

# Clínica Quirúrgica

## Tema 1.22. Anestésicos inhalatorios



**Fernando Luis Hernández de la Fuente**  
**José Manuel Rabanal Llevot**

Departamento de Ciencias Médicas y Quirúrgicas

Este tema se publica bajo Licencia:

[Creative Commons BY-NC-SA 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/)



# ANESTÉSICOS INHALATORIOS

## INTRODUCCIÓN

El acto anestésico consiste en una combinación de fármacos para conseguir los niveles deseados de hipnosis, analgesia y relajación muscular. Uno de estos grupos de fármacos es el de los anestésicos inhalatorios, con los cuales podemos llevar a cabo la inducción y el mantenimiento tanto en pacientes adultos como pediátricos. Además, también es posible su uso para la sedación de pacientes en las unidades de cuidados críticos.

La anestesia inhalatoria nace en 1846, cuando William Thomas Morton realizó su primera anestesia con éter dietílico. Desde entonces se han ido incorporando a la práctica anestésica nuevos agentes inhalatorios, hasta que con la aparición de los nuevos halogenados se potenció su uso por las ventajas que presentan:

- Menor toxicidad.
- Menor gasto.
- Facilidad de administración.
- Mejor perfil de seguridad.

## 1. CLASIFICACIÓN

La presión parcial máxima de un compuesto volátil es su *presión de vapor*, es decir, la presión parcial de un anestésico volátil en el interior del reservorio de fármaco de un vaporizador. La presión de vapor es específica de cada anestésico y se incrementa al aumentar la temperatura.

- Anestésicos volátiles: presión de vapor inferior a 1 atm a 20°C y punto de ebullición por encima de 20°C.
- Anestésicos gaseosos: presión de vapor mayor de 1 atm a 20°C y punto de ebullición inferior a 20°C.

De este modo los anestésicos inhalatorios se clasifican:

- Anestésicos volátiles de éter halogenado:
  - Metoxiflurano: presentado en 1959, primer anestésico de tipo éter halogenado moderno.
  - Isoflurano.
  - Sevoflurano: sintetizado en los años 70, se amplió su uso a partir de 1990.
  - Desflurano.
  - Enflurano.



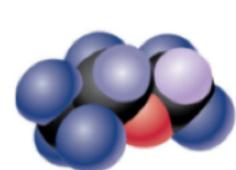
Halotano



Isoflurano



Sevoflurano



Desflurano



Óxido nitroso



Xenón

- Anestésicos volátiles de alcano:
  - Halotano.
- Gases anestésicos:
  - Óxido nitroso.
  - Xenón.

Anestésico	Óxido nitroso	Halotano	Metoxiflurano	Enflurano	Isoflurano	Desflurano	Sevoflurano
Año de introducción clínica	Entre 1840 y 1850	1956	1960	1966	1969	1990	1981
Estructura química	$\begin{array}{c} \text{N} \equiv \ddot{\text{N}} - \ddot{\text{O}} \\ \updownarrow \\ \ddot{\text{N}} = \ddot{\text{N}} = \ddot{\text{O}} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{F} \quad \text{Br} \\   \quad   \\ \text{F}-\text{C}-\text{C}-\text{H} \\   \quad   \\ \text{F} \quad \text{Cl} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{Cl} \quad \text{F} \quad \text{H} \\   \quad   \quad   \\ \text{H}-\text{C}-\text{C}-\text{O}-\text{C}-\text{H} \\   \quad   \quad   \\ \text{Cl} \quad \text{F} \quad \text{H} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{F} \quad \text{F} \quad \text{F} \\   \quad   \quad   \\ \text{H}-\text{C}-\text{C}-\text{O}-\text{C}-\text{H} \\   \quad   \quad   \\ \text{Cl} \quad \text{F} \quad \text{F} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{F} \quad \text{H} \quad \text{F} \\   \quad   \quad   \\ \text{F}-\text{C}-\text{C}-\text{O}-\text{C}-\text{H} \\   \quad   \quad   \\ \text{F} \quad \text{Cl} \quad \text{F} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{F} \quad \text{F} \quad \text{F} \\   \quad   \quad   \\ \text{F}-\text{C}-\text{C}-\text{O}-\text{C}-\text{H} \\   \quad   \quad   \\ \text{F} \quad \text{H} \quad \text{F} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{CF}_3 \quad \text{H} \\   \quad   \\ \text{H}-\text{C}-\text{O}-\text{C}-\text{F} \\   \quad   \\ \text{CF}_3 \quad \text{H} \end{array}$
Peso molecular	44	197,4	165	184,5	184,5	168	200,1
Punto de ebullición (°C)	-88,5	50,2	104,8	56,5	48,5	22,8	58,6
Densidad (g/ml)	1,84 × 10 <sup>-3</sup>	1,86	1,42	1,52	1,5	1,45	1,5
Presión de vapor (mmHg)	43,88	243	22,5	175	238	664	157
Coefficiente de distribución aceite/gas a 37 °C	1,3	197	950	98,5	90,8	19	47-54
Coefficiente de distribución sangre/gas a 37 °C	0,47	2,5	12	1,9	1,4	0,45	0,65
CAM (% atm/mmHg) <sup>†</sup>	104/800	0,75/5,7	0,2/1,52	1,58/12	1,28/9,7	6/45,6	2,05/15,6
CAM-despertar <sup>†</sup>	71/540	0,41/3,21	0,081/0,62	0,51/3,88	0,43/3,27	2,4/19	0,63/4,79

## ESTRUCTURAS QUÍMICAS Y PROPIEDADES DE LOS ANESTÉSICOS INHALATORIOS

### 2. FARMACOCINÉTICA

La farmacocinética es el conjunto de procesos que experimenta un fármaco a su paso por el organismo. Es la relación entre la dosis administrada de fármaco y su concentración en el plasma o en el sitio del efecto con el tiempo. Consta de varias etapas:

- Absorción (captación): en el caso de los inhalatorios, por vía respiratoria.
- Distribución.
- Eliminación:
  - Metabolismo: en el caso de los inhalatorios, sobre todo hepática.
  - Excreción: en el caso de los inhalatorios, principalmente pulmonar y renal.

Los fármacos interactúan entre ellos de tal manera que pocas veces un fármaco, cuando se administra en presencia de otros fármacos, se comporta como si se administrara solo. Por tanto, la anestesia es la práctica de las interacciones de los fármacos administrados. Tipos de interacciones:

- Aditivas: su efecto total es la suma de los dos efectos individuales.
- Sinérgicas: el efecto total es mayor que si fueran aditivas.
- Antagonistas: el efecto total es menor.

Los fármacos inhalados, cuando se combinan, son aditivos, lo que sugiere un mecanismo de acción común (excepto para el óxido nitroso (N<sub>2</sub>O), que presenta una interacción por debajo de la aditiva con otros fármacos inhalados).

Las interacciones entre diversos fármacos intravenosos y medicamentos inhalados son sinérgicas, excepto para el N<sub>2</sub>O y los hipnóticos sedantes GABA.

Los anestésicos inhalatorios se administran formando parte de una mezcla de gases. Los anestésicos volátiles representan una pequeña fracción de esta, mientras que los anestésicos gaseosos, debido a su relativa falta de potencia, suelen representar una gran parte de la mezcla de gas inhalada y esto tiene otros efectos menos deseables.

La dosificación de los agentes inhalatorios se lleva a cabo a través de un vaporizador que transforma el agente líquido a temperatura ambiente en un gas, permitiendo la entrada de éste, junto con los gases administrados por el respirador (más frecuentemente oxígeno y aire), en el parénquima pulmonar. La cantidad de fármaco que llega al alvéolo y que de ahí pasa al torrente sanguíneo a través de los capilares alveolares es fundamental, ya que de ella depende el efecto que se desea alcanzar.

El principal objetivo de la anestesia inhalatoria es conseguir una presión parcial de anestésico en el cerebro constante y óptima. Igual que en el resto de los órganos, la presión parcial de anestésico en el cerebro depende de la presión alcanzada a nivel arterial, que a su vez es reflejo de la presión alveolar. De todo ello se concluye que el mantenimiento constante de la presión alveolar asegura una presión parcial de anestésico en el cerebro suficiente para garantizar una adecuada hipnosis durante el acto anestésico.

*Conseguir una presión parcial constante de anestésico en el cerebro depende de la presión alcanzada a nivel arterial, y ésta de la presión alveolar. Todas ellas están en estrecha relación y son interdependientes.*

El agente anestésico alcanza el alvéolo gracias a la diferencia de presión existente entre el ventilador y el alvéolo. Esta presión inspiratoria cada vez es menor, ya que la presión generada a nivel alveolar es cada vez mayor, disminuyendo dicho gradiente. Las concentraciones de anestésico alveolares dependen de la diferencia entre lo que llega y lo que es absorbido por el torrente circulatorio. Esta concentración alveolar es el reflejo de la dosis de agente anestésico presente en el sistema nervioso central (SNC) una vez alcanzada la estabilidad.

Influencia sobre la concentración alveolar mínima (CAM)	
Disminuyen la CAM	Aumentan la CAM
Senectud	Jóvenes
Hipotermia	Hipertermia
Opiáceos	Hipertensión
Ketamina	Alcohol
Relajantes neuromusculares	
Embarazo	
Hipotensión	

Un concepto básico que se debe conocer sobre estos fármacos es la concentración alveolar mínima (CAM). La CAM es un valor cuantitativo capaz de predecir la concentración alveolar necesaria para prevenir una respuesta motora en el 50% de los pacientes anestesiados ante un estímulo nocivo como es la incisión de la piel durante un acto quirúrgico. Se expresa habitualmente como porcentaje de volumen (%vol.), y varía con la temperatura y la presión atmosférica por los cambios en la solubilidad acuosa. La CAM se corresponde con la concentración al final de la espiración (*concentración end-tidal*), que en situación de estabilidad representa la concentración alcanzada a nivel cerebral. Es similar a la concen-

tración para un efecto del 50% (EC50) plasmática de los anestésicos intravenosos. La CAM puede verse influenciada por distintos factores.

*La edad es un factor que disminuye la CAM perse; sin embargo, la utilización de fármacos como los opiáceos disminuye los requerimientos de hipnóticos.*

## 2.1 Absorción (captación)

La administración de un fármaco anestésico a los pacientes por vía inhalatoria es análoga a la administración intravenosa, pero con dos diferencias principales:

1. La entrada del fármaco en el organismo se produce mediante intercambio transalveolar desde gas a sangre.
2. La eliminación se produce principalmente por la misma vía.

*La administración de anestésicos por vía inhalatoria depende de la ventilación pulmonar, mientras que su captación y eliminación dependen de la perfusión pulmonar.*

La captación y distribución de un anestésico inhalatorio pueden entenderse fácilmente como una serie de pasos de transferencia desde compartimentos superiores con elevada presión parcial a compartimentos inferiores con baja presión parcial:

1. El fármaco es transferido desde un dispositivo para administrar la anestesia, generalmente una máquina de anestesia dotada de un vaporizador diseñado para administrar concentraciones especificadas (en atm por ciento) de un anestésico volátil, dentro de una mezcla de gas que fluye por un circuito respiratorio.
2. La ventilación transfiere los gases del circuito al espacio alveolar.
3. El anestésico se desplaza por difusión transcápilar a la sangre venosa pulmonar.
4. La sangre arterial distribuye el anestésico a diversos tejidos, incluido su objetivo principal, el SNC.
5. El flujo venoso procedente de los tejidos converge en la arteria pulmonar.
6. La mezcla de sangre venosa atraviesa los capilares alveolares, donde se equilibra de nuevo con los gases alveolares.

