

11202

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
SERVICIOS COORDINADOS DE SALUD PUBLICA
EN EL ESTADO DE SONORA
HOSPITAL GENERAL DEL ESTADO DE SONORA, A.C.



TITULO DE TESIS

DESFLUORANO:
UNA NUEVA ALTERNATIVA
(REVISION BIBLIOGRAFICA)

QUE COMO REQUISITO PARA OBTENER EL GRADO DE:
ESPECIALISTA EN ANESTESIOLOGIA

PRESENTA:
DR. FRANCISCO JAVIER JAIME ALEJO

TUTOR: DR. VICTOR MANUEL BERNAL DAVILA
JEFE DEL SERVICIO DE ANESTESIOLOGIA Y
PROF. TITULAR DEL CURSO

HERMOSILLO, SONORA, FEBRERO DE ~~1994~~

0350754

2005



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AGRADECIMIENTOS.

A DIOS, por permitirme la existencia y poder realizarme personal y profesionalmente

A EL HOSPITAL GENERAL DEL ESTADO DE SONORA, por brindarme la oportunidad de alcanzar un peldaño más en mi vida profesional

A MIS PADRES, por haberme fomentado el estudio como principio de toda superación

A MIS HERMANOS, por su amor y confianza que siempre me han dado

AI DR. VICTOR MANUEL BERNAL DAVILA, con todo respeto y admiración, por ser un ejemplo a seguir en el ejercicio de la profesión médica. Gracias por fungir como tutor.

A MIS MAESTROS, por tan desinteresadamente transmitirme sus conocimientos y experiencias durante mi formación.

A MIS COMPAÑEROS, por su amistad y compañía que hicieron mas corta mi estancia.

INDICE

1. INTRODUCCIÓN	1
2. CARACTERISTICAS DE UN ANESTESICO IDEAL	3
3. ASPECTOS CINÉTICOS, SEGURIDAD Y MAC	4
4. CARACTERISTICAS DE LOS HALOGENADOS	7
5. CARACTERISTICAS E IMPLICACIONES DEL DESFLUORANO: METABOLISMO Y TOXICIDAD	7
6. ACCIONES CARDIOVASCULARES Y RESPIRATORIOS	8
7. EFECTOS EN SISTEMA NERVIOSO CENTRAL	9
8. FUNCION NEUROMUSCULAR	10
9. APLICACIÓN EN PACIENTE AMBULATORIO	10
10. COSTO	12
11. CONCLUSIONES	12
12. COMENTARIOS	13
13. BIBLIOGRAFÍA	14

INTRODUCCIÓN.

Desde el advenimiento de los anestésicos halogenados volátiles, iniciando en 1952 con el Fluorexeno, hasta los actualmente utilizados como el Isoflurano, Enflurano y Halotano, han afectado dramáticamente la práctica anestésica.

Parte de nuestra herencia la forman pioneros en esta área como: Suckling, Raventos, Jhonstone (Halotano); Larsen, Artsui, Van Poznak (metoxifluorano); Terrel y Eger (Enflurano e Isoflurano); Van Dyke y Brown (metabolismo y toxicidad); Robins y Eger (potencia), Halsey y Miler (mecanismos).

En 1974 se libera el uso del Isoflurano y es hasta 1981 donde se establece su uso en los Estados Unidos Americanos.

Los anestésicos volátiles son utilizados en dos tercios de la producción de anestésicos generales, los cuales han probado ser eficaces y seguros para el paciente.

De tal manera, su uso es mundial a pesar del temor actual producto de la mala información, resultado mismo de la introducción agobiante de la anestesia general

intravenosa por su uso en cirugía ambulatoria, sin embargo; es conveniente valorar que a pesar de obtener resultados satisfactorios con los anestésicos intravenosos como son la justificación misma de obtener una rápida inmersión, emersión y recuperación, los efectos farmacocinéticos y farmacodinámicos de los inhalatorios son mayormente predecibles comparados con los de los intravenosos.

