

# Toxicidad renal del sevoflurano

P. Monedero

Servicio de Anestesiología. Clínica Universitaria de Navarra.

Los anestésicos inhalatorios continúan teniendo un papel importante en la práctica de la anestesia. Entre sus principales ventajas se encuentran la posibilidad de aumentar o disminuir la concentración del anestésico de forma rápida y la capacidad de estimar su concentración en el lugar de acción, mediante la monitorización de su fracción espirada. Los primeros anestésicos inhalatorios han sido desplazados por fármacos más insolubles, menos tóxicos y, al ser fluorados, menos inflamables. Entre los anestésicos de más reciente introducción destacan desflurano y sevoflurano. Son características del desflurano ( $\text{CHF}_2\text{-O-CHF-CF}_3$ ) su escaso metabolismo (0,02%) y su gran estabilidad, que resiste la degradación por ácidos o bases. Por contra, sevoflurano ( $\text{CH}_2\text{F-O-CH}[\text{CF}_3]_2$ ) sufre un mayor metabolismo (3%) y es degradado por los absorbentes de  $\text{CO}_2$  de forma dependiente de la temperatura<sup>1</sup>. De hecho, aunque fue descubierto en los años setenta, se desechó inicialmente por su precio elevado y por la producción de flúor inorgánico ( $\text{F}^-$ ) durante su metabolismo. Sin embargo, su olor agradable, ausencia de irritación de la vía aérea y baja solubilidad en sangre, unido a la amplia experiencia de seguridad con su uso en el Japón, facilitaron su introducción en el mercado occidental.

Los anestésicos inhalatorios producen cambios en la función renal principalmente por sus efectos sobre los sistemas cardiovascular y nervioso autónomo. Además, algunos son nefrotóxicos directos. Desde que en 1966, Crandell et al<sup>2</sup> describieron la toxicidad renal asociada con metoxiflurano, la introducción de cada nuevo fármaco ha venido precedida de un exhaustivo estudio de su capacidad tóxica. Los estudios en animales, como el que aparece en este número de la REVISTA ESPAÑOLA de ANESTESIOLOGÍA y REANIMACIÓN sobre sevoflurano<sup>3</sup>, preceden a los estudios en humanos y son imprescindibles para descartar la presencia de toxicidad significativa. La toxicidad de los anestésicos inhalatorios puede provenir tanto de su metabolismo (con la producción de  $\text{F}^-$ ) como de su degradación (con la producción de productos tóxicos, como el compuesto A). El  $\text{F}^-$  es un potente inhibidor de numerosos sistemas enzimáticos, incluidos los relacionados con la hormona antidiurética, y puede producir insuficiencia renal poliúrica, resistente a la vasopresina, como ha sido descrito con el metoxiflurano. En la anestesia con metoxiflurano se producen valores elevados de por su extenso metabolismo y eliminación prolongada. La toxicidad del  $\text{F}^-$  se correlaciona con su concentración plasmática (con un umbral de toxicidad para metoxiflurano de 50  $\mu\text{M/l}$ ), pero probablemente depende más de la formación intrarrenal de  $\text{F}^-$ , del pH y flujo urinario y especialmente de la presencia de nefropatía previa, interacciones farmacológicas con nefrotóxicos y factores genéticos<sup>4</sup>. El metoxiflurano encabeza la lista de los anestésicos halogenados, según las concentraciones plasmáticas de  $\text{F}^-$  en humanos, seguido de sevoflurano, enflurano e isoflurano. Ni el halotano ni el desflurano son desfluorados de forma significativa, por lo que no son nefrotóxicos. El isoflurano sólo ha demostrado concentraciones de  $\text{F}^-$  elevadas tras administraciones muy prolongadas: durante la sedación en la UCI, tras 205 h-CAM, las concentraciones máximas de  $\text{F}^-$  fueron de 24  $\mu\text{M/l}$ <sup>5</sup>. Tanto el sevoflurano como el enflurano pueden alcanzar concentraciones de  $\text{F}^-$  superiores a 50  $\mu\text{M/l}$  cuando se usan durante períodos

prolongados, pero en la mayoría de los estudios con sevoflurano el pico de concentración plasmática de  $F^-$ , que aparece aproximadamente 1 h después de finalizar la administración del anestésico, es menor (entre 20 y 40  $\mu\text{M/l}$ ) y proporcional a la dosis (medida en horas-CAM)<sup>6,7</sup>. La experiencia clínica acumulada demuestra que el riesgo de nefrotoxicidad por  $F^-$  del sevoflurano y del enflurano es bajo<sup>7-10</sup> debido a que la concentración plasmática de  $F^-$  desciende muy rápidamente después de la cirugía y, quizá, por la ausencia de metabolismo intrarrenal del halogenado<sup>11</sup>, a diferencia del metoxiflurano.

