



El resurgimiento del metoxiflurano en México

The resurgence of methoxyflurane in Mexico

Dra. Nancy Grisela Cortés-Castillo,* Dr. Orlando Carrillo-Torres,*
Dra. Verónica Camacho-Vacherón*

Citar como: Cortés-Castillo NG, Carrillo-Torres O, Camacho-Vacherón V. El resurgimiento del metoxiflurano en México. *Rev Mex Anesthesiol.* 2023; 46 (1): 32-37. <https://dx.doi.org/10.35366/108620>

RESUMEN. El metoxiflurano es un anestésico halogenado que se utilizó hace varias décadas para anestesia general balanceada y que actualmente está indicado para otorgar sedación controlada por el paciente. Este medicamento se encuentra actualmente a la venta en la República Mexicana, por lo que recordar las características que lo hacen diferente a otros halogenados, su farmacocinética y su utilidad para distintos escenarios proporciona el conocimiento adecuado para su uso en la práctica clínica.

ABSTRACT. *Methoxyflurane is a halogenated anesthetic that was used decades ago for a balanced general anesthesia and is currently indicated for patient-controlled sedation. This drug is currently on sale in the Mexican Republic, so remembering the characteristics that make it different from other halogenated drugs, its pharmacokinetics and its usefulness for different scenarios provides knowledge for use in clinical practice.*

INTRODUCCIÓN

El metoxiflurano se desarrolló como un agente anestésico, mediante la agregación de alcohol metílico a los fluoroetilenos, por lo que fue descrito como el primer éter halogenado «moderno» y como el de segunda generación de anestésicos inhalados⁽¹⁾. Poco después de su introducción clínica, se descubrió que, además de poseer propiedades analgésicas e hipnóticas, los niveles de anestesia eran relativamente bajos, a diferencia de la mayoría de los otros anestésicos inhalados⁽²⁾. El metoxiflurano inhalado brindó diversas ventajas en comparación con otros analgésicos administrados por vía intravenosa, intramuscular o intranasal en términos de autoadministración no invasiva, facilidad de uso y/o rápido inicio de acción. Por sus características fue indicado para el alivio de emergencia del dolor de trauma moderado a severo en pacientes adultos conscientes, ya que la latencia analgésica era más corta aun comparado con morfina intravenosa⁽³⁾. Dado que se descubrió que tiene propiedades analgésicas en dosis subanestésicas, Abbott Laboratories desarrolló un inhalador desechable (el Penthrane Analgizer), el cual podía autoadministrarse para el alivio del dolor en procedimientos quirúrgicos menores y obstetricia, a fines de la década de 1960⁽⁴⁾. Además del uso ambulatorio, seguía utilizándose en quirófanos para eventos quirúrgicos

hasta la década de 1980, desapareció de la práctica de la anestesia clínica al emerger nuevos y más seguros agentes inhalatorios para administración continua. En 2005 la *Food and Drug Administration* (FDA) de los Estados Unidos revocó su licencia y lo eliminó de su lista de medicamentos disponibles para anestesia general, por la posibilidad de daño renal durante su uso continuo (*Figura 1*)^(1,2).

Más tarde, en Australia se prepara nuevamente por los laboratorios *Medical Developments International Limited*, para ser importado y distribuido a México por Específicos Stendhal, S.A. de C.V. como la marca Pentrox. El metoxiflurano, desde los años 70, ha sido ampliamente utilizado como una alternativa no opioide a la morfina en Australia como analgésico de emergencia, principalmente por las fuerzas de defensa de Australia y Nueva Zelanda, así como en ambulancias australianas, siendo más sencillo de utilizar que el óxido nítrico. En México la Comisión Federal para la Protección de Riesgos Sanitarios (COFEPRIS) lo autoriza en mayores de 12 años de edad, para el tratamiento de dolor agudo, moderado o severo debido a traumatismos, para pacientes en estado consciente capaces de recibir el medicamento por inhalación y para pacientes que serán sometidos a procedimientos quirúrgicos que requieran de control del dolor (como el caso de cambios de apósitos en pacientes quemados), y que también sean capaces de recibir el medicamento por inhalación⁽³⁾.