El Desflurano es un gas inhalatorio en el cual sus efectos son de más corta duración que cualquiera de los actualmente utilizados. Debido a su punto de ebullición, el vaporizador es totalmente diferente a los actuales, se dice es más preciso y más seguro por el mantenimiento de una temperatura constante, así como la medición del agente como gas.

Esta revisión esta encaminada a resumir los actuales conocimientos del Desflurano en las áreas de farmacocinética, metabolismo y toxicidad; efectos cardiovasculares, inducción y emergencia en el paciente adulto y pediátrico; efectos en el sistema nervioso central y más aun revisar su efecto en el paciente ambulatorio. ^{1,7,8}

Espero, que esta revisión provea conocimiento para permitirnos tener en mente este nuevo agente, y poderle dar un lugar en nuestros manejos anestésicos en un futuro no muy lejano cuándo esté a nuestro alcance.

CARACTERISTICAS DE UN ANESTESICO IDEAL. ^{11,12}

1. Inflamable
2. No explosivo
3. Estabilidad Molecular
4. No requiere preservativo
5. Potente
6. Analgésico
7. Coeficiente sangre/gas bajo
8. No-irritación vía área
9. No-arritmogénico
10. Estable hemodinamicamente
11. No estimulación del Sistema Nervioso Central
12. Flujo sanguíneo cerebral (FSC) rápidamente controlable
13. Graduable
14. No metabolitos Tóxicos
15. No toxicidad orgánica
16. No carcinogénico
17. No teratogénico
18. Costo bajo

ASPECTOS CINÉTICOS, SEGURIDAD Y MAC.

El Desflurano, proviene de la sustitución del fluoruro por un átomo de cloro en la estructura química del Isoflurano, cambiando esto algo más que la potencia; de hecho se había predecido que la sustitución produciría un compuesto menos soluble con marcadas diferencias cinéticas, los resultados de varias investigaciones apoyan esto último.

El coeficiente de partición sangre/gas bajo (0.42) sugiere una cinética aproximada a la del óxido nítrico (N₂O), (coeficiente sangre/gas= 0.47) en vez de aproximarse a la de agentes más potentes pero más solubles que los anestésicos inhalatorios tales como el Isoflurano, Enflurano y Halotano.

El aumento y la disminución de la concentración alveolar del Desflurano durante la inducción y la recuperación deben ser más rápidos. Al igual coeficientes de partición más bajos tejidos/sangre predicen una eliminación tisular más baja.

La concentración alveolar del Desflurano (FA) aumentan hacia concentraciones inspiradas (FI) más rápidamente, por ejemplo: la razón FA/FI alcanza más rápidamente 1.0, que con otros anestésicos potentes. Sin embargo; a pesar de la casi cercana identidad de sus coeficientes de partición, al aumento en FA/FI es más rápido con el óxido nítrico que con el Desflurano por el aumento proveído por el N₂O que es resultado de un efecto de concentración.

De la misma manera durante la eliminación, el grado de disminución en la concentración alveolar del Desflurano (relativa a la última concentración alveolar durante la administración anestésica) (FAO), excede a aquella de los otros anestésicos inhalatorios.

Debido a su coeficiente de partición más bajo en tejido/sangre, para el Desflurano la diferencia a otros anestésicos inhalatorios se hace más estrecha con el continuo aumento en la duración de la eliminación.

El aumento más rápido y disminución de eliminación alveolar se refleja en el cerebro y esto nos deduce que la presión parcial en el cerebro relativa a FI es más rápida con el Desflurano, menos con el Isoflurano y mucho más lento con Halotano.

De igual manera la eliminación cerebral anestésica (CC/FAO) procede más rápidamente con el Desflurano, Isoflurano ó Halotano. Estos hallazgos sugieren que la inducción y la recuperación de la anestesia con Desflurano pudiese ser más rápida que con cualquier otro anestésico inhalatorio potente.