El flujo de gas desde la máquina al interior del circuito respiratorio es unidireccional. La circulación de la sangre también. En la transferencia desde la máquina (salida de gas fresco) al circuito respiratorio y después al espacio aéreo alveolar, el flujo del anestésico puede entenderse simplemente como un intercambio desde los compartimentos superiores a los inferiores de fase gaseosa. En pasos posteriores, como durante el intercambio entre los gases alveolares y la sangre de los capilares pulmonares, el flujo de anestésico tiene lugar mediante difusión entre compartimentos adyacentes separados por una membrana permeable a las moléculas del mismo. La distribución hacia diversos tejidos, y desde ellos, implica una transferencia masiva por medio del flujo sanguíneo y del equilibrio por difusión a través de las membranas de los capilares. Cuando se produce la transferencia del anestésico entre gas y sangre o entre sangre y tejido, el volumen efectivo del compartimento inferior debe ser ajustado con el coeficiente de distribución apropiado.

### **Equilibrio entre vaporizador y circuito**

La entrada en el circuito respiratorio del ventilador es un ejemplo de intercambio por transferencia masiva, en el que el gas de los componentes del circuito es reemplazado por los gases frescos procedentes de la salida de gas de la máquina de anestesia.

- Administración del anestésico desde el vaporizador:

La administración de un anestésico volátil desde un vaporizador es sencillamente el producto de la concentración administrada (Presión parcial,  $P_{del}$ ) del gas anestésico y el flujo de gas fresco (FGF).

- Entrada de gas fresco al circuito respiratorio:

Los factores que afectan a la velocidad con que la mezcla de gas administrada desde la máquina de anestesia reemplaza los gases del circuito respiratorio son el FGF y el volumen del circuito respiratorio ( $V_{circ}$ ).

Cuando la presión parcial del anestésico administrado ( $P_{del}$ ) es superior a la que hay en el circuito ( $P_{circ}$ ), el flujo neto de anestésico es hacia el interior del circuito (y, por tanto, al interior del paciente). Para eliminar el anestésico del circuito,  $P_{del}$  debe ser menor que la  $P_{circ}$ . Cuando las presiones parciales son iguales, las concentraciones de anestésico en el circuito permanecen sin cambios.

Los componentes del circuito respiratorio (adsorbentes de  $CO_2$ , plástico o goma de los tubos y conectores del circuito) influyen sobre la velocidad de equilibrado entre el vaporizador y el circuito, porque estos materiales pueden absorber los anestésicos volátiles, incrementando el volumen efectivo del circuito. Los anestésicos volátiles más hidrófobos se absorben más dentro de los componentes del circuito, mientras que el efecto de la absorción sobre la entrada y de la eliminación de los anestésicos de baja solubilidad resulta despreciable.

Siempre que se modifiquen los ajustes del vaporizador, la velocidad con la que los nuevos ajustes influyen sobre la entrada o la eliminación en el circuito (y, por tanto, del paciente) depende del FGF.

### **Equilibrio entre el circuito y el espacio aéreo pulmonar**

La transferencia de gases anestésicos desde el circuito respiratorio al espacio aéreo pulmonar es otro proceso de intercambio similar al que tiene lugar desde el vaporizador al circuito respiratorio. El flujo de gas mediante ventilación es cíclico y bidireccional, y las fuerzas que determinan la velocidad del intercambio de anestésico son la ventilación por minuto (VM) y el volumen de espacio aéreo pulmonar total ( $V_{pulm}$ ).

La mayoría de los anestésicos inhalatorios se administran mediante un circuito de reinhalación con válvulas de flujo unidireccional y material adsorbente para eliminar químicamente el  $CO_2$  exhalado. La reinhalación depende fundamentalmente del equilibrio entre flujo de gas fresco y ventilación por minuto. El gas anestésico en el circuito respiratorio representa una mezcla de gas fresco y gases exhalados. El aumento del FGF disminuye la reinhalación, mientras que el aumento de la VM la incrementa.

### **Concentración alveolar de anestésico**

La concentración alveolar de anestésico ( $P_{alv}$ ) es un factor de importancia fundamental para la captación y distribución del anestésico, porque:

1. Se encuentra en rápido equilibrio con la sangre circulante y los tejidos altamente perfundidos, incluidos los tejidos diana en el SNC.
2. Puede medirse en los gases exhalados al final de la espiración.

Por tanto, excepto durante períodos de cambio rápido, la  $P_{alv}$  en el aire exhalado es una estimación útil de la concentración de anestésico en el SNC del paciente y en otros tejidos altamente perfundidos.

## Captación del anestésico por la sangre pulmonar en el alvéolo

Durante la inducción con un anestésico inhalatorio, el fármaco fluye desde el gas alveolar a la sangre pulmonar atravesando la membrana alveolocapilar que separa estos compartimentos y está dirigida por el gradiente de presión parcial entre el gas alveolar ( $P_{alv}$ ) y la sangre venosa mixta ( $P_{VM}$ ) que entra en las arterias pulmonares. El flujo neto de anestésico se invierte durante la eliminación del anestésico cuando la  $P_{alv}$  disminuye por debajo de la  $P_{VM}$ . El paso del anestésico a la sangre depende también del flujo sanguíneo pulmonar (que se aproxima al gasto cardíaco), y la capacidad de la sangre para disolver el anestésico desde su fase gaseosa (coeficiente de distribución sangre/gas,  $\lambda_{s/g}$ ).

### • Factores determinantes de la captación:

A presiones barométricas estables, la captación depende de tres factores:

- La solubilidad en sangre del anestésico.
- El gasto cardíaco.
- La diferencia de presión parcial alvéolo-venosa (ventilación alveolar).

Coeficiente de partición de los halogenados				
Anestésico	Sangre/gas	Sangre/cerebro	Sangre/músculo	Sangre/grasa
Metoxiflurano	15	1,4	1,6	38
Halotano	2,5	1,9	3,4	51
Enflurano	1,8	1,4	1,7	36
Isoflurano	1,4	1,6	2,9	45
Sevoflurano	0,65	1,7	3,1	48
Óxido nitroso	0,47	1,1	1,2	27
Desflurano	0,45	1,3	2	27

### - Solubilidad:

La solubilidad de un gas en un medio como es la sangre (líquido) o el músculo (sólido) está determinada por el coeficiente de partición. Dicho coeficiente depende de la temperatura y es específico para cada agente inhalatorio. El coeficiente de partición describe la distribución de un gas entre dos medios, siempre que éste se encuentre en equilibrio, es decir, que su presión parcial en ambas fases sea idéntica. Por ejemplo, el sevoflurano tiene un coeficiente de partición sangre/gas de 0,65, por lo que, en equilibrio, la concentración de sevoflurano será 0,65 veces superior en sangre que en gas alveolar.

El efecto de la mayor o menor solubilidad de un gas influye en la rapidez con la que se igualan la fracción inspiratoria y la fracción alveolar. Tanto es así, que un halogenado muy soluble como el halotano, cuyo coeficiente de partición es 2,5, será absorbido rápidamente por los capilares pulmonares a medida que llega al alvéolo, alargando el tiempo en alcanzar un equilibrio entre fracción alveolar/fracción inspiratoria. Este efecto se traduce en la clínica en un mayor tiempo de inducción.

*Los agentes muy solubles prolongan el tiempo para alcanzar el equilibrio entre dos medios.*

Este efecto de absorción por los capilares alveolares puede compensarse aumentando la fracción inspiratoria del agente inhalatorio o incrementando el FGF. Con ello se consigue, mediante un mecanismo de concentración o de sobrepresión, respectivamente, contrarrestar la cantidad de fármaco absorbido por la sangre, igualando la fracción inspiratoria a la fracción alveolar y, por ende, a la fracción cerebral, acelerando así el tiempo de inducción. Estos mecanismos permiten igualar tiempos de inducción entre agentes con diferente solubilidad.

- Gasto cardíaco:

El gasto cardíaco determina la cantidad de sangre que llega al alvéolo por unidad de tiempo (volumen sanguíneo/minuto). En las situaciones en las que esté aumentado, como es el hipertiroidismo o el shock séptico, se observará un aumento del flujo de sangre que llega al alvéolo y de la captación de anestésico en el torrente sanguíneo, por lo que se retrasa el equilibrio de presiones entre ambos medios y se alarga el tiempo de inducción. Sin embargo, en el caso de utilizar un agente poco soluble, como el isoflurano, esta influencia será menos acusada que con el halotano, con mayor solubilidad.

En el caso opuesto, una situación de bajo gasto acorta el tiempo de inducción por disminución de su captación.

- Diferencia alvéolo-venosa:

La diferencia de concentración de fármaco entre el alvéolo y el sistema venoso refleja la captación tisular de anestésico. En una situación en la que la captación de agente por los tejidos fuera prácticamente nula, el retorno venoso tendría una concentración de anestésico muy elevada, reduciéndose al mínimo la captación alveolar al no existir diferencia entre las presiones parciales de anestésico entre el alvéolo y el sistema venoso pulmonar.

• Factores que influyen en la captación:

La cantidad de agente anestésico que llega al alvéolo está en relación directa con la presión parcial de anestésico alveolar, y se ve influenciada por la fracción inspiratoria de anestésico, la ventilación alveolar y las características del sistema de ventilación o máquina de anestesia.

- Fracción inspiratoria de anestésico:

La fracción inspiratoria es la cantidad de anestésico administrada desde la máquina de anestesia. En un principio, al no existir agente inhalatorio a nivel alveolar, la diferencia de presión parcial será muy elevada, facilitando así su entrada en el alvéolo. A medida que la concentración alveolar aumenta, la relación fracción alveolar/fracción inspiratoria se acerca a 1, momento de equilibrio entre ambas fases. Conviene recordar que a mayor fracción inspiratoria mayor fracción alveolar y, por tanto, antes se alcanzará la concentración deseada en el SNC.

*Una vez alcanzada la fracción espirada deseada del halogenado, se debe disminuir la fracción inspiratoria.*

- Efecto concentración:

Incrementando la fracción inspiratoria de anestésico se consigue compensar la captación de éste a los capilares pulmonares; dicho mecanismo recibe la denominación de *efecto concentración*. Un ejemplo para entender este mecanismo: si se administra una concentración inspirada al 40% (40 de agente en un total de 100) y se absorbe la mitad (50%), el alvéolo tendrá una concentración resultante de 25% (20 de agente anestésico en un total de 80); si duplicamos la concentración inspiratoria al 80% (80 de agente en un total de 100) y se absorbe el 50%, quedaría una concentración alveolar de 66% de agente anestésico (40 de agente en un total de 60); en este ejemplo, incrementando el doble la fracción inspiratoria se obtiene una concentración alveolar tres veces superior a la inicial.

Otro factor que influye en este efecto es el refuerzo del flujo inspiratorio; la adición de un flujo de gas a mayor concentración que la actual se asocia a incrementos de la concentración alveolar final. En el ejemplo anterior, al añadir un flujo del 40% a la concentración obtenida tras la absorción inicial del 50% (el 40% del 20 de agente restante) se obtiene una concentración al 8% que, sumada al 25%, produce una concentración final del 33%. Es decir, un aumento de concentración del 8% debido al refuerzo inspiratorio.

Se debe tener en cuenta que, en ventilación espontánea, si la concentración de anestésico administrada es muy elevada, se provoca una depresión respiratoria y, por tanto, una situación de apnea, que llevaría al efecto contrario. El hecho de duplicar la fracción inspiratoria de anestésico no se corresponde con el mismo cambio a nivel alveolar, lo que en cierto modo es un mecanismo de seguridad de los anestésicos halogenados en ventilación espontánea.

*Fracciones inspiratorias de anestésico muy elevadas durante la inducción en ventilación espontánea pueden desencadenar una situación de apnea.*

- Efecto segundo gas:

Se denomina de este modo a la situación originada tras la administración de un primer gas que, una vez absorbido, provoca una pérdida de volumen capaz de concentrar un segundo gas administrado a nivel alveolar. Al administrar N<sub>2</sub>O a elevadas concentraciones, se consigue acelerar la concentración y la captación alveolar del segundo anestésico inhalatorio que se administra.

- Efecto de la ventilación:

El aumento de la ventilación alveolar conseguido por el aumento de flujo de gases frescos desde la máquina de anestesia, al igual que la fracción inspiratoria, favorece la entrada del agente anestésico, acortando el tiempo de inducción y acelerando el equilibrio entre presiones parciales ( $F_{alv}/F_i$  próximo a 1).