Palabras clave: metoxiflurano, sedación, halogenado.

Keywords: *methoxyflurane, sedation, halogenated.*

* Hospital General de México «Dr. Eduardo Liceaga». México.

Correspondencia:
Dr. Orlando Carrillo-Torres
E-mail: carrilloorlando085@gmail.com

Recibido: 29-08-2022
Aceptado: 06-12-2022

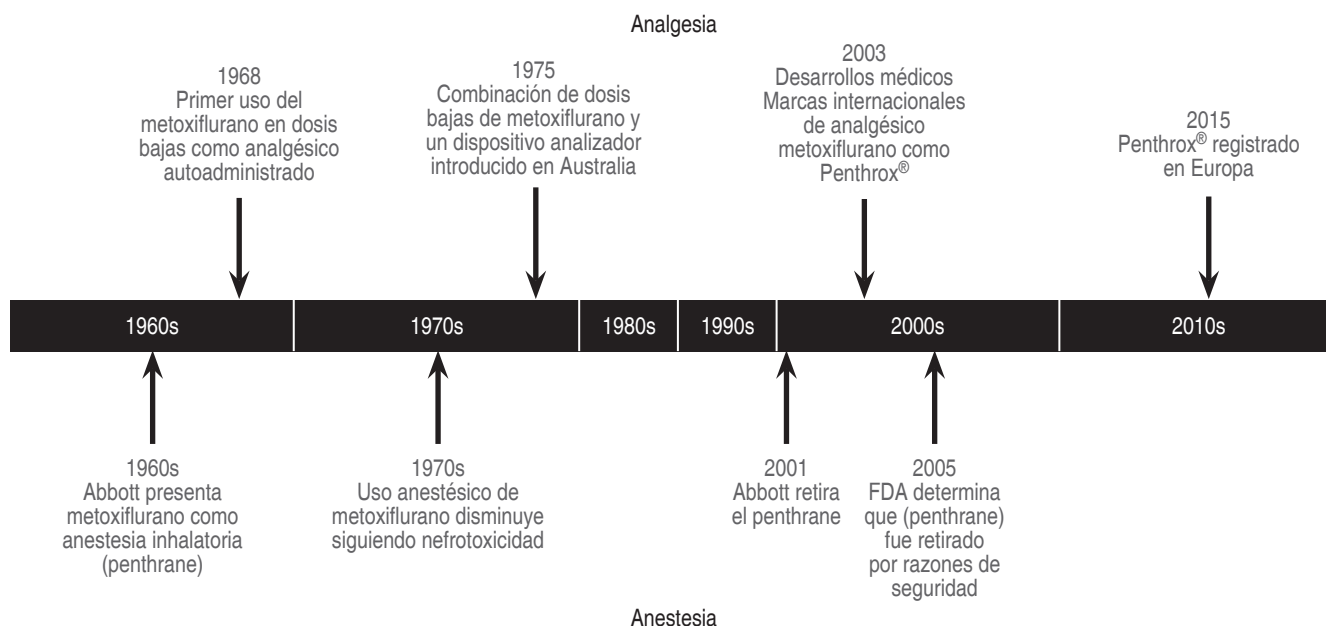


Figura 1: Línea de tiempo del uso de metoxiflurano. Modificada de: Porter KM, et al.⁴

CARACTERÍSTICAS

El metoxiflurano es un anestésico autoadministrado de hidrocarburo fluorado con aroma afrutado, no es explosivo, es inflamable, ofrece una inducción muy lenta y regresión prolongada con analgesia residual^(5,6). Los efectos de analgesia, amnesia y relajación rápidas son sus características⁽⁷⁾. Las concentraciones bajas en las que se administra suelen mantener a los pacientes conscientes y rara vez requiere la manipulación de las vías respiratorias, a diferencia de la sedación profunda intravenosa⁽²⁾.