Aunque la producción de  $F^-$  por el metabolismo del sevoflurano no parece producir una lesión renal significativa en humanos, persiste la polémica sobre la nefrotoxicidad del sevoflurano secundaria a su degradación por los absorbentes de  $\text{CO}_2$ . El sevoflurano reacciona con las bases fuertes producidas en los absorbentes de  $\text{CO}_2$  para dar un vinil-éter conocido como compuesto A (pentaflúor-isoprenil-fluorometil-éter:  $\text{CH}_2\text{F}-\text{O}-\text{CH}=[\text{CF}_2]\text{CF}_3$ ), que es nefrotóxico en ratas y, a dosis mayores, en primates. El mecanismo de nefrotoxicidad en ratas del compuesto A está siendo objeto de estudio<sup>12,13</sup> pero parece que puede deberse a la formación de conjugados de glutatión y metabolitos sulfóxidos tóxicos. El compuesto A produce necrosis de los túbulos proximales corticomedulares en ratas con concentraciones pico de 50 partes por millón (ppm), con un área bajo curva inspirada (AbCI) de 150-346 ppm-h, y causa la muerte del 50% de las ratas que inhalan 993 ppm-h (331 ppm durante 3 h)<sup>14</sup>. Aunque el compuesto A parece ser más tóxico en ratas que en humanos<sup>13</sup>, su toxicidad no puede ser menospreciada. En clínica, las concentraciones habituales de compuesto A durante anestesia con sevoflurano usando flujos bajos de gas fresco son de 8-24 ppm con cal rodada y de 20-32 ppm con cal baritada, aunque se han descrito concentraciones tan altas como 61 ppm<sup>13</sup>. Para lograr concentraciones pico de compuesto A de  $50 \pm 4$  ppm se necesitan 10 h-CAM de sevoflurano a 2 l/min de gas fresco<sup>15</sup>. La concentración de compuesto A inhalado es mayor cuando se usan flujos bajos de gas fresco, con altas concentraciones de sevoflurano, con absorbente seco y caliente, y con cal baritada, en lugar de cal rodada.

Los efectos renales del compuesto A en humanos se han estudiado durante anestesia con sevoflurano con flujos bajos de gas fresco, tanto en pacientes quirúrgicos como en voluntarios sanos, usando mediciones estándar de lesión renal (urea y creatinina) o mediciones más sensibles (proteinuria, glucosuria y enzimuria). La valoración de la función renal usando exclusivamente los cambios en la urea y creatinina es imprecisa, insensible a cambios moderados de la filtración glomerular y no evalúa la función tubular<sup>5</sup>. Las mediciones más sensibles de lesión renal son la presencia de albuminuria, que valora la función glomerular; la glucosuria y la aparición en orina de N-acetil- $\beta$ -glucosaminidasa (NAG),  $\alpha$ -glutatión-S-transferasa ( $\alpha$ -GST),  $\beta_2$ -microglobulina ( $\beta_2\text{MG}$ ) o alanina aminopeptidasa (AAP), como pruebas de la lesión tubular proximal, y la  $\pi$ -glutatión-S-transferasa ( $\pi$ -GST), que aumenta en la lesión del túbulo distal. La presencia de albuminuria, glucosuria, aumento de  $\alpha$ -GST y de  $\pi$ -GST, que se ha detectado al segundo-tercer día tras la administración del sevoflurano en voluntarios sanos<sup>15</sup>, evidencian una nefrotoxicidad glomerular y del túbulo proximal y distal, sin cambios en la capacidad de concentración de la orina. Estas alteraciones, que no se deben al  $F^-$  (pues no afectan a la capacidad de concentración de la orina) sino al compuesto A, son de difícil interpretación y su trascendencia clínica es desconocida, porque además de ser moderadas son transitorias. Las medidas de enzimuria (NAG,  $\alpha$ -GST, AAP,  $\beta_2\text{MG}$ ,  $\pi$ -GST) puede que sean demasiado sensibles y que no sean un indicador fiable de lesión renal con significación clínica en humanos. Los resultados de los estudios de

nefrotoxicidad del sevoflurano en humanos que resumimos a continuación pueden causar perplejidad por ser a veces contradictorios. La controversia asociada a la toxicidad del sevoflurano se ha agravado por los intereses comerciales que implica<sup>16,17</sup>, de forma que los fabricantes de desflurano han financiado las investigaciones sobre toxicidad del sevoflurano<sup>4,15,18</sup> y las investigaciones que refieren la ausencia de toxicidad del sevoflurano<sup>19,20</sup> han sido llevadas a cabo por consultores del laboratorio que lo comercializa.