Esta predicción se ha comprobado correcta para la recuperación, no así para la inducción, ya que se reporta en la bibliografía revisada que la inhalación de Desflurano produce periodos de apnea, tos, sialorrea y otros efectos secundarios respiratorios.

El mismo cambio de estructura química hizo la diferenciación de Isoflurano y Desflurano en su MAC (Concentración mínima alveolar), siendo el MAC en el humano adulto de 6.0 a 7.0% en comparación con Isoflurano, el cual es de 1.5%; siendo entonces cinco veces menos potente que el Isoflurano.

Para un determinado MAC y duración de anestesia, el grado de recuperación está inversamente relacionado a la solubilidad en sangre y por lo tanto siempre es más rápida con el Desflurano.

El grado de recuperación posterior a una dosis y duración dada, se correlaciona con el coeficiente de partición sangre/gas de .03-.04 provee un grado casi máximo de recuperación.

Se sabe que los anestésicos inhalatorios se disuelven en los circuitos anestésicos (todos aquellos componentes que estén en contacto con el paciente), debido a su estructura química el Desflurano no es soluble en plástico y esto contribuye a su rápida inmersión y emersión de la anestesia, sin permitir rastro de anestésico en el circuito.^{2,8,10}

CARACTERISTICAS DE LOS HALOGENADOS.⁸

	DESFLUORANO	ISOFLUORANO	ENFLUORANO	HALOTANO
Peso Molecular	197.381	168.036	184.491	184.91
Punto ebullición	23.5	48.5	56.5	50.2
Presión de Vapor	88.53	31.86	22.94	32.53
Coef. Sangre/gas	0.4	1.4	1.9	2.3
Coef. Acite/gas	19.0	91.0	96.0	224.0
Preservativo	No	No	No	Tymol
Estabilidad a Humedad	Estable	Estable	Estable	Estable
MAC	6.0	1.2	1.6	0.7

CARACTERISTICAS E IMPLICACIONES DEL DESFLUORANO:**METABOLISMO Y TOXICIDAD.**

Solamente por la estructura química que varía del átomo de fluor por un átomo de cloro del Isoflurano, infiere una posible resistencia a la biodegradación de este fármaco.

Se sabe que la substitución de un fluoruro en los otros halogenados tiende a aumentar su estabilidad biológica. Esto es interesante desde el punto de vista que la toxicidad de los anestésicos inhalatorios resulta generalmente de la formación del ion fluoruro, posterior al

desdoblamiento que se unen en forma covalente a proteínas y lípidos, por ejemplo:
Toxicidad hepática (6)

Koblin et al. (9) revisó los niveles de ion fluor y ácido trifluoreacético sérico en pacientes a los cuales se les administró anestesia a 3.1 MAC/hrs, y voluntarios a 7.35 MAC/hrs encontrando una concentración máxima sérica de ácido trifluoracético, posterior a la exposición de Desflurano, siendo estadísticamente significativos, aproximadamente 10 veces menores a los vistos posterior a la exposición a Isoflurano, por tanto, se establece que el Desflurano resiste la biodegradación y que únicamente pequeñas cantidades son metabolizadas en el humano.

ACCIONES CARDIOVASCULARES Y RESPIRATORIAS.

El Desflurano produce efectos sistémicos hemodinámicos muy similares a su análogo estructural Isoflurano, produciendo aumento en la frecuencia cardiaca, disminución en la presión arterial media, y resistencia vascular sistémica; mientras mantiene la presión arterial y la resistencia vascular sistémica en un mayor grado que concentraciones equianestésicas del Isoflurano.^{4,13}

A nivel respiratorio, deprime la respiración y disminuye el volumen corriente de acuerdo con el aumento de la dosis administrada, aumenta la frecuencia respiratoria, la tensión de CO₂ arterial y la relación espacio muerto / ventilación corriente, también aumenta la fracción de corto circuito intrapulmonar; pero estos efectos en realidad son

similares a los producidos por los anestésicos inhalatorios actualmente utilizados. El Desflurano al igual que el Isoflurano se reporta como irritante en vía respiratoria.⁴

EFFECTOS EN SISTEMA NERVIOSO CENTRAL.