Para uso ambulatorio se conocen dos marcas que abarcaron el mercado internacional. El Penthrane Analgizer (*Figura 2*) contenía una mecha de fieltro de polipropileno que actuaba como depósito y superficie vaporizadora para el metoxiflurano. Una desventaja del Analgizer, en un principio, era que a los pacientes les resultaba difícil recordar inhalar por la boca y exhalar por la nariz, especialmente una vez que se había alcanzado un estado analgésico, y por lo tanto no logró popularidad clínica⁽²⁾.

El inhalador Penthrox (*Figuras 3 y 4*) es un dispositivo de mano, metálico, de un solo uso y para autoadministración; comúnmente conocido como el «silbato verde»; cuando se utiliza ocluyendo el orificio del diluidor con el dedo índice se logra una concentración de 0.2-0.4% de metoxiflurano, y al no ocluirse (orificio del diluidor abierto) se logra inhalar una concentración de 0.1-0.2%. Para obtener una analgesia eficaz, se indica a los pacientes que inspiren suavemente a través de la boquilla durante la inhalación y luego expiren

normalmente sin retirar la boquilla. Un ampolla contiene 3 mL de metoxiflurano y proporciona aproximadamente 25-30 minutos de analgesia. Si es necesario, se pueden administrar 3 mL adicionales para extender la duración del alivio del dolor a 55-60 minutos. Al mantener una adecuada consciencia, los pacientes son capaces de autoevaluar su nivel de dolor, controlando la cantidad de metoxiflurano necesario que se administra por inhalación. El inhalador Penthrox es menos efectivo en pacientes con ansiedad extrema, ya que tienen dificultades para coordinar la inhalación y lograr niveles de analgesia adecuados⁽²⁾.

METABOLISMO Y FARMACOLOGÍA

El metabolismo ocurre a través de dos vías: desmetilación oxidativa y deshalogenación; dando como resultado al menos seis metabolitos excretables: dióxido de carbono, fluoruro, ácido oxálico, ácido dicloroacético, ácido difluorometoxiacético y cloruro⁽⁸⁾. Estudios realizados en fracciones microsómicas hepáticas *in vitro* humanas, han demostrado que el metabolismo de metoxiflurano está catalizado predominantemente por el citocromo P450. Dado que es inducible por fenobarbital y etanol, es probable que varias isoenzimas participen en su metabolismo, incluidas CYP 2B4, 2D y CYP2E1. En humanos, CYP2E1 y, quizás, 2A6 y 3A4 están presentes en el riñón y pueden estar involucrados en el metabolismo de metoxiflurano⁽⁸⁾. La distribución y excreción de este anestésico se presenta en la corteza suprarrenal, el hígado, la bilis y los tejidos grasos, donde se almacena antes de ser eliminado

por los pulmones⁽⁷⁾. La gran mayoría del metabolismo del metoxiflurano ocurre en el período posterior a la analgesia⁽⁹⁾.

La acción farmacológica de los anestésicos inhalatorios depende mucho de sus propiedades físicas y químicas, ya que la potencia de un agente anestésico es dependiente de su liposolubilidad, que a su vez está relacionada con el grado de halogenación⁽⁶⁾.

Se han reportan estudios en donde se analiza el equilibrio metabólico en pacientes anestesiados con metoxiflurano, y estos sugieren que hasta 30% de la dosis que es absorbida se une de manera covalente al tejido, 63% es absorbido, mientras que 19% es exhalado sin cambios; 29% se encontró en la orina como compuestos de fluoruro orgánico no volátil, 15% se contabilizó como fluoruro inorgánico, ya sea excretado en la orina o depositado en los huesos, y el 37% restante de metoxiflurano se mantiene en depósito graso hasta por 120 minutos luego de la aplicación^(9,10). Así, se sabe que gran cantidad es eliminada por los pulmones rápidamente; sin embargo, a medida que cae la concentración sanguínea, hay un rápido ascenso de la concentración en las grasas debido a su alta liposolubilidad, con lo que mantiene concentraciones plasmáticas efectivas sin presencia de picos⁽¹¹⁾.

