

Metoxiflurano

Estudio clínico

DR. ALBERTO ODOR G. *

DR. RANDOLFO BALCÁZAR R. *

DR. ANTONIO SÁNCHEZ M. *

CON el propósito de investigar la eficacia del metoxiflurano como agente anestésico en cirugía electiva y sus efectos sobre las funciones hepática y renal cuando es administrado en concentraciones consideradas como seguras, hemos efectuado un estudio clínico.

MATERIAL Y MÉTODO

Selección de pacientes. Hemos seleccionado 15 pacientes candidatos a cirugía electiva, que pudieran beneficiarse con la administración de metoxiflurano, excluyendo específicamente de este estudio, a los siguientes: 1) casos de emergencia; 2) pacientes obstétricas; 3) pacientes con antecedentes de enfermedad hepática o renal, o con síntomas compatibles con alteraciones de las funciones hepática o renal en curso; 4) pacientes que recibían cualquier medicamento durante la semana anterior a su operación, exceptuando antibióticos (menos tetraciclina) e hidrato de cloral o barbitúricos para dormir; y 5) pacientes con his-

toria de anestias previas con agentes halogenados.

La mayoría de los pacientes seleccionados tuvieron un riesgo quirúrgico global elevado, bien por su propia condición orgánica o por la magnitud de los procedimientos a que fueron sometidos. Sus edades estaban entre los 39 y los 74 años, siendo 9 de ellos mayores de 55 años. Los diagnósticos y procedimientos quirúrgicos efectuados, se registran en la tabla I.

Medicación preanestésica. Todos los pacientes recibieron una medicación preanestésica similar; 12 de ellos, 100 mg de pentobarbital sódico y 10 mg de diacepam por vía oral, 90 minutos antes de la intervención. Uno recibió 100 mg de pentobarbital sódico, otro únicamente 10 mg de diacepam, ambos por vía oral y otro más 20 mg de diacepam por vía intramuscular.

Inducción. En 11 casos utilizamos 250 mg de tiopental sódico en solución al 1.25% como agente inductor, precedidos de 0.5 mg

* Servicio de Anestesiología del Hospital Español. México.

TABLA I

Diagnóstico	Operación
Caso 1. Reestenosis mitral.	Sustitución válvula mitral.
Caso 2. Probable neoplasia de colon.	Laparotomía exp. Apendicectomía.
Caso 3. Suboclusión intestinal.	Liberación de adherencias.
Caso 4. Doble lesión mitral.	Comisurotomía y plastía mitral.
Caso 5. Síndrome de Leriche.	Puente aorto-femoral bilateral.
Caso 6. Diverticulitis sigmoidea.	Ca. del Sigmoides. Resección.
Caso 7. Colecistitis litiásica.	Colecistectomía y exp. vías biliares.
Caso 8. Aneurisma ventric izq.	Cardiotomía. Resección.
Caso 9. Doble lesión mitral.	Comisurotomía y plastía mitral.
Caso 10. Estenosis mitral.	Sustitución mitral y plastía tricuspídea.
Caso 11. Doble lesión mitral.	Sustitución mitral.
Caso 12. Estenosis mitral.	Sustitución mitral y plastía tricuspídea.
Caso 13. Adenoma tiroideo.	Tiroidectomía subtotal.
Caso 14. Colecistitis litiásica.	Colecistectomía y exp. vías biliares.
Caso 15. Fractura Cuello q. fémur izq.	Prótesis de Austin-Moore.

de sulfato de atropina o de 1 mg de clorhidrato de aminóxido de atropina por vía intravenosa. En el caso restante utilizamos 10 mg de diacepam por vía intravenosa. Todos los pacientes fueron intubados a continuación, después de administrarles 1 mg/kg de succinilcolina y de ventilarlos brevemente con oxígeno al 100%.