Los estudios en voluntarios sanos, aunque no son directamente relevantes respecto a la práctica clínica, refieren la importancia del uso de medidores sensibles de toxicidad<sup>21</sup>. En voluntarios sanos, sometidos a anestesia con sevoflurano durante 8 h con flujos de 2 l/min y concentraciones de 1,25 CAM (AbCI de compuesto A = 328 ppm-h), se encuentran signos de afectación renal con albuminuria, glucosuria y enzimuria<sup>15</sup>, a diferencia de los pacientes con iguales características anestesiados con desflurano. Además, se puede comprobar un aumento de marcadores de lesión renal proporcional a la concentración del compuesto A, con un umbral de toxicidad entre 2 y 4 h de anestesia con sevoflurano a 1,25 CAM con flujos de 2 l/min, que producen un AbCI de compuesto A entre 80 y 168 ppm-h<sup>4,22</sup>. Sin embargo, la repetición del mismo experimento por parte de otros investigadores<sup>19</sup> obtuvo concentraciones inferiores de compuesto A sin signos claros de disfunción renal. La diferencia de resultados es difícil de explicar. Una tercera repetición del mismo experimento<sup>18</sup> (1,25 CAM de sevoflurano, flujo 2 l/min durante 8 h), encuentra albuminuria a los 3-4 días y enzimuria, con una concentración media de compuesto A de 32 ppm, y un umbral de albuminuria de 240 ppm-h. Este estudio parece avalar la existencia de una relación dosis-respuesta entre concentración de compuesto A y lesión renal, reafirmada posteriormente en pacientes quirúrgicos<sup>23</sup>.

Los estudios en pacientes quirúrgicos han sido numerosos. Hay más de 30 estudios que refieren la ausencia de toxicidad renal del sevoflurano con anestésias de duración corta o intermedia, incluso con mediciones sensibles y usando flujos bajos de gas fresco (1 l/min), o de duración prolongada con flujos elevados (6 l/min)<sup>21,24</sup>. Únicamente un estudio con flujos elevados describe afectación renal subclínica con aumento de la excreción urinaria de NAG tras anestésias prolongadas (14 h-CAM) en cirugía ortopédica<sup>8</sup>. Sin embargo, la mayoría de estudios con flujos bajos de duración prolongada aunque no comunican alteraciones en las mediciones estándar, no incluyen mediciones sensibles de toxicidad. Debe considerarse que el estrés de la cirugía puede aumentar el efecto del compuesto A y causar independientemente albuminuria<sup>18,23</sup>. Kharasch<sup>25</sup> y Bito<sup>26</sup> no encuentran diferencias entre la anestesia con isoflurano o sevoflurano a 1 l/min, y obtienen un aumento moderado de marcadores bioquímicos de lesión renal con ambos anestésicos. Aunque estos estudios son de duración media<sup>25</sup> (3,6 h-CAM) o prolongada<sup>26</sup> (7,1 h-CAM), sólo logran concentraciones de compuesto A de  $27 \pm 13$  ppm, con AbCI = 79 ppm-h<sup>25</sup> y de  $28 \pm 11$  ppm, con AbCI = 122 ppm-h<sup>26</sup>, muy inferiores al umbral previamente descrito de  $50 \pm 4$  ppm (con 10 h-CAM a 2 l/min)<sup>15</sup>, con AbCI = 240 ppm-h<sup>18</sup>. Por contra, Higuchi<sup>23</sup> demuestra la presencia de albuminuria, glucosuria y enzimuria ( $\beta$ 2MG y NAG), sin aumento de urea ni creatinina, ni descenso del aclaramiento de creatinina, en pacientes anestesiados con sevoflurano ( $1,4 \pm 0,4$  CAM, durante  $6,7 \pm 0,9$  h) con flujos bajos (1 l/min), alcanzando AbCI de compuesto A = 192 ppm-h. Estas alteraciones de la función renal, que no estaban presentes con isoflurano, fueron transitorias y volvieron a la normalidad a los 5-7 días.