Al crearse un depósito de liberación lenta, durante los días posteriores a la administración, es importante considerar que algunos pacientes, como aquellos que padecen obesidad, retengan por más tiempo el medicamento, aunque sin efectos clínicos⁽¹⁾.

APLICACIÓN EN LOS DIFERENTES ÁMBITOS CLÍNICOS

Servicio de Urgencias

Es particularmente usado en situaciones de emergencia, por sus propiedades analgésicas se utiliza de manera intrahospitalaria para sedación consciente en procedimientos quirúrgicos breves, cambios de apósitos y tratamiento de luxaciones y fracturas⁽²⁾.



Figura 2: Inhalador Analgizer. Modificada de: Ikeda S.²



Figura 3: Inhalador Pentrox. Modificada de: Ikeda S.²

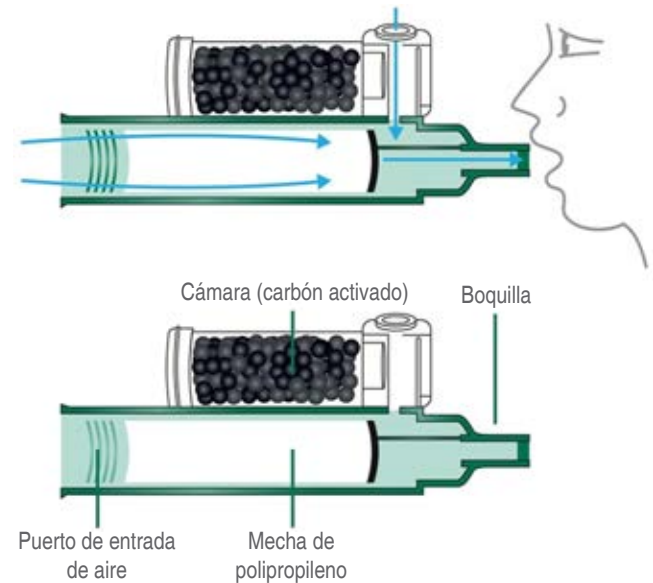


Figura 4: Estructura del inhalador Pentrox. Modificada de: Porter KM, et al.⁴

Un estudio, que evaluó el uso de metoxiflurano inhalado versus sedación intravenosa para reducción de luxación anterior de hombro, demostró una disminución significativa de 50% para el grupo de metoxiflurano en la duración de la estancia en el Servicio de Urgencias. Otras ventajas encontradas fueron un menor uso de medicamentos intravenosos y la satisfacción final del paciente⁽¹²⁾.

En un estudio aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, controlado con placebo, realizado en el Reino Unido, se evaluó a los pacientes que acudieron al Servicio de Urgencias y requi-

rieron analgesia por dolor agudo, con lo que se demostró que el metoxiflurano, administrado a través del inhalador Pentrox en dosis bajas como agente analgésico, muestra disminuciones en las puntuaciones de dolor sin eventos adversos; al concluir que el metoxiflurano es un analgésico eficaz, seguro y de acción rápida para la analgesia de procedimientos en entornos prehospitalarios⁽¹³⁾.