Mantenimiento de la anestesia. Inmediatamente después fueron conectados a un circuito anestésico circular semicerrado, con filtro de cal sodada para la absorción del bióxido de carbono y excepto en un paciente, a un ventilador mecánico automático de volumen fijo. En todos los casos se administró una mezcla gaseosa inicial consistente en 6 L/m de óxido nitroso y 4 L/m de oxígeno, a la cual se añadieron flujos de oxígeno, de 100, 50 ó 25 ml a través de un vaporizador Vernitrol para metoxiflurano colocado fuera del circuito, para obtener una concentración inicial en la mezcla gaseosa de este agente, equivalente al 1, 0.5 ó 0.25%. 10 a 15 minutos después, los flujos del óxido nitroso y del oxígeno fueron ajustados a 4 L/m de cada uno y la concentra-

ción del metoxiflurano al 0.5 ó 0.25% y mantenidos así hasta el inicio del recobro. En los casos de cirugía de corazón abierto, se incluyó un vaporizador Pentec en el circuito del oxigenador de la circulación extracorpórea, desde el cual se administró una concentración de metoxiflurano de 0.2% con flujos de oxígeno que variaron entre los 8 y los 12 L/m, durante todo el tiempo de la perfusión artificial.

En todos los pacientes excepto en uno, se efectuó desde el principio una ventilación artificial, escogiendo como volumen corriente inicial el correspondiente a 10 ml/K y como frecuencia respiratoria, la de S/m, fija. Posteriormente estas variables fueron ajustadas, de acuerdo al resultado de los primeros gases en sangre efectuados.

Siempre que fue necesario, se utilizó tubocurarina para obtener relajación muscular adecuada y se procuró mantener una normovolemia e hidratación adecuada.

Recuperación. La administración de metoxiflurano fue suspendida antes que la de otros agentes anestésicos en circunstancias similares, generalmente al comenzar el cie-

rrer; y en cirugía de corazón abierto, al terminar la perfusión artificial. La mezcla óxido nitroso-oxígeno se continuó hasta 5 minutos antes del final de la intervención. En ese momento se valoró el grado de recuperación, tranquilidad y analgesia existentes y se empleó un analgésico cuando fue necesario: pentazocina 6 mg intravenosos o Fentanest-Droperidol en goteo cuando los pacientes continuaron en ventilación artificial postoperatoria, después de cirugía de corazón abierto.

Vigilancia con monitor. En todos y cada uno de estos pacientes, se vigilaron y registraron una serie de variables, clínicas, de gabinete y de laboratorio, durante el pre, trans y postoperatorio. La mayor parte de dichas variables fueron medidas diariamente y por un mínimo de tres días o hasta que se obtuvieron resultados normales durante tres días consecutivos. En algunos casos, estas variables fueron posteriormente vigiladas una vez por semana, hasta que el paciente fue dado de alta del hospital.

En el preoperatorio, un día antes de la operación, se registraron las siguientes:

1. *Físicas.* Presión arterial, temperatura, pulso, frecuencia respiratoria, peso, altura y EKG.
2. *Laboratorio.* Biometría hemática. En plasma: sodio, potasio, calcio, fósforo, glucosa, nitrógeno de urea, creatinina, ácido úrico, TGOS, TGPS y la osmolaridad. En orina: sodio, potasio, nitrógeno de urea, creatinina, glucosa, proteína, gravedad específica, cultivo y examen microscópico del sedimento.

Durante cirugía, se registraron todas las variables consignadas habitualmente en una hoja de anestesia y en los casos de cirugía de corazón y grandes vasos, se registraron además: EKG; PVC; volumen corriente, frecuencia respiratoria y volumen minuto; pH, PO₂, PCO₂ en sangre arterial y venosa; bicarbonato y exceso de base; e ingreso y egreso de líquidos.

En el postoperatorio y en términos generales, se registraron las mismas variables que en el preoperatorio. El EKG y el examen microscópico del sedimento urinario sólo el primer día y no se repitió el cultivo de orina.