Los estudios de sevoflurano en pacientes quirúrgicos con disfunción renal son escasos<sup>21,27-29</sup>, pero con mediciones estándar no han demostrado toxicidad renal de significación clínica. Comparando sevoflurano e isoflurano en pacientes con disfunción renal (aclaramiento de creatinina entre 10 y 25 ml/min), no se encuentran diferencias en la excreción de NAG urinario ni de  $\beta$ 2MG<sup>27</sup>. En pacientes en hemodiálisis anestesiados con sevoflurano<sup>29</sup>, no se encontraron diferencias, comparando con pacientes sanos, en las concentraciones plasmáticas ni en el AbCI de F<sup>-</sup>; sin embargo, el F<sup>-</sup> urinario era menor y las concentraciones de  $\beta$ 2MG en sangre y orina eran mayores en los pacientes con insuficiencia renal. Se echan en falta estudios de toxicidad renal del sevoflurano en trasplante renal y en otras situaciones de aumento de riesgo renal, como pinzamiento de aorta, diabéticos, etc.

En resumen, la experiencia clínica y los trabajos experimentales avalan la seguridad del sevoflurano en pacientes sanos y en cirugía de duración corta o intermedia, incluso con flujos bajos de gas fresco (1 l/min). En cirugías de larga duración parece prudente evitar el sevoflurano en aquellos pacientes con nefropatía o con riesgo aumentado de nefrotoxicidad (cirugía mayor que requiera protección renal, asociación con nefrotóxicos, deshidratación, mal estado nutricional, etc.). Podemos optar por fármacos "seguros" (desflurano, isoflurano, técnicas intravenosas, etc.) o modificar los factores que aumentan la producción del compuesto A: aumentar el flujo de gas fresco (medida cara) y/o disminuir la concentración de sevoflurano (asociando óxido nitroso o fármacos intravenosos) y/o reducir el tiempo de administración del sevoflurano (sustituyendo agentes "seguros" por sevoflurano al terminar la intervención para reducir el tiempo de despertar).

## BIBLIOGRAFÍA

1. Gilsanz F, Celemín R, Blanc G, Orts MM. Sevoflurano. Rev Esp Anesthesiol Reanim 1996; 43: 243-248.
2. Crandell WB, Pappas SG, MacDonald A. Nephrotoxicity associated with methoxyflurane anesthesia. Anesthesiology 1967; 27: 591-607.
3. Bermejo-Álvarez MA, Rodríguez-Dintén MJ, Reyes I, Brime-Casanueva JI, Martínez-Merino A, Costales M. Efectos renales de la anestesia prolongada con sevoflurano en ratas Wistar. Rev Esp Anesthesiol Reanim 1999; 46: 241-246.
4. Eger El II, Gong D, Koblin DD, Bowland T, Ionescu P, Laster MJ, Weiskopf RB. Dose-related biochemical markers of renal injury after sevoflurane versus desflurane anesthesia in volunteers. Anesth Analg 1997; 85: 1.154-1.163.
5. Fujino Y, Nishimura M, Nishimura S, Taenaka N, Yoshiya I. Prolonged administration of isoflurane to patients with severe renal dysfunction. Anesth Analg 1998; 86: 440-441.
6. Goldberg ME, Cantillo J, Larijani GE, Torjman M, Vekeman D, Schieren H. Sevoflurane versus isoflurane for maintenance of anesthesia: are serum inorganic fluoride ion concentrations of concern? Anesth Analg 1996; 82: 1.268-1.272.
7. Munday IT, Stoddart PA, Jones RM, Lytle J, Cross MR. Serum fluoride concentration and urine osmolality after enflurane and sevoflurane anesthesia in mate volunteers. Anesth Analg 1995; 81: 353-359.
8. Higuchi H, Sumikura H, Sumita S, Arimura S, Takamatsu F, Kanno M et al. Renal function in patients with high serum fluoride concentrations after prolonged sevoflurane anesthesia. Anesthesiology 1995; 83: 449-458.