La hiperventilación del agente anestésico provoca varios efectos. Por un lado, consigue aumentar la ventilación alveolar gracias a un incremento de su entrada en el alvéolo y a una disminución de su captación por descenso del gasto cardíaco. Por otro, disminuye el retorno venoso y causa vasoconstricción cerebral, por disminución de la  $PCO_2$ , lo que provoca una disminución del flujo sanguíneo cerebral, evitando una llegada excesiva de anestésico a nivel central.

Otro posible efecto que puede influir en la ventilación alveolar son aquellas situaciones en las que se ve alterado el cociente ventilación-perfusión ( $V/Q$ ). En el caso de patologías como las atelectasias o ciertas anomalías congénitas, existen zonas no ventiladas pero sí perfundidas (efecto shunt), lo cual produce una disminución del  $V/Q$ , que provoca una reducción de presión alcanzada a nivel arterial de anestésico. En el caso contrario, donde existen zonas ventiladas pero no perfundidas (efecto espacio muerto), como son la embolia pulmonar, el enfisema pulmonar o la dificultad respiratoria, se produce un aumento del  $V/Q$ , y por ello mayor presión alveolar, que no se corresponde con un incremento de presión alcanzada a nivel arterial de anestésico. Este efecto es más potente en condiciones de circuito abierto (FGF elevado) y con anestésicos inhalatorios de baja solubilidad en sangre. En condiciones de administración limitada de anestésico y de elevada captación, como el caso de un FGF bajo y un anestésico altamente soluble en sangre, se reduce la ventilación alveolar y también, por tanto, su captación. La concentración de anestésico inspirado ( $P_{circ}$ ) y el gradiente de concentración para el intercambio alveolar cambian muy poco. Esto compensa, en parte, el efecto del espacio muerto sobre la ventilación alveolar y reduce su efecto global sobre la  $P_{alv}$ .

- Influencia del circuito de anestesia:

Son múltiples los efectos que puede tener sobre la fracción inspiratoria y la fracción alveolar. De entre ellos cabe destacar: el volumen interno de distribución de la máquina de anestesia, la solubilidad del agente anestésico en los distintos componentes, como la soda cálcica o los plásticos, la utilización de un circuito cerrado o abierto y el empleo de flujos bajos o altos.

• Factores que modifican la relación fracción inspiratoria y alveolar del anestésico:

- Cambios ventilatorios:

Como se ha comentado previamente, un incremento del volumen minuto (hiperventilación) se asocia con una mayor concentración del anestésico a nivel alveolar y por ello menor tiempo en alcanzar un equilibrio entre fracción alveolar/fracción inspiratoria. Este efecto es más evidente con la utilización de agentes anestésicos muy solubles como el halotano. Sin embargo, en situaciones en las que disminuye la ventilación alveolar (como son las atelectasias tras la inducción, la ventilación unipulmonar o las situaciones en las que por condiciones fisiológicas la capacidad residual funcional está disminuida, como el embarazo o en pacientes pediátricos) se observaría un aumento del tiempo de inducción por alteración de la  $V/Q$  debido al efecto shunt.

- Cambios hemodinámicos:

En aquellas situaciones que cursan con aumento del gasto cardíaco, como el shock séptico o cuadros hipertiroideos, se observará un incremento del tiempo de inducción debido a que la cantidad de sangre que pasa por los capilares pulmonares por unidad de tiempo es mayor, alcanzando rápidamente concentraciones tisulares altas, de modo que se prolonga el tiempo en alcanzar el equilibrio fracción alveolar/fracción inspiratoria y, por ende, la  $F_{cerb}$  deseada.

*La regulación hemodinámica ejerce una influencia de retroalimentación positiva sobre la concentración alveolar.*

En la situación extrema de alcanzar concentraciones muy elevadas a nivel cerebral (como, por ejemplo, ante un aumento de gasto cardíaco con enflurano) se obtiene una depresión circulatoria que tiende a disminuir la captación de anestésico a nivel alveolar y que lleva a un incremento de la fracción alveolar de anestésico muy perjudicial. Dicho efecto es secundario a la regulación retrógrada positiva de los anestésicos sobre el sistema circulatorio. En el caso opuesto, como en cuadros hipovolémicos en los que el gasto cardíaco disminuye, el tiempo de inducción es menor, ya que se alcanza el equilibrio fracción alveolar/fracción inspiratoria rápidamente. Ambos efectos, como en el caso de las alteraciones de la ventilación pulmonar, se hacen más evidentes cuando se utilizan agentes anestésicos muy solubles.

Cambios concomitantes de ventilación-perfusión, en principio, no se asocian a modificaciones muy significativas sobre la fracción alveolar/fracción inspiratoria, ya que, como se comentó en apartados anteriores, la captación, y por tanto la fracción alveolar, dependen de la solubilidad, del gasto cardíaco y de la diferencia de presión alvéolo-venosa.

## 2.2 Distribución

Se entiende por distribución de un fármaco el proceso implicado en la difusión hacia los tejidos desde el espacio intravascular. En el caso de los agentes inhalatorios, el anestésico debe ser transportado desde los capilares pulmonares hasta el resto de órganos. Los elementos clave que determinan dicha distribución son:

- El volumen y el flujo sanguíneo que llega al órgano.
- La solubilidad del agente anestésico en el órgano (coeficiente de partición sangre/tejido).
- Diferencia de presión alveolo-venosa.

Para comprender los factores de los que depende, se tomará como referencia el modelo de Mapleson, basado en un modelo multicompartmental. El modelo describe la importancia del volumen y la vascularización de los distintos grupos de tejidos sobre la distribución del fármaco. Inicialmente es el compartimento 1 el que recibe una cantidad de anestésico elevada, ya que representa un mayor porcentaje del gasto cardíaco (GC). Al tener un volumen de distribución menor que el resto de los compartimentos, no almacena anestésico y una vez alcanzado el equilibrio entre tejido y sangre arterial será el compartimento 2 el que reciba el anestésico. En este caso, al representar un menor porcentaje del GC, el tiempo en alcanzar el equilibrio será mayor. A este hecho se debe sumar un mayor volumen de distribución, responsable de un almacenamiento de agente tras finalizar su administración. Por último, pasa al compartimento 3, poco vascularizado, por lo que necesita mayor tiempo en alcanzar el equilibrio, pero con mayor volumen de distribución que los otros dos, hecho que se traduce en una zona de depósito de anestésico.

*Los anestésicos se distribuyen primero a los compartimentos más vascularizados, después a los "de mayor volumen de distribución y por último son depositados en tejidos con gran solubilidad y captación de agente.*

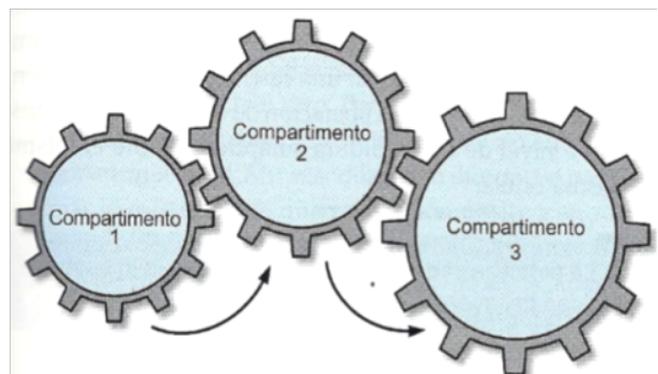
Los tejidos se agrupan en:

- Órganos con una rica vascularización pero poco volumen de distribución (compartimento 1):
  - Corazón.
  - Cerebro.
  - Médula espinal.
  - Hígado.
  - Riñón.

- Suponen aproximadamente el 10% de la masa corporal de un ser humano adulto y reciben aproximadamente el 70% del GC en condiciones normales de reposo. Las constantes de tiempo para alcanzar el equilibrio del anestésico entre la sangre y estos órganos son de tan solo unos minutos. Especial interés el tiempo de equilibrado para el SNC, donde se producen los efectos anestésicos
- Órganos poco vascularizados pero mayor volumen (compartimento 2):
  - Piel.
  - Músculo.
- Siguiendo compartimento en alcanzar el equilibrio con los anestésicos inhalatorios. Supone aproximadamente el 40% de la masa corporal de un adulto sano (mayor compartimento en términos de peso). La distribución de la mayoría de los anestésicos inhalatorios es mayor en el músculo que en el cerebro, lo que da lugar a que este compartimento tenga un mayor volumen efectivo para la captación del anestésico. En reposo, recibe entre el 10 y el 15% del GC, pero este valor aumenta durante el ejercicio, el estrés, la fiebre u otros estados asociados con un GC alto. Globalmente, estos factores suelen hacer que el equilibrio entre el anestésico en sangre y en músculo se alcance lentamente, con valores de constantes de tiempo incluso de horas.
- Por último, el tejido adiposo, con un gran volumen de distribución pero mínimamente vascularizado (compartimento 3). Supone el 25% de la masa corporal y recibe el 10% del GC. Los anestésicos volátiles potentes se distribuyen con avidez en el tejido graso; por tanto, la grasa representa el mayor volumen efectivo para la captación de estos fármacos. Este volumen efectivo extremadamente grande unido a un flujo sanguíneo relativamente bajo hace que el equilibrio de los anestésicos entre la sangre y la grasa sea muy lento, con unas constantes de tiempo de incluso días.
- Un grupo de tejidos que no participan en el proceso de captación de anestésico debido a su casi mínima perfusión sanguínea está formado por el hueso, los tendones, los vasos sanguíneos, etcétera. Suponen aproximadamente el 15% del peso corporal medio de un adulto, pero reciben menos del 5% del GC en reposo.
- Sangre: aproximadamente el 7% del peso corporal y puede considerarse otro compartimento de captación de anestésicos, aunque también de transporte de fármaco a otros compartimentos tisulares.

El coeficiente de partición sangre/tejido depende, al igual que los coeficientes sangre/gas, de varios factores, como la solubilidad, el flujo sanguíneo y la diferencia de presión parcial alvéolo-venosa. Llama la atención la diferencia entre los coeficientes tisulares, que son mayores que los coeficientes sangre/gas para un mismo agente. Este hecho determina una mayor solubilidad y captación de los anestésicos en los distintos tejidos, obteniéndose una gran captación de anestésico hacia los órganos.

El empleo de agentes solubles como el isoflurano, con un coeficiente sangre/músculo de 2,9 y de 45 en grasa, supone una gran capacidad tisular de captación de anestésico, por lo que en el ejemplo el músculo cesará su captación (por estar muy vascularizado, pero con una menor solubilidad al agente) y el tejido graso continuará captando más tiempo por su alta solubilidad pero menor irrigación.



Esquema de distribución de halogenados

## 2.3 Metabolización, eliminación y toxicidad

Los anestésicos inhalatorios pueden entrar y salir del organismo sin sufrir cambios a través de los pulmones. Sin embargo, los enlaces que mantienen unidas sus moléculas pueden romperse bajo ciertas circunstancias:

- Biotransformación por enzimas en diversos tejidos.
- Reacciones con bases fuertes en los adsorbentes de CO<sub>2</sub>.
- Exposición a la radiación ultravioleta ambiental.

La degradación del anestésico secundaria a su descomposición en los tejidos o en el circuito respiratorio puede producir reactivos intermedios tóxicos, que en cantidad suficiente pueden resultar dañinos para los pacientes de forma directa o indirecta. El gas N<sub>2</sub>O no sufre biotransformación, pero reacciona con la vitamina B<sub>12</sub>, la inactiva y altera las rutas bioquímicas dependientes de la misma. La degradación en la atmósfera de productos anestésicos de desecho tiene también posibles consecuencias ambientales y sanitarias.

### Biotransformación de los anestésicos inhalatorios

Los anestésicos inhalatorios sufren diversos grados de biotransformación en varios tejidos. El hígado es el principal lugar de metabolismo para la mayoría de los fármacos. Otros órganos que contribuyen al metabolismo y la eliminación de fármacos son el tubo digestivo, los riñones y los pulmones.