RESULTADOS

Condiciones anestésicas. En todos los pacientes sometidos a este estudio se obtuvo un estado anestésico satisfactorio. Concentraciones de metoxiflurano de 1, 0.5 y aún de 0.25%, fueron suficientes para alcanzar en corto tiempo un plano de anestesia quirúrgica superficial, después de la inducción con una dosis hipnótica de tiopental sódico. Concentraciones de 0.5 y 0.25% fueron suficientes para el mantenimiento de varias horas de anestesia y cuando los pacientes fueron ventilados artificialmente, con cierto grado de hiperventilación, las concentraciones utilizadas fueron las menores señaladas. Ningún paciente dio muestras de superficialización o de plano anestésico insuficiente durante las maniobras quirúrgicas.

En ninguno de estos pacientes hubo dificultad para obtener apnea prolongada o un grado de relajación muscular suficiente, utilizando dosis convencionales de succinilcolina o más bien bajas de tubocurarina. Dosis habituales de bromuro de piridostig-

mina antagonizaron el efecto residual de esta última al finalizar las intervenciones.

La suspensión del metoxiflurano al comenzar el cierre, permitió un recobro rápido y tranquilo al final de la intervención, si bien no tan completo o espectacular como el que se observa con otros agentes anestésicos. Y el grado de analgesia postoperatorio fue un poco mayor, aunque siempre hubo que complementarlo para que fuera satisfactorio. La sedación y analgesia residuales referidas, facilitaron la ventilación artificial postoperatoria, cuando ésta fue necesaria.

Aparato circulatorio. En todos los pacientes de esta serie se observó una caída moderada de la presión arterial, de 10 a 40 mm de Hg, al iniciar la administración de metoxiflurano aún a concentraciones tan bajas como de 0.25%, excepto en el único paciente (caso No. 15) al cual no se le efectuó ventilación mecánica. La presión arterial retornó a sus valores iniciales al disminuir la concentración anestésica o el volumen minuto de ventilación o con el paso del tiempo.

La frecuencia cardíaca fue bastante estable, ligeramente elevada después de la atropinización durante la inducción. No se observaron arritmias espontáneas y en cirugía de corazón, este órgano demostró ser menos irritable durante la estimulación directa. La administración de isoproterenol cuando fue necesaria, provocó la respuesta esperada (casos Nos. 3 y 8).

Al igual que con otros agentes anestésicos, la presión venosa central ascendió ostensiblemente sobre sus valores normales, durante la inducción de la anestesia e inicio de la administración del metoxiflurano. Posteriormente, tanto la presión arterial co-

mo la presión venosa central, fueron buenos índices de volemia y competencia miocárdica para manejarla.

Aparato respiratorio. Un sólo paciente de esta serie ventiló espontáneamente, sin dar muestras de depresión o excitación respiratoria ($\text{PaCO}_2=34$ mm de Hg), recibiendo 0.5% de metoxiflurano (caso No. 5). Los demás fueron ventilados artificialmente, por necesidad quirúrgica, sin dificultad alguna. Los valores escogidos para iniciar la ventilación artificial, habitualmente demostraron producir hiperventilación, que fue corregida después del primer muestreo de gases en sangre.

Los pacientes no demostraron aumento apreciable de sus secreciones en la vía del aire, ni otros fenómenos de irritación de la misma, aún después de varias horas de anestesia.

Función renal. Todos los pacientes en quienes fue medida, mantuvieron una diuresis transoperatoria satisfactoria, que fluctuó entre los 50 y los 110 ml/hora. Durante los primeros días del postoperatorio, ninguno estuvo en oliguria, habiendo demostrado algunos más bien una diuresis elevada, superior a los 1500 ml/24 horas, habitualmente con densidades bajas. Estos pacientes fueron fundamentalmente los sometidos a cardiotoromía y circulación extracorpórea y cursaron el trans y postoperatorio con balance de líquidos positivo, aumento de peso y respondieron adecuadamente a la restricción de líquidos. Ninguno de ellos por otra parte, demostró retención azoada durante el estudio y en términos generales, todos mostraron un manejo renal adecuado del sodio. Algunos tuvieron proteinuria

discreta y transitoria y otros glucosuria en presencia de hiperglicemia.