Un ensayo controlado aleatorizado (ECA) para pacientes con dolor traumático agudo, que se realizó en pacientes \geq 12 años, mostró que el metoxiflurano tuvo una reducción significativamente mayor que el placebo en la puntuación del dolor. Y, en general, fue significativamente menor el tiempo y el uso de medicación de rescate. Más de 80% de los pacientes que recibieron metoxiflurano experimentaron un alivio inicial del dolor en 10 inhalaciones, en comparación con aproximadamente la mitad de los que recibieron placebo, y la mediana de tiempo hasta el alivio del dolor fue de cuatro minutos con metoxiflurano y 10 minutos con placebo. Los pacientes y el personal de salud expresaron satisfacción con el control del dolor proporcionado por el metoxiflurano. En este estudio, el desempeño global de metoxiflurano se calificó como excelente, muy bueno o bueno en más de 80% de los casos⁽¹⁴⁾.

En un estudio de colonoscopia prospectivo y aleatorizado, los pacientes que recibieron metoxiflurano experimentaron un alivio del dolor y una tasa de éxito del procedimiento comparables con los resultados de los pacientes que recibieron sedación convencional con midazolam y fentanilo IV, esto aunado al beneficio de una recuperación y egreso más rápido, sólo se requirió sedación IV adicional en 8% de los pacientes⁽⁴⁾.

Se ha empleado el metoxiflurano como analgésico en cambio de apósitos para quemaduras, donde se ha encontrado que es útil, ya que la aceptación de los pacientes fue buena, no se necesitó sedación ni ayuno preoperatorio y se evitó la venopunción. En pacientes menores de cinco años, se informó que la analgesia que proporcionó fue insatisfactoria, lo que se relacionó con dificultad en el uso inhalatorio correcto⁽¹⁾. En un estudio piloto de pacientes sometidos a procedimientos de vendaje de quemaduras, cinco de ocho pacientes prefirieron metoxiflurano a la analgesia controlada por el paciente (PCA, por sus siglas en inglés) con ketamina-midazolam; las razones incluyeron una administración más sencilla, mayor control, ausencia de alucinaciones, mayor capacidad de cooperar y una mejor recuperación⁽⁴⁾.

En la literatura se ha encontrado que 83.9% de su uso se establece en cinco condiciones, el traumatismo es la principal indicación (55.3% de los casos), le siguen el dolor abdominal agudo (12.5 %), el dolor musculoesquelético inflamatorio (12.0 %), el dolor torácico (2.7 %) y el cólico renal (1.4%). Debido a sus limitaciones de dosis y duración, el metoxiflurano inhalado no es apropiado para el tratamiento de condiciones de dolor crónico⁽²⁾.

El metoxiflurano puede ser particularmente relevante en pacientes capaces de autoadministrarse medicamentos, donde se requiere analgesia para facilitar el tratamiento continuo o como puente a otras opciones terapéuticas para el dolor con un inicio más lento⁽⁴⁾. Puede considerarse como una alternativa de primera línea no opioide, fácil de administrar y de acción rápida⁽³⁾.

Obstetricia

El metoxiflurano era empleado en la práctica obstétrica, ya que era considerado un agente anestésico y analgésico efectivo y seguro, sin efectos secundarios, debido a que sólo se necesitaban bajas concentraciones. Es útil para disminuir el intenso dolor de parto, exclusivamente en el período expulsivo, ya que tiene una duración de hasta dos horas en las primíparas y 10 minutos en las múltiparas^(1,11).

Hudos y colaboradores afirman que el metoxiflurano es el anestésico de elección, ya que alivia el dolor de parto mientras conserva el tono uterino; además, permite un relajamiento perineal al momento de la expulsión de la cabeza, lo que facilita la expulsión fetal al conservar los reflejos glóticos y laríngeos, y evita una posible aspiración de vómito o sustancias regurgitadas. También evita la depresión respiratoria y la circulatoria, tanto en la madre como en el feto, durante la inducción y mantenimiento de la analgesia; permite altas concentraciones de oxígeno, ayuda a lograr una inducción fácil y rápida, sin excitación, así como un despertar rápido; es compatible con agentes oxitócicos y usado en concentraciones analgésicas; no retarda el parto^(7,11).