Anestésico	Halotano	Metoxiflurano	Enflurano	Isoflurano	Desflurano	Sevoflurano
Grado de metabolismo tisular (%)	25	70	2,5	0,2	0,02	5
Enzimas oxidativas	CYP2E1, CYP2A6	CYP2E1, CYP1A2, 2C9/10, 2D6	CYP2E1	CYP2E1	CYP2E1	CYP2E1
Metabolitos oxidativos	F <sub>3</sub> C-COOH, HBr, HCl	H <sub>3</sub> C-O-CF <sub>2</sub> -COOH, HCl <sub>2</sub> C-COOH, HOOC-COOH, HF, HCl	HF <sub>2</sub> C-O-CF <sub>2</sub> -COOH, HCl, HF	HF <sub>2</sub> C-O-CO-CF <sub>3</sub> , F <sub>3</sub> C-COOH, CF <sub>2</sub> HOH, HCl	HF <sub>2</sub> C-O-CO-CF <sub>3</sub> , F <sub>3</sub> C-COOH, CF <sub>2</sub> HOH, HF	HO-CH(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> , HF
Proteínas trifluoroacetiladas en los hepatocitos	+++++	n/i	++	+	+	Ninguna
Enzimas reductoras	CYP2A6, CYP3A4	n/i	n/i	n/i	n/i	—
Metabolitos reductores	F <sup>-</sup> , Br <sup>-</sup> F <sub>2</sub> C = CHCl F <sub>3</sub> C-CH <sub>2</sub> Cl	—	—	—	—	—
Toxicidad en tejidos	Hepático	Renal, hepático	Renal, hepático	Hepático	Hepático	Hepático
Incidencia de hepatitis fulminante	1:20.000	Descrita, incidencia desconocida	1:300.000	Rara	Rara	Pocos casos comunicados
Referencias	65-69	70-73	74-78	75, 79-81	82-85	71, 86-89

### METABOLISMO DE LOS ANESTÉSICOS VOLÁTILES HALOGENADOS

- **Metoxiflurano:** es el que sufre mayor metabolismo (70%), y solo una pequeña parte del fármaco captado por los tejidos es exhalada. Es el único que sufre un doble metabolismo, hepático y renal. Dada su lipofiliidad, la eliminación respiratoria de este fármaco a partir del músculo y la grasa requiere un período de varios días.
- **Halotano:** siguiente fármaco más lipófilo y ostenta el segundo lugar en cuanto a eliminación metabólica. La permanencia prolongada en los tejidos corporales es un factor importante para la biotransformación de los anestésicos inhalatorios. La estabilidad química es otro factor relevante.
- **Isoflurano:** isómero del enflurano, ambos fármacos son comparables en lo que a captación, distribución y eliminación respiratoria se refiere. El isoflurano se metaboliza a lo sumo en una décima parte de lo que lo hace el enflurano.
- **Sevoflurano y desflurano:** captación, distribución y eliminación respiratoria rápidas, el 5% del sevoflurano sufre biotransformación, en comparación con el 0,02% del desflurano.

- Biotransformación en el hígado:

El hígado es el principal lugar de metabolismo para los fármacos, especialmente los lipófilos, que típicamente sufren transformación a metabolitos hidrófilos que son excretados más rápidamente. El hígado es voluminoso y contiene elevadas concentraciones de muchas enzimas metabolizantes. Un único fármaco puede ser transformado en varios metabolitos. Las reacciones de biotransformación se clasifican en:

- Reacciones de fase 1:

- Oxidación.
- Hidrólisis.

- Reacciones de fase 2:

- Conjugación.

Las reacciones de fase 1 dan lugar a la introducción o la exposición de un grupo polar en el fármaco. Las enzimas de fase 1 son varias isoformas del citocromo P450 (CYP) situadas en los hepatocitos. Estas enzimas catalizan reacciones que requieren la presencia de cofactores:

- Oxígeno.
- Reductasa dependiente del citocromo P450 de la nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADPH).

Existen más de 50 isoformas de CYP activas, siendo CYP3A4 y CYP3A5 las más abundantes. El CYP2E1 hepático es especialmente importante para el metabolismo oxidativo de los anestésicos inhalatorios halogenados. En condiciones de hipoxia o de reducción del flujo sanguíneo o en zonas del hígado con una PO<sub>2</sub> baja, el CYP2A6 y el CYP3A4 catalizan la degradación de los anestésicos volátiles por medio de rutas reductoras.

Las reacciones de fase 2 suelen añadir grupos altamente polares como ácido glucurónico, sulfato o glicina a los grupos polares de los metabolitos de fase 1. Los productos hidrófilos resultantes son rápidamente excretados por los riñones en la orina o por la bilis en el tubo digestivo. Las reacciones de N-acetilación son una excepción que da lugar a metabolitos menos solubles en agua que el fármaco del que derivan.

Muchos factores tienen influencia sobre el metabolismo hepático de fármacos:

- Administración concomitante de otros medicamentos u otras sustancias exógenas: asocia la inducción y la inhibición de enzimas.
- Enfermedades: la hepatitis, diversos tipos de cirrosis y el hepatocarcinoma pueden reducir la actividad enzimática, como también puede hacerlo la insuficiencia cardíaca por disminución de la perfusión hepática.
- Edad: los neonatos poseen formas dominantes del CYP distintas a las de los adultos. La alteración del metabolismo hepático es frecuente en bebés prematuros y a término, sobre todo en cuanto a la glucuronización de la bilirrubina, que da lugar a la hiperbilirrubinemia del recién nacido.
- Genética: herencia homocigótica de la butirilcolinesterasa atípica, que ocasiona una hidrólisis lenta de la succinilcolina.

La inducción de ciertas isoformas específicas del CYP es una respuesta mediada por genes a la exposición crónica a los sustratos del enzima que da lugar a una producción acelerada o un recambio más lento de la enzima. Este metabolismo potenciado puede reducir la eficacia del fármaco (tolerancia) o aumentarla en aquellos casos en que un profármaco se transforma en metabolitos activos. Si los metabolitos son tóxicos, como en el ca-

so de los anestésicos volátiles, este mayor metabolismo puede incrementar su toxicidad. Por el contrario, la inhibición del CYP produce una mayor actividad de los fármacos originarios y disminuye los efectos de sus metabolitos. Por lo que respecta a los anestésicos volátiles, la principal enzima oxidativa CYP2E1 es inducida por el etanol y la isoniacida e inhibida por el disulfiram.

- Halotano: el metabolismo es principalmente oxidativo y aproximadamente un 1% sufre metabolismo reductor. El halotano disminuye el flujo sanguíneo hepático y puede provocar hipoxia hepatocelular en algunas regiones del hígado, lo que puede incrementar su metabolismo reductor.
- Metabolismo por oxidación: da lugar a la liberación de iones cloruro y bromuro y produce cloruro de trifluoroacetilo, que reacciona con el agua para formar ácido trifluoroacético.
- Metabolismo reductor: produce inicialmente una pérdida de bromuro y el producto intermedio o bien:
  - Reacciona con un donante de hidrógeno.
  - Captura un electrón.
- Anestésicos tipo éter: metabolismo oxidativo similar catalizado por el CYP2E1. El metabolismo oxidativo de estos fármacos da lugar a la liberación de iones fluoruro ( $F^-$ ) y cloruro ( $Cl^-$ ) y a la formación de reactantes intermedios que reaccionan con el agua para formar ácidos carboxílicos.

#### • Biotransformación en los riñones:

Los riñones son órganos de gran tamaño que reciben un elevado flujo sanguíneo.

Eliminan la mayoría de los metabolitos hidrosolubles resultantes de la biotransformación de los anestésicos inhalatorios. Contienen enzimas CYP, incluida el CYP2E1, que catalizan las reacciones tanto de fase 1 como de fase 2 y son por tanto otros lugares donde se produce el metabolismo de los anestésicos inhalatorios. Varios CYP del parénquima renal pueden sufrir inducción o inhibición por sustancias exógenas.

*La metabolización es principalmente hepática y la eliminación es por vía respiratoria.*

#### **Toxicidad**

Entre los órganos implicados en la biotransformación de los anestésicos, el hígado y los riñones están expuestos a las mayores concentraciones de metabolitos y son, por ello, más susceptibles de ser dañados por metabolitos tóxicos.

- Hepatotoxicidad: principalmente por el halotano.
- Nefrotoxicidad: sobre todo con metoxiflurano.

#### • Toxicidad renal:

Los efectos de estos fármacos sobre el riñón se deben a la toxicidad del flúor inorgánico ( $F^-$ ) resultante de la degradación de los halogenados sobre las distintas estructuras renales. La cantidad de  $F^-$ , derivado de sus altas concentraciones en sangre o de su acumulación tras el cese de su administración, es responsable de la incapacidad del riñón para concentrar la orina como consecuencia de un daño renal. Dependiendo de los niveles plasmáticos de  $F^-$  alcanzados, el daño y la clínica derivada serían cada vez más tóxicos; en este sentido, Mazze y Coussins sugieren un umbral tóxico de  $50 \mu\text{mol/L}$  en un estudio realizado a pacientes anestesiados con metoxiflurano. Observaron cómo, a pesar de no ser una relación dosis-efecto, niveles crecientes de fluoruros en sangre se acompañaban de un cuadro de toxicidad renal caracterizada por una hiperosmolaridad plasmática, hipernatremia

mia y poliuria. Es importante resaltar el doble metabolismo hepático y renal de este halogenado, que favorece su acumulación intrarrenal.

*El metoxiflurano presenta una doble metabolización hepática y renal que puede favorecer su acumulación, fundamentalmente intrarrenal.*

La toxicidad depende no sólo de las dosis administradas del fármaco en cuestión, sino también de su acumulación en el organismo. La liposolubilidad del halotano es mucho mayor que la del sevoflurano, de ahí que un acto anestésico de larga duración y a altas concentraciones, favorece su acumulación y su mayor tiempo de eliminación horas después de haber finalizado su administración. El sevoflurano o enflurano, con una baja liposolubilidad, se eliminan rápidamente por el aparato respiratorio tras el cese de su administración, por lo que su pico plasmático de F<sup>-</sup> aparece a las 4-8 horas en comparación con las 48-72 horas del metoxiflurano.

No se ha observado un agravamiento ligado al uso de halogenados modernos como el sevoflurano, el enflurano o el desflurano en pacientes con una disfunción renal preoperatoria. En los múltiples estudios llevados a cabo, se asocia el deterioro de la función renal con un mal manejo anestésico capaz de precipitar un cuadro de insuficiencia renal, y no directamente con el uso de un determinado halogenado.

El isoflurano y el desflurano son mínimamente metabolizados y producen menores concentraciones de fluoruro en plasma. A día de hoy no se han descrito casos de nefrotoxicidad ligados al uso de sevoflurano en pacientes sanos ni en obesos, donde su acumulación podría estar aumentada.

En comparación con el metoxiflurano, la ausencia de toxicidad renal de los actuales anestésicos volátiles se debe a una combinación de factores:

1. Su baja solubilidad en tejidos, especialmente el riñón, con menor producción intrarrenal de fluoruro.
2. Sus menores tasas de biotransformación.
3. Su eliminación corporal más rápida por vía respiratoria.

• Toxicidad hepática:

La toxicidad hepática es muy poco frecuente y se ha descrito con el halotano. La exposición clínica al halotano se asocia a dos tipos diferentes de lesión hepática:

- Hepatotoxicidad subclínica: reversible e inocua.

- 20% de los adultos que reciben halotano.
- Leves elevaciones postoperatorias de alanina aminotransferasa y aspartato aminotransferasa.
- Mediada por la reducción anaeróbica del halotano por el CYP2A6.