El único paciente que elevó moderadamente el nitrógeno de urea, la creatinina, el ácido úrico y el potasio sérico arriba de lo normal, con una diuresis de 665 ml el segundo día del postoperatorio (caso No. 5), tenía un síndrome de Leriche y le fue colocado un puente aorto-femoral bilateral, con pinzamiento de la aorta terminal inmediatamente por debajo de las renales. Normalizó estos valores una semana después de la operación.

Función hepática. Todos los pacientes sometidos a cirugía de corazón abierto con circulación extracorpórea, excepto uno (caso No. 8), evidenciaron elevaciones significativas si bien transitorias, en las transaminasas séricas glutámica oxalacética y pirúvica (casos Nos. 1, 2, 4, 5, 9, 10, 11 y 12). Uno de ellos (caso No. 11) tuvo valores de TGOS de 18, 158, 160, 110, 52 y 43 unidades y de TGPS de 19, 43, 56, 41, 40 y 38 unidades, en días consecutivos. Los pacientes sometidos a otros tipos de cirugía, 6 en total, no tuvieron cambios significativos en estos parámetros; uno de ellos (caso No. 14), por un reporte tardío llegó a sala de operaciones e incluido en este estudio, con TGOS de 107 U y TGPS de 104 U. Estos valores declinaron después de la anestesia con metoxiflurano, hasta ser normales el tercer día del postoperatorio.

Otros efectos metabólicos. Trece de los 15 pacientes tuvieron hiperglucemia transitoria, de moderada a importante, en algún momento del postoperatorio, algunos con glucosuria concomitante.

Los gases en sangre efectuados no demostraron alteraciones en la oxigenación.

ventilación y equilibrio ácido-base de importancia. La mayor parte de los pacientes sometidos a circulación extracorpórea estuvieron en alcalosis respiratoria. Ninguno estuvo en acidosis o en hipoxemia y algunos desarrollaron hipobasemia moderada, que fue corregida con la administración de bicarbonato de sodio cuando fue necesario.

Los niveles de calcio y fósforo siempre fueron normales y el potasio y el sodio manifestaron las variaciones propias del balance hídrico y electrolítico en el postoperatorio de cirugía compleja.

Métodos de administración. El empleo fue satisfactorio. Los flujos altos permitieron la administración de un volumen total de anestésico alto, a concentraciones bajas, fácilmente dosificables. Se utilizaron entre 5 y 10 ml de metoxiflurano por hora de anestesia, en un circuito semicerrado, con poca reinhalación.

COMENTARIO

Desde su introducción a la práctica clínica en 1960, el metoxiflurano, ha sido ampliamente utilizado y ha demostrado ser, consistentemente, un agente anestésico útil y seguro^{2,4,5}. Posee ciertas características físicas y químicas que lo dotan de acciones farmacológicas interesantes y bastante bien conocidas, algunas de ellas todavía sujetas a investigación, como es de esperar.

Fundamentalmente, el metoxiflurano es un agente anestésico estable, no inflamable, potente, capaz de producir excelente hipnosis y analgesia y cierto grado de relajación muscular, a concentraciones bajas y en planos superficiales de anestesia quirúrgica. La inducción y el recobro tienden a ser prolongados y el mantenimiento estable y fá-

cil, con este agente. Como otros hidrocarburos halogenados, es depresor de la circulación y de la respiración aún a concentraciones bajas y seguramente en relación directa a dichas concentraciones. No tiene al parecer efectos tóxicos sobre el hígado y aunque no hay evidencias definitivas de ello, se investiga la posibilidad de trastornos en la función renal. La liberación de ión flúor durante su metabolismo y la irritación del túbulo renal por este ión, se cita como posibilidad³. Deprime la función del sistema nervioso adrenérgico y no se señalan trastornos metabólicos durante su administración, si la ventilación es apropiadamente asistida². Es compatible con las drogas utilizadas durante anestesia y puede ser empleado en circuitos cerrados, semicerrados o abiertos. Se acumula en el absorbedor del bióxido de carbono y en los plásticos y hule del equipo anestésico, a los cuales deteriora.