El efecto analgésico es suficientemente poderoso, por lo que no requiere agentes coadyuvantes. Las pacientes presentan menos náuseas y vómitos en comparación con el óxido nitroso. Se ha reportado que no causa efectos nocivos sobre el feto. El control del dolor se mantiene entre 36 a 48 horas después del parto, aunque sí se relaciona con somnolencia^(1,11).

En un estudio, donde se evaluó la relación entre niveles de metoxiflurano en sangre fetal y materna relacionada con la duración de la analgesia, participaron 74 mujeres sanas a término, en trabajo de parto activo, sin complicaciones obstétricas o médicas; además, se obtuvieron muestras de sangre venosa materna para el análisis de concentraciones de metoxiflurano en el momento del parto, y se evaluó la puntuación de Apgar al minuto. Se demostró que cuando se utiliza metoxiflurano inhalado para la analgesia obstétrica, se logran niveles bajos de metoxiflurano en sangre y estos niveles no se asocian con depresión neonatal. Sin embargo, muchas de estas pacientes tenían paridad avanzada (nueve habían estado embarazadas cinco o más veces) y requerían poca analgesia para el trabajo de parto y alumbramiento. Las mujeres que estaban embarazadas por primera vez no obtuvieron una sedación «satisfactoria», por lo que se esperaba que tuvieran

el mayor número de niños con depresión neurológica debido a los altos niveles de metoxiflurano. Sólo hubo un neonato somnoliento. Se concluyó que a medida que aumentaban los niveles de metoxiflurano, aumenta la tendencia de que las puntuaciones de Apgar fueran más bajas⁽¹⁵⁾.

Odontología

El metoxiflurano se recomienda en odontología por sus propiedades analgésicas y sedantes; pese a eso, un estudio mostró que el óxido nitroso causó significativamente mayor cooperación durante la intervención que el metoxiflurano, pero proporcionó una sedación comparable al óxido nitroso. No se deben administrar más de dos dosis de metoxiflurano⁽²⁾.

Eventos adversos, contraindicaciones y toxicidad

En general, los eventos adversos graves en la práctica clínica son raros. Los estudios publicados confirman que el metoxiflurano es bien tolerado, tanto en adultos como en niños⁽⁴⁾. No se han reportado eventos adversos graves relacionados con el tratamiento, ni casos de saturación de oxígeno < 90%. El evento adverso más común es la depresión leve del sistema nervioso central, que suele presentarse como mareos y somnolencia, lo que se resuelve después de detener la inhalación⁽⁴⁾. En ocasiones se han reportado náuseas, vómitos, hipoxia, agitación, alucinaciones y dolor de cabeza⁽²⁾. No se han reportado efectos adversos, entre personal paramédico o médico, asociados con el uso de bajas dosis analgésicas de metoxiflurano⁽⁴⁾.

El metoxiflurano está contraindicado en pacientes con nivel alterado de conciencia, con una lesión en la cabeza o alguna discapacidad, pacientes que hallan consumido drogas o alcohol, ni pacientes con antecedentes de hipertermia maligna⁽²⁾; así como, en pacientes con inestabilidad cardiovascular, depresión respiratoria clínicamente evidente, insuficiencia renal y en pacientes con signos de daño hepático, por un uso previo de metoxiflurano o anestesia con hidrocarburos halogenados. Debido a la posible hipotensión arterial, el metoxiflurano debe usarse con precaución en pacientes de edad avanzada con hipotensión y bradicardia⁽⁵⁾.

Las primeras observaciones de sujetos humanos que presentaron toxicidad renal sucedieron en 1966, donde la nefrotoxicidad en el uso clínico fue sugerida por una serie de casos con 17 personas, algo que al principio se recibió con escepticismo. En 1973, se identificaron fuertes correlaciones entre la dosis anestésica de metoxiflurano, el aumento de la concentración sérica de fluoruro inorgánico y el grado de nefrotoxicidad⁽¹⁶⁾.

