug reaction committee, 1966-1973*. Acta Anaesth Scand 1976; 20:40.
44. Maiorino RM; Sipes IG; Gandolfi AJ; Brown BR Jr; Lind RC: *Factors affecting the formation of chlorofluoroethane and chlorodifluoroethylene from Halotano*. Anesthesiology 1981; 54(5):383-9.
45. McLain G; Sipes IG; Brown BR: *An Animal Model of Halotano Hepatotoxicity: Roles of Enzyme Induction and Hypoxia*. Anesthesiology 1979; 51:321-326.
46. Elliot RH; Strumin J: *Hepatotoxicity of volatile anaesthetics*. Br J Anesth 1988; 70:339-348.
47. "Miller's Anesthesia". Ronald D. Miller; 6th Edition, Elsevier Edit., pp 232-233.
48. Brown BR; Gandolfi AJ: *Adverse effects of volatile anaesthetics*. B R Anaesth 1988; 59:14-23.
49. Mazze RI; Sievenpiper TS; Steveenson NJ: *Renal effects of enflurane and Halotano in patients with abnormal renal function*. Anesthesiology 1984; 60:161-163.
50. Karash ED: *Controversias en toxicidad de anestésicos volátiles*. Rev Col Anest 1997; 25:327.
51. Tung D; Yoshida EM; Wang CSK; Steinbrecher UP: *Severe desflurane hepatotoxicity after colon surgery in an elderly patient*. Can J Anesth 2005 52: 2, pp 133–136.
52. Elliot RH; Strumin J: *Hepatotoxicity of volatile anaesthetics*. Br J Anesth 1988; 70:339-348.
53. Wenker OC: *Revisión de los Anestésicos Inhalatorios Actualmente Utilizados Parte II*. The Internet Journal of Anesthesiology 1999; Vol. 3, Núm. 2.
54. "Farmacología humana". Jesús Florez, Juan Antonio Armijo, África Mediavilla; Pág. 513.
55. 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.
56. Stoelting UK. *Basic pharmacologic principles: Pharmacokinetics of inhaled anesthetics*. In: Stoelting RK, ed. Basics of Anesthesia. New York, Churchill Livingstone Inc. 1994; 18-44.