- Hepatotoxicidad fulminante (hepatitis por halotano):

- Muy poco frecuente (1 de cada 5.000 a 35.000 anestésias en adultos), pero mortal en el 50 al 75% de los mismos. En pacientes pediátricos es incluso más raro (1 de cada 80.000 a 200.000). Debido a la posibilidad de hepatitis mortal, el halotano ya no se usa.
- Elevación de los niveles de alanina aminotransferasa, aspartato aminotransferasa, bilirrubina y fosfatasa alcalina, y necrosis hepática masiva tras la administración de halotano.
- Causada por una reacción de hipersensibilidad asociada al metabolismo oxidativo del halotano.

Los efectos hepáticos parecen estar relacionados con un mecanismo inmunológico tipo II (antígeno-cuerpo) desencadenado por el ácido trifluoracético o difluoracético, productos de metabolización hepática del halotano, enflurano, isoflurano y desflurano, que forman neoantígenos en el citosol de los hepatocitos en pacientes susceptibles, desencadenándose una reacción inmunoalérgica capaz de desarrollar una hepatitis citolítica.

*La toxicidad hepática es muy poco frecuente, y sólo se ha descrito con el halotano.*

Otros autores relacionan la toxicidad hepática con un efecto directo causado por los productos de degradación intermedia de los halogenados.

Los pacientes que desarrollan hepatitis por halotano suelen tener antecedentes de exposición previa a halotano o a otros anestésicos volátiles junto con síntomas sugestivos de reacción inmunitaria (fiebre, exantema, artralgia y eosinofilia).

Enflurano, isoflurano y desflurano: han sido asociados también con necrosis hepática fulminante, pero mucho menos frecuente que con halotano. El mecanismo puede ser el mismo que para el halotano, pues todos estos fármacos sufren un metabolismo oxidativo. El paciente ha tenido exposición previa a anestésicos volátiles y se pueden detectar anticuerpos contra proteínas hepáticas modificadas.

Sevoflurano: se han descrito casos de hepatitis y muerte rápida tras anestesia con sevoflurano, pero no existen pruebas de un mecanismo de tipo inmunitario.

• Otras toxicidades:

- Degradación de anestésicos en los absorbentes de dióxido de carbono:

- Sevoflurano, compuesto A y toxicidad renal:

Los anestésicos halogenados pueden sufrir degradación química mientras interactúan con los absorbentes de CO<sub>2</sub> que contengan bases fuertes, como hidróxido de sodio (NaOH) e hidróxido de potasio (KOH), presentes en la cal sodada. Las bases fuertes reaccionan con el sevoflurano y forman un haloalcano (fluorometil-2,2-difluoro-1-[trifluorometil] vinil éter), conocido como compuesto A, que es volátil y puede absorberse mediante intercambio alveolar de gases. La exposición al compuesto A resulta nefrotóxica en animales de laboratorio, y, si la exposición es suficiente, mortal. La exposición al compuesto A no se asocia a nefrotoxicidad clínicamente importante en humanos (daño renal subclínico).

La exposición al compuesto A se puede limitar mediante la cuidadosa selección de los flujos de gas fresco, de la entrega del vaporizador y de los materiales absorbentes de CO<sub>2</sub>. El uso de flujos de gas fresco a 2 l/min asegura en la gran mayoría de los pacientes que la exposición al compuesto A estará por debajo del umbral de nefrotoxicidad. La utilización de los nuevos absorbentes de CO<sub>2</sub> reduce la producción de compuesto A.

- Monóxido de carbono y calor:

En presencia de bases fuertes en los absorbentes secos de CO<sub>2</sub> (contenido en agua <5%), algunos anestésicos volátiles halogenados sufren degradación, con la formación resultante de:

- CO.
- Trifluorometano (CF<sub>3</sub>H).
- Fluoruro de hidrógeno (FH).

Los factores que determinan la cantidad de CO producida son:

- La composición química del adsorbente.
- Sequedad del material adsorbente: se observa producción de CO cuando el contenido de agua de la cal sodada desciende por debajo del 1,4%.
- Concentración del agente volátil.
- Estructura química del agente volátil.

Las temperaturas ambientales altas aceleran la desecación de los materiales que absorben el CO<sub>2</sub> y pueden aumentar la velocidad de las reacciones que producen CO.

## La producción de CO

- Desflurano > enflurano > isoflurano: la producción se corresponde con la concentración de anestésico en el circuito respiratorio.
- El sevoflurano, el metoxiflurano y el halotano se degradan también en presencia de bases fuertes, pero no producen CO.

La degradación del anestésico en el circuito respiratorio ha provocado casos de envenenamiento por CO durante la anestesia. El CO posee una afinidad 250 veces superior por la hemoglobina que el O<sub>2</sub>; por tanto, la formación de carboxihemoglobina disminuye la capacidad de transporte de oxígeno de la sangre y de proporcionar oxígeno a los tejidos. Bajo una anestesia general, los signos de exposición del paciente al CO quedan enmascarados y puede ser difícil detectar la hipoxia, pues algunos equipos de pulsioximetría no son capaces de distinguir entre carboxi- y oxihemoglobina.

La degradación de los anestésicos volátiles por bases en los absorbentes de CO<sub>2</sub> es una reacción exotérmica que produce calor. El sevoflurano es el que más calor produce. El recipiente del absorbente y el circuito de anestesia pueden alcanzar temperaturas extremadamente elevadas, que pueden provocar explosión, incendio o ambos.

Los nuevos absorbentes de CO<sub>2</sub> contienen pocas o ninguna base fuerte y no degradan los anestésicos volátiles, cualquiera que sea su estado de hidratación.

## • Óxido nitroso, vitamina b12 y homocisteína:

El N<sub>2</sub>O inhibe de forma irreversible las cobalaminas (vitamina B<sub>12</sub>). Las cobalaminas se ingieren o son producidas por bacterias en el intestino y son cofactores fundamentales junto con el 5-metiltetrahidrofolato en la actividad de la metionina sintasa. La metionina sintasa cataliza la metilación de la homocisteína a metionina, y también desmetila el 5-metiltetrahidrofolato para producir tetrahidrofolato. La metionina es el principal sustrato en las vías metabólicas implicadas en la síntesis de ADN, ARN, mielina y catecolaminas.

El N<sub>2</sub>O administrado de forma prolongada y durante varios meses aumenta el riesgo de degeneración medular subaguda, caracterizada por una clínica de alteración somatosensitiva y del equilibrio. El mecanismo implicado es la interacción del N<sub>2</sub>O con la vitamina B<sub>12</sub>, responsable de una anemia megaloblástica que, en casos extremos de administración durante unas 24 horas, podría desencadenar una aplasia medular. También puede desencadenar neuropatías o encefalopatías (que se presentarán como psicosis).

Son factores de riesgo que aumentan la susceptibilidad a la toxicidad por N<sub>2</sub>O:

- Anemia perniciosa u otros síndromes de malabsorción gastrointestinal.
- Edades extremas de la vida.
- Alcoholismo.
- Malnutrición.
- Dieta vegetariana estricta.
- Deficiencias congénitas del metabolismo de la cobalamina o el tetrahidrofolato. Los inhibidores del metabolismo del folato (metotrexato) pueden también potenciar la sensibilidad a la toxicidad por N<sub>2</sub>O.

Otra consecuencia de la menor actividad de la metionina sintasa es la acumulación de su sustrato, la homocisteína. La homocistinuria causada por la deficiencia congénita de actividad de la metionina sintasa se asocia con niveles extraordinariamente elevados de homocisteína en sangre, afectación aterosclerótica precoz de las arterias coronarias y cerebrales y muerte prematura.

La elevación de la homocisteína tras la inhalación de  $N_2O$  es un marcador útil para valorar la sensibilidad de la metionina sintasa y las rutas bioquímicas relacionadas con la inhibición por  $N_2O$ . La infusión preoperatoria de vitamina  $B_{12}$  y folato no evitó los incrementos normales de homocisteína observados tras la anestesia con  $N_2O$ .

- Neurotoxicidad:

A pesar del uso tan habitual de los anestésicos inhalatorios, existe la posibilidad de efectos neurotóxicos duraderos en pacientes en edades extremas de la vida. El principal problema se refiere a los efectos en los pacientes más jóvenes durante los períodos de rápido desarrollo del cerebro. La exposición prolongada a anestésicos puede conducir a neuroapoptosis y problemas neurocognitivos. Las acciones de los anestésicos generales se atribuyen en parte al antagonismo con el receptor para N-metil-D-aspartato y a la potenciación de la transducción de la señal del receptor  $GABA_A$ , y los fármacos con una o ambas actividades dañan los cerebros en desarrollo.

- Efectos medioambientales:

La presencia de gases anestésicos puede resultar dañina tanto en el puesto de trabajo como en el medioambiente. El impacto medioambiental de todos los anestésicos inhalatorios se podría reducir en un 80-90% si se difundiese la utilización de la anestesia en circuito cerrado, y en menor medida si se empleasen habitualmente bajos flujos de gas transportador. Las tecnologías que atrapan los anestésicos presentes en los flujos de gases de desecho pueden reducir las emisiones al medioambiente y los costes farmacéuticos mediante la reutilización de los fármacos atrapados.

- Efectos sobre el calentamiento global:

El atrapamiento atmosférico de la radiación térmica procedente de la superficie de la tierra se conoce como efecto invernadero, que es un factor que contribuye de forma fundamental al calentamiento global. Los anestésicos inhalatorios son conocidos como gases invernadero. Isoflurano, sevoflurano y desflurano se metabolizan mínimamente en el organismo y se eliminan de forma importante mediante exhalación. La mayoría de los sistemas de eliminación de residuos anestésicos transfieren estos gases directamente y sin modificarlos a la atmósfera. El  $N_2O$  tiene un tiempo de vida en la atmósfera de aproximadamente 120 años. Aproximadamente un 1-3% de la producción de  $N_2O$  por el ser humano procede de los procedimientos anestésicos.

- Disminución de la capa de ozono:

La capa de ozono de la atmósfera terrestre absorbe la radiación ultravioleta B dañina. Las consecuencias biológicas del aumento de radiación ultravioleta B son el incremento de cáncer de piel, cataratas, daños a las plantas y la reducción de las poblaciones oceánicas de plancton. Los anestésicos halogenados volátiles son similares a los cloro-fluorocarbonos (CFC), que son los principales contaminantes que disminuyen el ozono. La duración en la atmósfera de los anestésicos halogenados es mucho más breve (entre 4 y 21,4 años) que la de muchos CFC (incluso hasta 100 años). Los anestésicos que contienen cloro (halotano, isoflurano y enflurano), pueden ser más destructivos para la capa de ozono que los nuevos anestésicos como el sevoflurano y el desflurano.

La emisión de  $N_2O$  es la mayor emisión humana que produce pérdida de ozono. La utilización del  $N_2O$  podría contribuir realmente a un mayor daño ambiental cuando se emplea con anestésicos halogenados.

## - Exposición a gases anestésicos residuales:

El personal sanitario puede verse expuesto a gases anestésicos residuales tanto dentro como fuera del quirófano (unidades de recuperación postanestésica, unidades de cuidados intensivos y otras zonas en que son atendidos los pacientes). No existe ningún estudio en animales ni epidemiológico que haya demostrado efectos adversos atribuibles a los bajos niveles de gases anestésicos del aire del quirófano.

## 2.4 Recuperación tras la anestesia

### Semejanzas y diferencias respecto a la inducción

Los anestésicos inhalatorios son eliminados de los tejidos diana empleando las mismas rutas que usa la inducción: fluyen desde el tejido al interior de la sangre venosa y de allí a los pulmones. Si la  $P_{alv}$  es menor que la  $P_{VM}$ , entonces el flujo neto del anestésico será un flujo de salida desde la sangre hacia los alvéolos, donde posteriormente es exhalado. Para conseguir una eliminación lo más rápida posible, la  $P_{circ}$  debe ser, por tanto, lo más baja que se pueda, y esto se logra empleando flujos elevados de gases transportadores no anestésicos (oxígeno y aire) tras la interrupción de la administración del anestésico. Los mismos factores que influyen sobre el intercambio transalveolar del anestésico durante la inducción afectan también a la eliminación que se realiza por esta ruta.