La dosis máxima empleada para producir analgesia se limita a metoxiflurano 6 mL/día y 15 mL/semana, al producir

una concentración alveolar mínima (CAM), la cual es de 0.59 CAM-hora⁽⁸⁾. Existen reportes de dos casos de nefrotoxicidad fatal en pacientes que recibieron analgesia con metoxiflurano, cuando estos llegaron a una concentración máxima de 0.8% utilizando 60 mL de metoxiflurano durante 14 a 16 días a través de inhalador, por lo que el anestésico fue retirado del mercado de Nueva Zelanda después del informe⁽²⁾.

Uno de los metabolitos de metoxiflurano, el fluoruro inorgánico, se relacionó con la nefrotoxicidad; además, informaron un aumento de concentraciones de fluoruro inorgánico en el suero y la orina de un paciente que tenía disfunción renal después de la anestesia con metoxiflurano. Se ha observado la presencia de cristales de ácido oxálico en muestras de biopsia renal y aumento de excreción urinaria de ácido oxálico, en varios pacientes con insuficiencia renal postoperatoria, después de la anestesia con metoxiflurano. Estos hallazgos llevaron a medir la concentración de fluoruro inorgánico y excreción de ácido oxálico en muestras de suero y orina obtenidas de pacientes en el momento de la investigación inicial. Tanto el fluoruro inorgánico como el ácido oxálico tienen potencial nefrotóxico, pero el primero es probablemente la nefrotóxina primaria⁽¹⁷⁾. A partir de esta evidencia, parece que la toxicidad renal se debe al metabolismo del metoxiflurano y la liberación de iones de fluoruro producidos por O-desmetilación de metoxiflurano^(4,8,17).

La lesión renal causada por metoxiflurano se caracteriza por insuficiencia renal aguda acompañada de hiperosmolaridad sérica, hipernatremia, hipoosmolaridad urinaria y poliuria resistente a la vasopresina debido al daño tubular proximal. Estos cambios están asociados con los efectos inhibitorios del metabolito fluoruro sobre la reabsorción de solutos y agua. La hipótesis del mecanismo de nefrotoxicidad más reciente propone que la nefrotoxicidad puede resultar de la O-desmetilación que forma tanto fluoruro como ácido dicloroacético, formación exclusiva del metoxiflurano. Las investigaciones clínicas han encontrado que la gravedad del daño renal es proporcional a la dosis de metoxiflurano administrada a los pacientes⁽⁸⁾. Cuando se utilizaba de manera continua, en el período postanestésico se observó una marcada poliuria, al punto de llevar a algunos pacientes a la deshidratación e hipovolemia⁽⁶⁾. Se ha reportado hepatotoxicidad después de la exposición repetida en concentraciones subanestésicas durante el trabajo de parto. Como resultado de estos informes de casos, no se recomienda su administración durante días consecutivos^(2,16).

En humanos existe evidencia clínica y experimental sustancial que muestra que, si la exposición al metoxiflurano es limitada, no se desarrollará nefrotoxicidad, poliuria, excreción de orina hipoosmolar, ni cambios menores en los marcadores de la función renal o en la integridad de las células tubulares⁽⁵⁾.

Consideraciones finales

Aunque el metoxiflurano ha sido retirado para su uso como un agente anestésico, se ha seguido utilizando ampliamente en Australia y Nueva Zelanda desde 1975, en dosis bajas y administrado a través de un inhalador de mano (Pentrox, dosis de 3 mL), donde está autorizado para su uso tanto en adultos como en niños, como analgésico para el dolor asociado con un traumatismo y para el dolor asociado con procedimientos médicos breves⁽⁴⁾.

La autoadministración de metoxiflurano es sencilla; los pacientes pueden valorar su propia analgesia. Sin embargo, al ser un potente analgésico, su administración debe ser supervisada y asistida por personal que debe estar debidamente

capacitado para entender sus limitaciones, beneficios, ventajas y efectos adversos⁽²⁾.