En el presente estudio, el metoxiflurano ha demostrado ser un agente anestésico eficaz, seguro y fácil de manejar. Utilizando, como es habitual, agentes intravenosos para la inducción, hemos obviado el inconveniente de una inducción lenta. Planos de anestesia quirúrgica superficiales fueron fácilmente obtenidos, utilizando flujos gaseosos altos, concentraciones bajas de metoxiflurano y ventilación artificial.

En estas circunstancias observamos invariablemente al iniciar metoxiflurano, una depresión circulatoria moderada, caracterizada por un descenso de la presión arterial y ascenso de la presión venosa central, con frecuencia de pulso estable o elevada por la atropinización y la volemia todavía sin cambios. Descensos de la presión arterial como éste, han sido atribuidos a un efecto

inotrópico negativo del metoxiflurano, que deprime la contractilidad miocárdica y disminuye el gasto cardíaco¹. Este efecto no parece ser antagonizado por un mecanismo adrenérgico, es dependiente de la dosis administrada y se acentúa durante la ventilación mecánica. Además de que la hiperventilación aumenta el aporte de anestésico a la sangre, es conocido el importante efecto que produce la presión positiva intermitente sobre el gasto cardíaco. El descenso de la presión arterial, no lo observamos en el paciente que ventiló espontáneamente; y tampoco pudimos atribuirlo a la administración previa de tiopental sódico. La disminución de la concentración del anestésico, de los volúmenes de ventilación y tal vez ciertos ajustes hemodinámicos, corrigieron dicha hipotensión con relativa rapidez.

Durante el mantenimiento, concentraciones anestésicas bajas permitieron obtener un estado anestésico flexible y estable por horas y horas, con buenas traducciones sobre las variables vigiladas, de los cambios en la volemia, maniobras quirúrgicas, etc. Los pacientes no mostraron signos clínicos que nos indujeran a pensar en cambios en la circulación periférica y mantuvieron una diuresis normal o algo superior a lo normal.

En los casos estudiados de cirugía de corazón abierto, fue notable la estabilidad cardíaca observada; pareció existir una franca disminución de la irritabilidad miocárdica, en comparación a lo que se observa con otros agentes anestésicos empleados en esta cirugía^{6,7}. La administración de catecolaminas cuando fue necesario, sin embargo, provocó una respuesta adecuada.

Dado que prácticamente todos los pacientes de esta serie fueron ventilados me-

cánicamente, no fue posible asesorar el efecto del metoxiflurano sobre la ventilación. En el único caso en el cual se mantuvo la respiración espontánea, la ventilación fue adecuada utilizando concentraciones al 0.5% durante la inducción y el mantenimiento. Las determinaciones de los gases en sangre efectuadas en esta serie, demostraron siempre la influencia de la ventilación artificial, de la oxigenación extracorpórea y de la perfusión artificial, sobre las diferentes variables medidas. Ninguna alteración en las presiones parciales de los gases o en los factores del equilibrio ácido-base, pudo ser atribuida al empleo del metoxiflurano.

Algunos de los pacientes estudiados mostraron una franca poliuria en los primeros tres días del postoperatorio, evidentemente debida a sobrehidratación trans y postoperatoria. El análisis de los diferentes parámetros estudiados y la respuesta a la restricción de líquidos, así lo demostró. Ninguno estuvo en insuficiencia renal.

Los pacientes sometidos a cardiectomía y circulación extracorpórea, mostraron elevaciones significativas en las transaminasas séricas, que normalizaron del tercero al quinto día del postoperatorio, probablemente en relación con la duración de las intervenciones a que fueron sometidos o con trastornos de perfusión hepática. Los pacientes sometidos a otros tipos de cirugía, no mostraron estas alteraciones con la administración de metoxiflurano.

Hiperglucemias transitorias en el postoperatorio, fueron atribuidas al stress de una cirugía compleja; no se pudo establecer relación evidente entre hiperglicemia, glucosuria y poliuria, aunque en algunos casos es posible que existieran.