9. Mazze RI, Jamison R. Renal effects of sevoflurane. *Anesthesiology* 1995; 83: 443-445.
10. Frink EJ, Malan TP, Isner RJ, Brown EA, Morgan SE, Brown BR. Renal concentrating function with prolonged sevoflurane or enflurane anesthesia in volunteers. *Anesthesiology* 1994; 80: 1.019-1.025.
11. Kharasch ED. Biotransformation of sevoflurane. *Anesth Analg* 1995; 81 (Supl): 27-38.
12. Njoku DB, Pohl LR, Sokoloski EA, Marchick MR, Borkowf CB, Martin JL. Immunochemical evidence against the involvement of cysteine conjugate  $\beta$ -lyase in compound A nephrotoxicity in rats. *Anesthesiology* 1999; 90: 458-469.
13. Kharasch ED, Hoffman GM, Thorning D, Hankins DC, Kilty CG. Role of renal cysteine conjugate 13-lyase pathway in inhaled compound A nephrotoxicity in rats. *Anesthesiology* 1998; 88: 1.624-1.633.
14. Gonsowski CT, Laster MJ, Eger El II, Ferrell LD, Kerschmann RL. Toxicity of compound A in rats: effect of a 3 hour administration. *Anesthesiology* 1994; 80: 556-565.
15. Eger El II, Koblin DD, Bowland T, Ionescu P, Laster MJ, Fang Z et al. Nephrotoxicity of sevoflurane versus desflurane anesthesia in volunteers. *Anesth Analg* 1997; 84: 160-168.
16. Mazze RI, Jamison RL. Low-flow (1 l/min) sevoflurane: is it safe? *Anesthesiology* 1997; 86: 1.225-1.227.
17. Saidman LJ. Unresolved issues relating to peer review, industry support of research and conflict of interest. *Anesthesiology* 1994; 80: 491-492.
18. Goldberg ME, Cantillo J, Gratz I, Deal E, Vekeman D, McDougall R et al. Dose of compound A, not sevoflurane, determines changes in the biochemical markers of renal injury in healthy volunteers. *Anesth Analg* 1999; 88: 437-445.
19. Ebert TJ, Frink EJ Jr, Kharasch ED. Absence of biochemical evidence for renal and hepatic dysfunction after 8 hours of 1.25 minimum alveolar concentration sevoflurane anesthesia in volunteers. *Anesthesiology* 1998; 88: 601-610.
20. Ebert TJ, Messana LD, Uhrich TD, Staacke TS. Absence of renal and hepatic toxicity after four hours of 1.25 minimum alveolar anesthetic concentration sevoflurane anesthesia in volunteers. *Anesth Analg* 1998; 86: 662-667.
21. Artru AA. Renal effects of sevoflurane during conditions of possible increased risk. *J Clin Anesth* 1998; 10: 531-538.
22. Mazze RI. No evidence of sevoflurane-induced renal injury in volunteers. *Anesth Analg* 1998; 86: 228-234.
23. Higuchi H, Sumita S, Wada H, Ura T, Ikemoto T, Nakai T et al. Effects of sevoflurane and isoflurane on renal function and on possible markers of nephrotoxicity. *Anesthesiology* 1998; 89: 307-322.
24. Bito H, Ikeda K. Renal and hepatic function in surgical patients after low-flow sevoflurane or isoflurane anesthesia. *Anesth Analg* 1996; 82: 173-176.
25. Kharasch ED, Frink EJ Jr, Zager R, Bowdle TA, Artru A, Nogami WM. Assessment of low-flow sevoflurane and isoflurane effects on renal function using sensitive markers of tubular toxicity. *Anesthesiology* 1997; 86: 1.238-1.53.
26. Bito H, Ikeuchi Y, Ikeda K. Effects of low-flow sevoflurane anesthesia on renal function: comparison with high-flow sevoflurane anesthesia and low-flow isoflurane anesthesia. *Anesthesiology* 1997; 86: 1.231-1.237.
27. Tsukamoto N, Hirabayashi Y, Shimizu R, Mitsuhata H. The effects of sevoflurane and isoflurane anesthesia on renal tubular function in patients with moderately impaired renal function. *Anesth Analg* 1996; 82: 909-913.

28. Conzen PF, Nuscheler M, Melotte A, Verhaegen M, Leupolt T, VanAken H et al. Renal function and serum fluoride concentrations in patients with stable renal insufficiency after anesthesia with sevoflurane or enflurane. *Anesth Analg* 1995; 81: 569-575.
29. Nishiyama T, Aibiki M, Hanaoka K. Inorganic fluoride kinetics and renal tubular function after sevoflurane anesthesia in chronic renal failure patients receiving hemodialysis. *Anesth Analg* 1996; 83: 574-577.