#### • Acelera eliminación:

- Aumento de la ventilación.
- Anestésicos insolubles.

#### • Enlentece eliminación:

- Aumento del GC al requerir mayores volúmenes de intercambio de gas para eliminar el anestésico de ese mayor flujo sanguíneo.
- Anestésicos con elevada solubilidad en sangre.

El retorno de la consciencia, ( $P_{SNC} < CAM$ -despertar):

- Más rápido con desflurano o sevoflurano que tras isoflurano.
- El  $N_2O$ , (solubilidad en sangre similar a la del desflurano), proporciona un retorno más rápido de la consciencia debido a:
  - El efecto de la concentración opera de forma inversa durante la eliminación del  $N_2O$ , aumentando la ventilación alveolar efectiva y manteniendo el gradiente de flujo desde la sangre pulmonar a los alvéolos.
  - La CAM-despertar para el  $N_2O$  (0,71 atm a los 40 años de edad) se aproxima a las concentraciones típicas que se inhalan durante la anestesia general. Se produce el retorno de la consciencia con tan solo la eliminación de una pequeña parte de este fármaco. Esta es la razón por la que la administración de  $N_2O$  como único fármaco hipnótico se asocia a un riesgo elevado de despertar intraoperatorio, que puede evitarse utilizando una mezcla de gas equilibrada de  $N_2O$  junto con un segundo anestésico inhalatorio potente.

La composición corporal tiene efecto según aumenta el tiempo de exposición al anestésico, especialmente en el caso de anestésicos muy solubles. Los pacientes con mayor masa muscular o de tejido adiposo poseen mayores volúmenes de distribución del fármaco anestésico a lo largo del tiempo, con menores velocidades de eliminación. Una diferencia importante entre la captación y la eliminación del anestésico es que, aunque puede utilizarse la sobrepresión para acelerar la captación y la inducción de la anestesia, el vapori-

zador no puede ajustarse con valores por debajo de cero. Los factores más fácilmente modificables que influyen sobre la velocidad de eliminación del anestésico son el flujo de gas fresco y la ventilación por minuto.

## Recuperación tras la anestesia dependiente del contexto

- Tras un breve período de inhalación y captación, el anestésico se elimina rápidamente de la sangre por exhalación y por distribución al músculo y otros tejidos. La  $P_{alv}$  disminuye rápidamente hasta un valor bajo tras interrumpir la administración.
- Tras períodos prolongados de inhalación y captación, las presiones parciales del anestésico en el músculo y otros tejidos se elevan, aproximándose a la de la sangre y reduciendo así la contribución de la eliminación distributiva. La eliminación desde el compartimento sanguíneo central se ve enlentecida por el flujo inverso de anestésico desde los tejidos con elevada capacidad. La administración prolongada de anestesia se sigue de un menor descenso inicial de la  $P_{alv}$  y una fase de eliminación lenta más marcada, con la consiguiente recuperación más lenta tras la anestesia.

La sensibilidad al contexto se ve exagerada en el caso de los anestésicos muy solubles y tiene menos impacto con los anestésicos que presentan baja solubilidad en sangre y tejidos. La ventaja relativa de los anestésicos con baja solubilidad en sangre aumenta con la duración de la anestesia. Existe solo una pequeña diferencia (2,5 min) entre los tiempos previstos para el despertar tras una anestesia breve con isoflurano o con desflurano, pero se puede conseguir un despertar significativamente más rápido empleando el fármaco de baja solubilidad para los casos de larga duración.

## Pérdidas de anestésicos a nivel percutáneo y visceral

Parte del anestésico inhalado se pierde por difusión a través de otras grandes superficies de contacto entre el cuerpo y el aire circundante.

- La superficie cutánea de un ser humano es de aproximadamente  $2 \text{ m}^2$ , y el flujo sanguíneo a través de la piel durante una anestesia general puede ser importante debido a la inhibición de la vasoconstricción termorreguladora normal. La contribución a la eliminación de los anestésicos generales por este medio es despreciable.
- Durante una cirugía abierta abdominal o torácica, las superficies viscerales son también expuestas directamente al aire y, bajo estas circunstancias, las pérdidas de anestésico por transferencia directa y por los movimientos del aire son superiores a las que se producen a través de la piel, pero siguen representando una pequeña parte de la cantidad total eliminada.

## Efecto del circuito de anestesia

Los componentes del circuito absorben parte de los anestésicos inhalados, creando otro compartimento efectivo que se llena cuando fluye el anestésico y que debe ser vaciado durante su eliminación. La liberación de los gases anestésicos desde estos compartimentos puede prolongarse durante un tiempo considerable.

## Eliminación de anestésicos por vía metabólica

El metabolismo de los anestésicos inhalatorios en los tejidos contribuye en grado variable a la eliminación del fármaco. El metoxiflurano y el halotano son anestésicos inhalatorios con una metabolización elevada.

- Metoxiflurano: ampliamente metabolizado, se recupera tan solo el 19% de la dosis inhalada en los gases espirados.
- Halotano: 20-25% que se inhala se metaboliza.

Una elevada velocidad de metabolización reducirá la presión parcial de anestésico en los tejidos, provocando una  $P_{VM}$  reducida y mayores velocidades de eliminación global. La degradación dependiente del tejido contribuye en menor medida a la eliminación de los anestésicos inhalatorios más modernos.

## Otras consideraciones y posibilidades

Los anestésicos inhalatorios actuales como el sevoflurano y el desflurano tienen baja solubilidad en sangre y aportan, por ello, una clara ventaja tanto para la inducción de la anestesia como para la recuperación tras ella. Sin embargo, no suponen ventaja alguna respecto a fármacos más antiguos como el isoflurano en cuanto al mantenimiento de la anestesia en los casos de larga duración.

## Hipoxia por difusión

La hipoxia por difusión es una secuela de la rápida eliminación de gases desde los tejidos en pacientes anestesiados con  $N_2O$ . Durante los primeros 5-10 min tras la interrupción de la anestesia, el flujo de  $N_2O$  al interior de los alvéolos puede ser de varios litros por minuto, lo que provocaría una dilución del  $O_2$  alveolar. Otro efecto de la eliminación rápida de gases es la dilución de la  $PCO_2$  alveolar, que también puede reducir el impulso respiratorio. Si el paciente no recibe  $O_2$  de forma suplementaria durante este período, entonces la combinación de los efectos de la depresión respiratoria provocada por la anestesia y de la reducción de la  $PCO_2$  y de la  $PO_2$  alveolares puede provocar una hipoventilación y una desaturación de la oxihemoglobina. Esta situación suele evitarse mediante el aporte suplementario de  $O_2$  durante los primeros 1 a 10 min de la fase de recuperación a la vez que se vigila atentamente la respiración.

### **3. IDENTIFICACIÓN DE LOS PUNTOS MOLECULARES DE LA ACCIÓN ANESTÉSICA**

Los anestésicos inhalatorios tienen múltiples dianas celulares y moleculares en distintas regiones cerebrales, que están implicadas tanto en los efectos deseados como en los adversos. Los mecanismos de la anestesia centrados en los lípidos como diana prevalecieron durante muchos años y poco a poco se fue cambiando a mecanismos centrados en proteínas. Continúa buscándose la identidad exacta de las proteínas que contribuyen a los criterios de valoración anestésica específicos, y la investigación aborda no solo el «dónde» sino también el «cómo» de los mecanismos anestésicos.

La anestesia consiste en múltiples componentes separables y al menos parcialmente independientes, cada uno con mecanismos diferentes, aunque probablemente superpuestos, que pueden inducirse de modo preferente con un fármaco y una concentración específica a través de vías moleculares/celulares individuales en distintas regiones del SNC.

- Inmovilización: efecto en la médula espinal.
- Amnesia, sedación e inconsciencia: función cortical cerebral.

#### **3.1 Criterios para identificar puntos relevantes en anestesia**

1. Alteración reversible de la función diana a concentraciones clínicamente relevantes. Requiere sensibilidad similar in vivo e in vitro.
2. Expresión de la diana en localizaciones anatómicas apropiadas para intervenir en el criterio de valoración anestésico específico.
3. Estereoselectividad concordante entre los efectos anestésicos in vivo y en la diana in vitro.
4. Sensibilidad o insensibilidad apropiada a sustancias anestésicas y no anestésicas modelo.
5. Efectos previsibles de las manipulaciones genéticas dirigidas a supuestas dianas moleculares. Las mutaciones dirigidas de supuestas dianas anestésicas proporcionan un puente entre las observaciones in vitro y los experimentos con animales, esencial para demostrar los criterios de valoración anestésicos. La existencia de múltiples dianas y redundancia entre los subtipos de canales de iones hacen de este un enfoque experimental difícil para los anestésicos inhalatorios.

#### **3.2 Propiedades fisicoquímicas de los puntos de unión de los anestésicos**

Diversos estudios indican que los anestésicos inhalatorios se unen a cavidades hidrófobas formadas en el interior de proteínas.

#### **3.3 De las proteínas modelo a los receptores**

Es difícil identificar los puntos de unión de los anestésicos inhalatorios en proteínas diana por:

- Sus interacciones de baja afinidad.
- La escasez de estructuras de resolución atómica de proteínas diana farmacológicamente relevantes.
- La falta de antagonistas específicos.

La mayoría de los puntos de unión de los anestésicos han sido identificados en proteínas modelo bien caracterizadas como luciferasa y albúmina. Estos estudios indican que los anestésicos se unen en cavidades con interacciones químicas no covalentes polares y no polares. La ocupación de estas cavidades por los anestésicos es un mecanismo de altera-

ción de la función del receptor y del canal iónico mediante estabilización selectiva de una conformación particular (p. ej., estado abierto o desactivado). Los estudios de los receptores glicina, GABA<sub>A</sub> y NMDA aportan evidencia de la existencia de puntos de unión de los anestésicos en proteínas de señalización neuronal críticas.

### 3.4 Dianas moleculares de los anestésicos inhalatorios

#### Canales iónicos

##### • Canales iónicos regulados por neurotransmisores:

Distribuciones apropiadas en el SNC, funciones fisiológicas esenciales en la transmisión sináptica inhibitoria y excitadora y sensibilidades a concentraciones clínicamente relevantes de los anestésicos:

- Receptores GABA<sub>A</sub>.
- Glicina.
- Glutamato tipo NMDA.

##### • Otros:

- Canales regulados por nucleótido cíclico activado por hiperpolarización (HCN, del inglés *hyperpolarization-activated cyclic nucleotide*) que provocan corrientes marcapasos y regulan la excitabilidad dendrítica.
- Canales de K<sup>+</sup> de «fuga» con dominio de dos poros (K<sub>2P</sub>) que mantienen el potencial de membrana en reposo en muchas células.
- Canales de Na<sup>+</sup> y Ca<sup>2+</sup> regulados por voltaje.

Los anestésicos inhalatorios pueden dividirse en función de sus propiedades farmacológicas:

- Anestésicos inhalatorios potentes (volátiles) con modulación positiva de receptores GABA<sub>A</sub>, que también tienen efectos en otros canales/receptores como potenciación de los receptores de glicina inhibitorios, inhibición de receptores NMDA excitadores y de acetilcolina nicotínicos neuronales, activación de canales de K<sub>2P</sub> e inhibición de canales de Na<sup>+</sup> presinápticos.
- Anestésicos inhalatorios gaseosos como ciclopropano, N<sub>2</sub>O y xenón. Estos anestésicos son inactivos en los receptores GABA<sub>A</sub>, pero bloquean los receptores NMDA y activan ciertos canales de K<sub>2P</sub>.

#### Canales iónicos regulados por ligando

##### • Potenciación de los receptores GABA<sub>A</sub> y glicina inhibitorios:

Los anestésicos éter (isoflurano, sevoflurano y desflurano), el halotano y la mayoría de los anestésicos intravenosos (propofol, etomidato, barbitúricos) potencian la función del receptor GABA<sub>A</sub> y glicina (GlyR).