Aunque la diferencia más importante del Desflurano en comparación con los otros anestésicos inhalatorios radica en la rápida entrada y salida del tejido cerebral, lo cual es predecible basada en su baja solubilidad produciendo esencialmente los mismos cambios a nivel de flujo sanguíneo cerebral (FSC) y consumo metabólico de oxígeno (CMR02), los cuales son disminuidos en una relación dosis dependiente del 60% y 29% respectivamente, de la misma manera la actividad electroencefalográfica (EEG) se encuentra disminuida.

Sin embargo; se ha visto que en periodo de inducción anestésica con Desflurano se obtiene un aumento en la presión arterial de 28% a comparación con Isoflurano de 7%, y la frecuencia cardiaca aumenta un 24% de la basal versus un 11% Isoflurano, lo cual pudiera hablarnos también de un aumento concomitante de la presión intracraneal (PIC), no obstante esto último es posible modificarlo mediante la adición de adyuvantes, lo que quedaría a consideración del anestesiólogo.^{5,14}

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

FUNCION NEUROMUSCULAR.

El efecto del Desflurano en la función neuromuscular, es similar o un poco mayor que la observada con Isoflurano.

La relajación postetánica se hace aparente con Desflurano al 30% mientras que el tren de cuatro aparece hasta adquirir concentraciones del Desflurano entre 9.0 y 12.0% la dosis pancuronio, vecuronio y atracurio, son similares para Isoflurano como para Desflurano, se puede entonces decir que los requerimientos competitivos de relajante durante un MAC de 1.25 debe ser aproximadamente de 1/3 ala mitad de los requerimientos durante una anestesia , oxido narcótico¹¹

APLICACIÓN EN PACIENTE AMBULATORIO.

Para considerar al Desflurano dentro de la anestesia ambulatoria es importante, primero considerar los factores que contribuyen a una buena anestesia para cirugía ambulatoria, lo cual debe incluir lo siguiente:

1. El fármaco debe ser rápido y de suave inicio de acción. Eficacia es un factor importante en el cuadro ambulatorio.
2. Amnesia y analgesia transoperatoria

3. Recuperación rápida sin efectos residuales o malestar clínico significativo
4. Ausencia de efectos secundarios, tales como náusea y vómito.

De este modo analizando el Desflurano vs. Isoflurano; el tiempo de recuperación para abrir los ojos, responder a orden verbal, orientación hacia persona, lugar y tiempo son significativamente más cortos. Inclusive cuando se compararon con anestésicos intravenosos de corta duración (Propofol) para inducción y mantenimiento para el paciente ambulatorio, el Desflurano demostró ser más favorable para la recuperación.

Aunque los pacientes que reciben Desflurano están menos sedados en el periodo temprano postoperatorio que los pacientes que reciben propofol, el tiempo de la deambulación y alta son similares. Existen menos efectos de náusea posterior al uso de propofol vs. Desflurano.

Dada su favorable y temprana recuperación parece ser que el Desflurano es una útil alternativa como el propofol en el mantenimiento de la anestesia, sin embargo; sus características irritantes hacia la vía respiratoria alta sigue dejando a propofol como el agente de elección en el paciente ambulatorio.⁶

COSTO.

Actualmente el costo del Desflurano es un poco más alto que el de los anestésicos inhalatorios de uso actual, debido a su inicio de producción y su diferente tecnología de vaporizador, sin embargo; se dice que al aumentar la producción y el interés de los productores en crear una demanda, los costos se harán muy similares a los demás agentes inhalatorios e inclusive adquirirá menor costo que una anestesia endovenosa.^{7,11}

CONCLUSIONES.