Finalmente, se debe considerar la administración con cautela de metoxiflurano en los pacientes que requieran alimentación intravenosa postoperatoria, ya que frecuentemente cursan con deshidratación, seguida de un deterioro del curso clínico; y es posible que la formación reducida de filtrado glomerular, asociada con la deshidratación, intensifique la lesión renal por metoxiflurano. La nefrotoxicidad severa es rara en pacientes con libre acceso a fluidos orales. Esto sugiere que el fármaco debe evitarse cuando se prevé más de uno o dos días de alimentación intravenosa. Estas restricciones en el uso de metoxiflurano reducirán en gran medida la incidencia de nefrotoxicidad tras su administración⁽¹⁶⁾.

REFERENCIAS

1. Kingon A, Yap T, Bonanno C, Sambrook P, McCullough M. Methoxyflurane: a review with emphasis on its role in dental practice. *Aust Dent J*. 2016;61:157-162.
2. Ikeda S. The reincarnation of methoxyflurane. *J Anesth Hist*. 2020;6:79-83.
3. Borobia AM, Collado SG, Cardona CC, Pueyo RC, Alonso CF, Torres IP, et al. Inhaled methoxyflurane provides greater analgesia and faster onset of action versus standard analgesia in patients with trauma pain: InMEDIATE: a randomized controlled trial in emergency departments. *Ann Emerg Med*. 2020;75:315-328.
4. Porter KM, Dayan AD, Dickerson S, Middleton PM. The role of inhaled methoxyflurane in acute pain management. *Open Access Emerg Med*. 2018;10:149-164.
5. Dayan AD. Analgesic use of inhaled methoxyflurane: Evaluation of its potential nephrotoxicity. *Hum Exp Toxicol*. 2016;35:91-100.
6. Saraiva RA. Farmacología de dos agentes anestésicos inhalatorios. *Rev Bras Anesthesiol*. 1980;30:113-126.
7. Hudon F, Jacques A, Clavet M, Houde JJ, Pelletier J, Trahan M. Symposium on methoxyflurane. *Can Anaesth Soc J*. 1963;10:276-285.
8. Frangos J, Mikkonen A, Down C. Derivation of an occupational exposure limit for an inhalation analgesic methoxyflurane (Pentrox®). *Regul Toxicol Pharmacol*. 2016;80:210-225.
9. Mazze RI, Trudell JR, Cousins MJ. Methoxyflurane metabolism and renal dysfunction: clinical correlation in man. *Anesthesiology*. 1971;35:247-252.
10. Mazze RI. Methoxyflurane nephropathy. *Environ Health Perspect*. 1976;15:111-119.
11. Enciso Nano J. Empleo del metoxiflurano como analgésico en obstetricia [Tesis]. Lima, Perú: Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 1968.
12. Young L, Bailey GP, McKinlay JAC. Service evaluation of methoxyflurane versus standard care for overall management of patients with pain due to injury. *Adv Ther*. 2020;37:2520-2527.
13. Coffey F, Dissmann P, Mirza K, Lomax M. Methoxyflurane analgesia in adult patients in the emergency department: a subgroup analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled study (STOP!). *Adv Ther*. 2016;33:2012-2031.
14. Blair HA, Frampton JE. Methoxyflurane: a review in trauma pain. *Clin Drug Investig*. 2016;36:1067-1073.
15. Clark R, Cooper J, Brown WE, Greifenstein F. The effect of methoxyflurane on the foetus. *Br J Anaesth*. 1970;42:286-294.
16. Allison SJ, Docherty PD, Pons D, Chase JG. Methoxyflurane toxicity: historical determination and lessons for modern patient and occupational exposure. *N Z Med J*. 2021;134:76-90.
17. Mazze R, Cousins M. Renal toxicity of anaesthetics: with specific reference to the nephrotoxicity of methoxyflurane. *Can Anaesth Soc J*. 1973;20:64-80.