- GABA<sub>A</sub>: principales canales de Cl<sup>-</sup> regulados por transmisor en la neocorteza y la alo-corteza.
- GlyR desempeñan su función en la médula espinal con cierto solapamiento en el diencefalo y el tronco encefálico.

La mayoría de receptores GABA<sub>A</sub> y GlyR son heteropentámeros; están formados habitualmente por tres subunidades GABA<sub>A</sub> diferentes (p. ej., dos α, dos β y una γ o δ) o dos subunidades GlyR diferentes (tres α y dos β). La composición de subunidades de los receptores GABA<sub>A</sub> determina sus propiedades fisiológicas y farmacológicas, y varía entre y

dentro de las áreas encefálicas, así como entre los distintos compartimentos de las neuronas. La presencia de una subunidad  $\gamma$  es necesaria para la modulación de los receptores GABA<sub>A</sub> por benzodiazepinas y también puede influir en la regulación por anestésicos inhalatorios.

Los receptores 5-hidroxitriptamina (serotonina)-3 (5-HT<sub>3</sub>) permeables a catión relacionado son potenciados de modo similar por los anestésicos volátiles. Los receptores 5-HT<sub>3</sub> intervienen en los reflejos autónomos y probablemente contribuyen a las propiedades eméticas de los anestésicos volátiles.

• Inhibición de los receptores acetilcolina y glutamato excitadores:

Los receptores acetilcolina nicotínicos neuronales (nnAChR) son canales iónicos heteropentaméricos. Tienen subunidades  $\alpha$  y  $\beta$ , aunque ciertas subunidades  $\alpha$  pueden formar receptores homoméricos. En el SNC, los nnAChR son principalmente presinápticos. Los receptores  $\alpha 7$  homoméricos tienen alta permeabilidad al  $Ca^{2+}$  que puede ser superior a la de los receptores NMDA. Los nnAChR pasan cationes cuando son activados y por tanto despolarizan el potencial de membrana. Los receptores con subunidades  $\alpha 4\beta 2$  son muy sensibles al bloqueo por isoflurano y propofol.

Los receptores NMDA son un subtipo principal de receptor postsináptico de receptores ionótrofos para glutamato, el principal neurotransmisor excitador en el SNC. Los receptores NMDA son heterómeros formados por una subunidad GluN1 obligatoria y otras subunidades GluN2 reguladoras. La apertura del canal precisa glutamato (u otro agonista sintético como NMDA) unido a la subunidad GluN2, mientras que el coagonista glicina se une a la subunidad GluN1. Los receptores NMDA precisan también despolarización de membrana para eliminar el bloqueo dependiente de voltaje por  $Mg^{2+}$ . La despolarización se debe habitualmente a unión del glutamato a receptores glutamato no NMDA. Juegan un papel importante en el aprendizaje y la memoria y están involucrados también en el dolor crónico. Los anestésicos inhalatorios no halogenados, como el xenón, el óxido nitroso y el ciclopropano, tienen efectos mínimos en los receptores GABA<sub>A</sub>, pero deprimen la transmisión sináptica glutamatérgica en la región postsináptica mediante bloqueo del receptor glutamato NMDA. Los anestésicos volátiles pueden inhibir también receptores NMDA aislados a mayores concentraciones. Junto con la inhibición presináptica de la liberación de glutamato, esto podría contribuir a la depresión de la transmisión excitadora mediada por el receptor NMDA.

Una segunda clase de receptores glutamato ionótrofos son los receptores no NMDA que se subdividen según su sensibilidad a agonistas exógenos selectivos:

- Receptores de ácido  $\alpha$ -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol propiónico (AMPA): inhibidos débilmente por los anestésicos inhalatorios.
- Receptores de cainato: potenciados por los anestésicos inhalatorios.

## Canales iónicos regulados por voltaje y otros

• Inhibición de canales de  $Na^+$  excitadores:

Los canales de  $Na^+$  regulados por voltaje son fundamentales para:

- Conducción axónica.
- Integración sináptica.
- Excitabilidad neuronal.

Los anestésicos volátiles disminuyen la conducción axónica en axones hipocámpicos amielínicos pequeños (0,1-0,2 mm) y pequeños descendos de la amplitud del potencial de acción reducen la liberación de transmisor y por tanto las respuestas postsinápticas. La fa-

milia de canales de  $\text{Na}^+$  consiste en nueve subunidades  $\alpha$  formadoras de poros homogéneas con distintas distribuciones celulares y subcelulares.

El isoflurano y otros anestésicos volátiles inhiben las isoformas principales de los canales de  $\text{Na}^+$  de los mamíferos:

- Neuronales ( $\text{Na}_v1.2$ ).
- Del músculo estriado ( $\text{Na}_v1.4$ ).
- Cardíacos ( $\text{Na}_v1.5$ )
- Isoforma periférica ( $\text{Na}_v1.8$ ).

El xenón no tiene efecto apreciable en los canales de  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$  ni  $\text{K}^+$  en miocardiocitos aislados.

### • Inhibición de canales de $\text{Ca}^{2+}$ :

Múltiples funciones celulares dependen de una concentración regulada de  $\text{Ca}^{2+}$  libre intracelular ( $[\text{Ca}^{2+}]_i$ ) determinada por la actividad integrada de:

- Canales de  $\text{Ca}^{2+}$  regulados por voltaje.
- Canales de  $\text{Ca}^{2+}$  de capacidad.
- Bombas  $\text{Ca}^{2+}$ -adenosina trifosfatasa de membrana plasmática y retículo sarcoplásmico/endoplásmico.
- Intercambiadores  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ .
- Secuestro mitocondrial de  $\text{Ca}^{2+}$ .

La alteración de cualquiera de estos mecanismos por los anestésicos puede modificar muchos procesos celulares regulados por las acciones de segundo mensajero del  $\text{Ca}^{2+}$ , como:

- Transmisión sináptica.
- Expresión de genes.
- Citotoxicidad.
- Acoplamiento excitación-contracción muscular.

Distintas células y tejidos expresan diferentes subtipos de canales de  $\text{Ca}^{2+}$  que se clasifican funcional y farmacológicamente por el grado de despolarización necesario para abrir el canal:

- Activados por voltaje bajo (LVA, del inglés *low voltage-activated*; tipo T).
- Activados por voltaje alto (HVA, del inglés *high voltage-activated*; tipo L, N, R y P/Q).

La inhibición de los canales de  $\text{Ca}^{2+}$  regulados por voltaje presinápticos acoplada a liberación de transmisor podría ser el mecanismo de reducción de la transmisión excitadora por anestésicos volátiles. Los canales de  $\text{Ca}^{2+}$  de tipo T son especialmente sensibles a los anestésicos volátiles y al óxido nítrico.

Según su localización los canales de  $\text{Ca}^{2+}$  regulados por voltaje se clasifican en:

- Extracelulares: regulan la entrada de  $\text{Ca}^{2+}$  extracelular.
- Intracelulares: regulan liberación de  $\text{Ca}^{2+}$  por los depósitos intracelulares (retículos endoplásmico (RE) y sarcoplásmico (RS)). Incluyen receptores que intervienen en la liberación rápida del  $\text{Ca}^{2+}$  intracelular esencial para el acoplamiento excitación-contracción en el músculo:
  - Receptores 1,4,5-trifosfato ( $\text{IP}_3\text{R}$ ), regulados por el segundo mensajero  $\text{IP}_3$ .
  - Receptores rianodina (RyR).

La predisposición a la hipertermia maligna (desencadenada sobre todo por halotano), se asocia a mutaciones en RyR y en el canal de  $\text{Ca}^{2+}$  tipo L físicamente asociado ( $\text{Ca}_v1.1$ ) que funciona como sensor de voltaje. Los anestésicos volátiles activan los RyR anormales y provocan liberación del  $\text{Ca}^{2+}$  intracelular, contracción muscular y actividad metabólica descontroladas.

• Canales de  $\text{K}^+$  y canales de HCN:

Los canales de potasio son una familia muy diversa de canales iónicos debido a sus distintos modos de activación. Regulan:

- Excitabilidad eléctrica.
- Contractilidad muscular.
- Liberación de neurotransmisor.

Determinan la excitabilidad y la duración del potencial de acción. Dada la amplia diversidad en la estructura, función y sensibilidad anestésica del canal de  $\text{K}^+$ , hay una diversidad considerable en su sensibilidad y respuesta a anestésicos inhalatorios: desde relativamente insensibles (canales de  $\text{K}^+$  regulados por voltaje  $\text{K}_v1.1$ ,  $\text{K}_v3$ ) a sensibles (algunos miembros de la familia de canales de  $\text{K}^+$  de dominio con dos poros [ $\text{K}_{2P}$ ]), que producen activación, inhibición o efecto nulo en las corrientes  $\text{K}^+$ .

- Canales hERG recombinantes: inhibidos moderadamente por halotano.
  - o Su depresión influye en los efectos arritmógenos de los anestésicos volátiles.
  - o Implicados en el síndrome del QT largo provocado por fármaco (congénito y adquirido).
- Los canales de  $\text{K}^+$  activados por  $\text{Ca}^{2+}$  y regulados por voltaje ( $\text{K}_v$ ) rectificadores de la entrada ( $\text{K}_{IR}$ ) cardíacos son por lo general relativamente insensibles a las concentraciones clínicas de anestésicos volátiles y xenón.
- Canales «marcapasos» HCN: inhibidos por los anestésicos volátiles, lo que reduce la velocidad de elevación de los potenciales marcapasos y la frecuencia de descarga de ciertas neuronas con autorritmo.

**Mecanismos de señalización intracelulares**

Esenciales en todas las fases de la función de órgano, han sido dianas atractivas para explicar los variados efectos de los anestésicos generales.

• Receptores acoplados a proteína G:

Diversas señales (hormonas, neurotransmisores, citocinas, etc...), producen sus acciones intracelulares al interactuar con receptores metabólicos que activan proteínas de unión nucleótido guanina heterotriméricas (proteínas G). Las proteínas G:

- Actúan como conexiones moleculares indirectas para transmitir información desde los receptores de membrana plasmática activados a dianas intracelulares apropiadas.
- Consisten en una subunidad  $\alpha$  grande y una subunidad dímero  $\beta/\gamma$ , cada una expresada con múltiples isoformas con distintas propiedades y dianas anterógradas.
- Regulan multitud de efectores anterógrados para controlar las concentraciones de segundos mensajeros citosólicos como  $\text{Ca}^{2+}$ , monofosfato de adenosina cíclico y trifosfato de inositol. Estos, a su vez, regulan proteínas efectoras como canales iónicos y enzimas, bien de modo directo o mediante vías de fosforilación de proteína reguladas por segundo mensajero.

Los fármacos que actúan a través de receptores acoplados a proteína G (GPCR), como agonistas opioides  $\mu$  y receptores  $\alpha 2$ -adrenérgicos, pueden alterar la sensibilidad anes-

tésica (reducen la CAM). Los anestésicos inhalatorios pueden alterar de modo directo también la vía de señalización GPCR.

- Fosforilación de proteínas:

La fosforilación de proteínas en grupos específicos serina, treonina o tirosina hidroxilo es fundamental para la plasticidad sináptica. La fosforilación está controlada por el equilibrio de actividad entre proteínas cinasas y fosfatasas, varias de las cuales son dianas anestésicas verosímiles. La familia proteína cinasa C (PKC) está implicada en la regulación de muchos canales iónicos y receptores. El halotano y el sevoflurano potencian la actividad de algunas isoformas PKC y estimulan la fosforilación de sustratos PKC específicos. Se ha identificado un probable punto de unión en el dominio de unión diacilglicerol de PKC $\delta$ .

Los efectos de los anestésicos en la fosforilación pueden estudiarse con anticuerpos específicos capaces de detectar la forma fosforilada de sustratos cinasa. Isoflurano, propofol y ketamina reducen la fosforilación de puntos activadores en receptores glutamato NMDA y AMPA y de la cinasa ERK2 regulada por señal extracelular anterógrada, implicadas en la plasticidad sináptica.