Las respuestas fisiológicas al Desflurano, en su mayoría simulan muy cercanamente las respuestas al Isoflurano en una anestesia ya establecida. Es difícil distinguir estas drogas en base a su efecto en la hemodinamia central y regional, así como la función pulmonar.

La estabilidad del Desflurano, aunque a primera vista es impresionante, debe ser considerado en comparación con el record excelente de seguridad que ha venido demostrando el Isoflurano posterior a miles de anestesias que se han administrado.

La diferencia más consistente entre estos dos agentes se relaciona en la disminución en solubilidad del Desflurano, lo cual promueve una emersión más rápida y una manipulación de los efectos hemodinámicos transoperatorios en forma rápida, incluyendo endovenosos utilizados con éxito en el paciente ambulatorio.

La implicación de esto último como sustitución del propofol es aún no bien establecida en términos de costo más si embargo, se predice un costo dirigido a competir favorablemente con el Isoflurano y aún con los mismos agentes endovenosos (propofol).

Por último solo cabría la necesidad de revisar la manera de obviar sus efectos adversos sobre la vía respiratoria (olor pugnante, tos, sialorrea y laringoespasma). En el paciente neuroquirúrgico queda aún por revisarse más sin embargo; queda a criterio del practicante manipular los efectos ya anteriormente mencionados como el aumento de la presión intracraneal.

COMENTARIOS.

Al término de esta revisión, deseo hacer énfasis en retomar el objetivo inicial de este trabajo para justificar la necesidad real y actual de tanto el especialista en anestesiología como el médico especialista en formación, recobren el interés de obtener información de los nuevos desarrollos farmacológicos y tecnológicos dentro de nuestra práctica y no solo concentrarse al continuo uso de los medicamentos de uso diario

BIBLIOGRAFÍA.

1. Jhon HT. Desflurane: First new volatile anesthetic in almost 20 years. *Anaesth analg* 1992;75:S3-9.
2. Edmon I, Eger I. Desflurane animal and human pharmacology: aspect of Kinetic, safety and MAC. *Anaesth analg* 1992;75:S3-9
3. Donald D, Koblin PH. Characteristics and implications of desflurane metabolism and toxicity. *Anaesth analg* 1992;75:S10-6
4. David C, Walters MD, Paul S. Desflurane a new volatile. *Anaesth analg* 1992;75:S17-31.
5. Young W. Effects of desflurane on the central nervous system. *Anaesth analg* 1992;75:S32-7
6. Paul F. Studies of desflurane in outpatient anesthesia. *Anaesth analg* 1992;75:S47-54
7. Edmond I, Eger II. New inhalation anesthetic agents. *ASA*;21-8: 95-105
8. Sutton TS, Koblin DD, Gruenke LD et al. Fluoride metabolites following prolonged exposure on volunteers and patients of desflurane. *Anaesth analg* 1991;73:180-1985.
9. Rampil IJ, Lockart S, Zwassm et al. Clinical characteristics of desflurane in surgical patients: Minimum alveolar concentration. *Anesthesiology* 1991;74:429-433
10. Kaot T, Ikeda K. Effects of desflurane on bronchoconstriction caused by histamine or acetylcholine. *Anesthesiology* 1991;75:973-978
11. Eugen O. The new volatile anesthetic. *Anaesth Clinics NA* 1993;II:707-727

12. Jones RM, Cashman JN, Mant TG. Clinical impressions and cardiorespiratory effects of a new fluorinated inhalation anaesthetic, desflurane in volunteers. *Br. J. Anesth* 1990;64:11-15
13. Flescher L, Young WI, Ornstein E. et al. Systemic hemodynamic changes of desflurane during anesthetic induction *anesthesiology* 1992;77: A334
14. Frink EJ, Sebel PS. Plasma inorganic fluoride with desflurane anesthesia. Correlation with indexes of hepatic and renal function. *Anaesth analg* 1992;74: 231-235.