El recobro fue siempre satisfactorio. A

las concentraciones anestésicas utilizadas y con la suspensión a tiempo del agente, no observamos recobros prolongados. Los pacientes fueron capaces de obedecer órdenes en la mesa de operaciones al terminar cirugía. Pero persistió un cierto grado de somnolencia y analgesia que nos fue muy útil para su manejo postoperatorio. Pequeñas dosis de narcóticos y neurolépticos nos permitieron continuar la asistencia ventilatoria intensiva de los operados de corazón, con excelente tolerancia al tubo traqueal por el tiempo que fue necesario. Es indudable que esta sedación y analgesia postoperatoria, es dependiente de la cantidad de anestésico acumulado en los tejidos y del tiempo necesario para su eliminación.

RESUMEN

Hemos efectuado un estudio clínico en 15 pacientes sometidos a cirugía electiva, para valorar la eficacia del metoxiflurano como agente anestésico y sus efectos sobre las funciones hepática y renal, cuando se le administra a concentraciones consideradas como seguras. Fueron excluidos del estudio, aquellos pacientes que por sus antecedentes o su condición, pudieron introducir confusión en la interpretación de los resultados. En todos ellos se siguió un plan similar en cuanto a manejo anestésico y vigilancia de determinados parámetros; y los resultados fueron registrados para su análisis ulterior. El metoxiflurano demostró ser en esta serie de pacientes, un agente eficaz y seguro, cuando se le administró a concentraciones bajas, en planos superficiales de anestesia quirúrgica. Aun a estas concentraciones sin embargo, demostró un efecto depresor sobre la presión arterial al inicio de su administración, que sugirió

disminución de gasto cardíaco. Ningún paciente estuvo en insuficiencia renal, aunque la observación en algunos de cierta poliuria moderada postoperatoria, se prestó para excluir la posibilidad de insuficiencia renal no oligúrica o "de gasto alto" en aquellos pacientes sometidos a cirugía compleja. Los pacientes sometidos a cirugía de corazón abierto, mostraron alteraciones en las transaminasas séricas que sugieren cierto grado de trastorno hepático y dadas las circunstancias, probablemente atribuibles a la perfusión artificial. Los que no fueron sometidos a esos procedimientos, no mostraron alteraciones. Por otra parte,

algunas de las características farmacológicas del metoxiflurano, lo hicieron particularmente adecuado para el manejo de los pacientes comprendidos en este estudio.

SUMMARY

Methoxyflurane as anesthetic agent was used in 15 patients for elective surgery. It was an effective and safe agent when given at low concentrations and in superficial anesthesia. It lowered blood pressure at the onset of administration. There was no renal failure. Patients with open heart surgery showed increased serum transaminases.

REFERENCIAS

1. Shimosato, S. y Esten, E.: Effects of anesthetic drugs on the heart. A critical review of myocardial contractility and its relationship to hemodynamics. En *Clinical Anesthesia*, Vol. 3/1969, Cap. 2, Pág. 17.
2. Dobkin, A. B. y Byles, P. H.: New inhalation anesthetics. En *Clinical Anesthesia*, Vol. 3/1969, Cap. 12, p. 305.
3. Baxter, Ch. R., y Maynard, D. R.: Prevention of surgical renal complications. En *Clinical Anesthesia*, Vol. 3/1968, Cap. 21, p. 322.
4. Artusio, J. F.: General considerations of halogenated anesthetics. En *Clinical Anesthesia*, Vol. 1/1963, Cap. 1, p. 2.
5. Van Poznak, A.: Clinical administration of methoxyflurane. En *Clinical Anesthesia*, Vol. 1/1963, Cap. 6, p. 104.
6. Effler, D. B.: Anesthesia in revascularization surgery. A new advance. *J. Thor. Cardio. Surg. S.* 56,(2): 163-164, 1968.
7. Viljoen, J. F.: Anaesthesia por internal mammary implant surgery. *Anaesthesia*, 23(4): Octubre, 1968.