- Expresión de genes:

La propiedad de los anestésicos generales de alterar la expresión de genes en el encéfalo fue observada por primera vez para los genes tempranos inmediatos muy reactivos c-fos y c-jun. Desde entonces se han observado efectos anestésicos en la expresión de genes con múltiples anestésicos y en distintos órganos.

## Mecanismos celulares

- Excitabilidad neuronal:

La excitabilidad neuronal depende del potencial de membrana en reposo, del umbral de inicio del potencial de acción y de la resistencia a la entrada que pueden diferir entre compartimentos dentro de una misma neurona debido a especializaciones subcelulares (p. ej., cuerpo frente a dendritas). Las neuronas muestran una considerable diversidad y, por tanto, los efectos anestésicos varían entre las poblaciones neuronales.

La excitabilidad intrínseca de las motoneuronas de la médula lumbar in vivo parece estar poco afectada por el halotano.

- Efectos presinápticos y postsinápticos en la transmisión sináptica:

Los anestésicos generales tienen efectos potentes y específicos en la transmisión sináptica:

- Acciones presinápticas: alterando la liberación de transmisor.
- Acciones postsinápticas: alterando las respuestas postsinápticas de las neuronas a transmisores específicos.

Los anestésicos volátiles disminuyen la excitación sináptica, lo que se debe principalmente a mecanismos presinápticos:

- Efectos heterogéneos en receptores glutamato AMPA o NMDA.
- Potencian los receptores de cainato.

Los anestésicos inhalatorios no halogenados (xenón, N<sub>2</sub>O, ciclopropano) están mediados principalmente por la inhibición de receptores NMDA postsinápticos.

El refuerzo de la inhibición gabaérgica por la mayoría de los anestésicos generales está mediado por mecanismos pre- y postsinápticos.

Los mecanismos de los efectos presinápticos de los anestésicos inhalatorios, igual que los de sus efectos postsinápticos, son complejos e implican múltiples dianas. Los efectos generales de los anestésicos inhalatorios son:

- Aumentar la transmisión sináptica inhibitoria.
- Inhibir la transmisión sináptica excitadora.

## Resumen

Los mecanismos de los anestésicos inhalatorios han demostrado ser más difíciles de explicar de lo que se había previsto. A pesar de una notable acumulación de información, todavía está por formularse una teoría integral de la acción anestésica general. Las características farmacológicas de los anestésicos inhalatorios que han impedido la identificación de sus pertinentes dianas moleculares son:

- Su baja potencia (milimolar).
- Su actividad heterogénea en múltiples dianas.
- La falta de antagonistas específico.
- Las limitaciones en la neurociencia de la memoria y la consciencia.

Ahora está claro que el estado combinado de anestesia y sus componentes esenciales (amnesia, sedación/inconsciencia, inmovilidad) son estados conductuales separables in vivo que tienen una reproducibilidad limitada in vitro. La resolución de estos fenómenos a nivel molecular y celular es el límite de la neurociencia contemporánea.

De los múltiples efectos moleculares y celulares identificados, no está claro:

- Cuáles son críticos para los criterios de valoración conductuales deseados.
- Cuáles son efectos secundarios perjudiciales y cuáles beneficiosos.
- Cuáles, si hay alguno, pueden tener consecuencias indeseables diferidas o duraderas (p. ej., muerte celular, disfunción cognitiva).

## 4. ÓXIDO NITROSO (N<sub>2</sub>O)

Como el N<sub>2</sub>O suele emplearse con presión parcial elevada, difunde al interior de los espacios que contienen aire u otros gases inmóviles y se acumula en ellos, con consecuencias fisiológicas potencialmente dañinas:

- Embolia gaseosa.
- Neumotórax.
- Presencia de aire en el oído interno.
- Burbujas de gas intravítreas.
- Neumocéfalo.
- Presencia de aire intratecal y en el tubo digestivo.

Los espacios llenos de aire contienen principalmente nitrógeno, que constituye el 78% del aire y es 30 veces menos soluble en sangre que el N<sub>2</sub>O ( $\lambda_{s/g}$  de 0,015 para el N<sub>2</sub>). Por tanto, el N<sub>2</sub>O difunde por debajo de su gradiente de presión desde la sangre y los tejidos circundantes al interior de los espacios llenos de aire, mientras que la eliminación del N<sub>2</sub> de estos espacios es mucho más lenta, incluso con una P<sub>N<sub>2</sub></sub> inhalado de 0. A medida que el N<sub>2</sub>O entra y aumenta el número total de moléculas de gas en el interior del espacio aéreo, se expandirá en volumen, aumentará su presión o ambas cosas, dependiendo de la distensibilidad del espacio.

En espacios altamente distensibles llenos de aire (burbujas intravasculares de aire o pequeños neumotórax), el acúmulo de N<sub>2</sub>O incrementa el volumen total de gas con mínimos cambios de la presión. El N<sub>2</sub>O puede empeorar de forma importante las consecuencias de los émbolos intravasculares de aire y puede convertir una embolia de aire venoso de volumen no letal en mortal. La expansión del aire intracraneal o del volumen de gas gastrointestinal por el N<sub>2</sub>O puede conducir a una expansión intracraneal de este volumen de gas con riesgo vital o impedir el cierre del abordaje quirúrgico o de la pared abdominal. La distensibilidad del compartimento gas/espacio finalmente disminuye a medida que el volumen se expande, lo que provoca un aumento de la presión. Por ejemplo, el N<sub>2</sub>O puede expandir un pequeño neumotórax hasta tal punto que la presión intratorácica aumente y comprima el pulmón, desplace el mediastino y reduzca el retorno venoso (neumotórax a tensión). El manguito del tubo endotraqueal también es susceptible a la expansión por N<sub>2</sub>O.

En espacios aéreos no distensibles llenos de gas, la presión del gas aumenta a medida que penetra el N<sub>2</sub>O, hasta que la P<sub>N<sub>2</sub>O</sub> dentro del espacio aéreo se equipara a la de la sangre. La presión máxima posible en el interior de dicho espacio, respecto a la presión del entorno que lo rodea, es, por tanto, la P<sub>N<sub>2</sub>O</sub>. Un ejemplo clínicamente importante son las burbujas intravítreas de hexafluoruro de azufre (SF<sub>6</sub>) o de perfluoropropano (C<sub>3</sub>F<sub>8</sub>), que se inyectan cuando se cierra la esclerótica al término de una cirugía intraocular o retiniana. Estos gases persisten incluso más que el propio N<sub>2</sub> debido a su baja solubilidad en sangre. Si se administra N<sub>2</sub>O a estos pacientes en el momento de la inyección intravítrea de la burbuja, su difusión al interior de la burbuja puede aumentar rápidamente la presión intraocular por encima de la de las venas retinianas, provocando congestión retiniana. Si la presión en el ojo se eleva aún más por encima de la presión arterial sistólica, puede producirse una isquemia de la retina con la consiguiente ceguera.

La velocidad de difusión del N<sub>2</sub>O al interior de los espacios llenos de gas del cuerpo depende:

- Del flujo sanguíneo local.
- De la relación superficie-volumen del espacio.

Los pequeños émbolos de aire se expanden en segundos porque tienen una relación superficie/volumen alta y están rodeados por un aporte relativamente infinito de sangre que contiene  $N_2O$  en disolución. Los émbolos de aire más grandes se expanden con mayor lentitud al tener una menor relación superficie/volumen (la relación superficie/volumen de una esfera es inversamente proporcional a su radio). Los pequeños neumotórax suelen poseer relaciones superficie/volumen elevadas y un elevado flujo sanguíneo. La inhalación de  $N_2O$  al 75% duplica el volumen de un neumotórax en aproximadamente 10 min y que la triplica en 30 min. En comparación con las bolsas del neumotórax, las bolsas de aire gastrointestinales presentan una menor relación superficie/volumen y un menor flujo sanguíneo por lo que la expansión del gas en el tubo digestivo es mucho más lenta que en un neumotórax.

El  $N_2O$  está contraindicado en pacientes con:

- Neumotórax.
- Neumocéfalo.
- En los que se ha cerrado la duramadre.
- Que presentan elevado riesgo de embolia aérea vascular.

## **5. XENÓN Y OTROS GASES NOBLES**

Se demostró por primera vez que el gas noble xenón produce anestesia general en 1951, y estudios posteriores han revelado que se aproxima más al fármaco ideal que cualquiera de los demás anestésicos inhalatorios. Está presente como constituyente minoritario en el aire y se aísla por destilación del aire licuado, nitrógeno líquido y oxígeno.

### • Ventajas:

- Es completamente inerte en la biosfera: es el único anestésico inhalatorio que no representa un contaminante para el medioambiente, aunque su producción requiere una considerable energía y genera CO<sub>2</sub> y otros subproductos contaminantes.
- Es inodoro e insípido, no inflamable, y su vida útil es limitada.
- Su solubilidad en la sangre ( $\lambda_{s/g} = 0,14$ ) y los tejidos corporales es inferior a la de cualquier otro anestésico inhalatorio. Presenta un inicio y una eliminación respiratoria extraordinariamente rápidos, con unos tiempos de salida entre dos y tres veces más rápidos.

## **6. A RECORDAR**

- La CAM determina la potencia de un anestésico inhalatorio.
- La concentración cerebral depende de la alveolar.
- La mayor captación de agente anestésico al torrente sanguíneo prolonga el tiempo hasta alcanzar el equilibrio entre los dos medios.
- Aumentando la fracción inspiratoria y la ventilación alveolar, se acorta el tiempo de inducción anestésica.
- La distribución de anestésico será prioritaria a aquellos tejidos altamente vascularizados, como son el cerebro, el corazón, etcétera.
- El depósito de halogenado será sobre tejidos con mayor solubilidad y, por tanto, mayor captación de anestésico.
- La toxicidad renal es mayor con halotano.
- La hipnosis, la amnesia y la relajación neuromuscular son algunos efectos sobre el sistema nervioso.
- Están contraindicados en casos de hipertensión intracraneal.
- Son cardiodepresores y vasodilatadores dosis dependientes.
- Son, asimismo, depresores de la función respiratoria.

## 8. TABLA RESUMEN

<p><b>FARMACOCINÉTICA</b> Proceso que sufre un fármaco a su paso por el organismo.</p>	<p><b>CAPTACIÓN</b> La cantidad de anestésico absorbido por los capilares pulmonares depende de:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Solubilidad</u>: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Describe la distribución de un gas en dos medios.</li> <li>- Específica de cada agente.</li> </ul> </li> <li>• <u>Gasto cardíaco</u>: <ul style="list-style-type: none"> <li>- A mayor gasto cardíaco, mayor tiempo hasta alcanzar el equilibrio entre las concentraciones alveolares-plasmáticas.</li> </ul> </li> <li>• <u>Diferencia presión alvéolo-venosa</u>: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Reflejo de la captación tisular de agente</li> </ul> </li> </ul> <p>El aumento de la ventilación alveolar y de la fracción inspiratoria favorece la entrada de agente anestésico al parénquima pulmonar, consiguiendo así una relación fracción alveolar/ /fracción inspiratoria cercana a 1.</p>
	<p><b>DISTRIBUCIÓN</b> Define el reparto de agente anestésico por los distintos tejidos. Factores que influyen en su priorización:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vascularización.</li> <li>• Volumen de distribución.</li> <li>• Solubilidad de agente en los distintos tejidos.</li> </ul>
	<p><b>METABOLIZACIÓN Y ELIMINACIÓN</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• La metabolización es fundamentalmente hepática [citocromo P-450 ciclooxigenasa].</li> <li>• Eliminación fundamentalmente pulmonar.</li> </ul>
<p><b>TOXICIDAD</b></p>	<p><b>RENAL</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Derivado de la acumulación de flúor inorgánico de la degradación de agente anestésico.</li> <li>• Dependerá del agente, concentración y tiempo de exposición.</li> </ul>
	<p><b>HEPÁTICA</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Citólisis hepática de tipo autoinmune. Incidencia de 1/10.000 anestias con halotano.</li> </ul>