

BIBLIOGRAFIA DE CONSULTA

“AGENTES INHALATORIOS”

Bien usados siguen siendo excelentes, pero pueden ser peligrosos

CUARTO CURSO FARMACOLOGÍA A DISTANCIA

Curso 2006 PAPD - FAAAAR

Contenidistas: Miguel Paladino¹, Daniel Cattar²

CONSIDERACIONES GENERALES

La introducción de nuevos fármacos endovenosos y la presión de la industria farmacéutica han impactado en la opinión médica en contra de los agentes inhalatorios. Muchas de estas críticas son ciertas, pero la mayoría son evitables partiendo de un conocimiento de la farmacocinética de estos fármacos. Como todas las drogas tienen sus efectos indeseables, pero esta en el criterio del anestesiólogo utilizarlo adecuadamente. Este documento tiene como meta recordar y actualizar estos conceptos.

Los anestésicos inhalatorios son un grupo de drogas sin relación estructura-química actividad, pero capaces de ejercer una acción farmacológica definida como es la de producir anestesia.

Dichas drogas tienen una serie de ventajas en su uso clínico cómo:

- Control de la profundidad anestésica
- Buena relación dosis efecto

¹ Medico anestesiólogo. Director del curso de Farmacología a distancia de la Fed. Arg. De Anestesiología

² Medico anestesiólogo Tutor del curso de Farmacología a distancia de la Fed. Arg. De Anestesiología

- Potencia predecible
- Efectos fármaco-dinámicos deseables (Ej. Disminución de los requerimientos celulares de oxígeno)
- Suave emergencia post anestésica

Se sabe que las potentes drogas anestésicas halogenadas son capaces de deprimir temporalmente ciertas funciones celulares, efecto que se refleja en una disminución de la función cardiovascular y en una depresión de las funciones renales, hepáticas e inmunológicas. Estas acciones son aceptadas en el transcurso de su administración, debido a que las mismas son temporarias predecibles y desaparecen rápidamente al interrumpirse la administración de los anestésicos.

Los anestésicos inhalados constituyen uno de los pocos grupos de medicamentos que en la actualidad son usados clínicamente sin un conocimiento pleno de sus mecanismos de acción.

Las teorías son muchas. Aquí sintetizaremos las más modernas.

Los anestésicos inhalatorios podrían actuar de diferentes maneras a nivel del SNC.

Ellos pueden Interrumpir la transmisión sináptica normal por:

- ✘ interferencia con la liberación de neurotransmisores en la terminal presináptica del nervio (aumenta o deprime la transmisión excitatoria o inhibitoria),
- ✘ alteración de la recaptación de neurotransmisores,
- ✘ por cambio en la unión de los neurotransmisores a los receptores postsinápticos,
- ✘ influencia sobre los cambios de conductancia iónica que siguen a la activación de los receptores postsinápticos por los neurotransmisores.
- ✘ Se han encontrado ambos efectos pre y postsinápticos.

Es muy probable la interacción directa con la membrana neuronal, pero también parece posible la acción indirecta por medio de la producción de un segundo mensajero. **La alta correlación entre liposolubilidad y potencia anestésica sugiere que los anestésicos inhalatorios tienen un lugar de acción hidrófobo.** Los anestésicos inhalatorios pueden unirse a los lípidos y proteínas de la membrana. En este momento no está aclarado cual de las diferentes teorías es la más probable del mecanismo de acción de los anestésicos inhalatorios.

Combinaciones de diferentes anestésicos inhalatorios pueden tener efectos aditivos a nivel de la membrana celular.

La hipótesis del receptor proteico postula que los receptores proteicos en el SNC son responsables del mecanismo de acción de los anestésicos inhalatorios. Esta teoría es apoyada por la curva dosis respuesta de los agentes inhalatorios. Sin embargo, permanece incierto si los agentes inhalatorios alteran el flujo de iones a través de los canales de la membrana por una acción indirecta sobre la membrana lipídica, por medio de un segundo mensajero, o por la unión directa y específica a los canales proteicos.

Los agentes volátiles pueden activar los canales GABA e hiperpolarizar las membranas celulares. Además, ellos pueden inhibir ciertos canales del calcio y por lo tanto impedir la liberación de neurotransmisores e inhibir los canales glutamato inhibiendo la salida de oxido nítrico.

Los agentes volátiles comparten acciones celulares comunes con otras drogas sedantes, hipnóticas o analgésicas.

Podemos sintetizar distintas teorías con pequeños conceptos que están mereciendo estudios más profundos y que fundamentalmente no deberían ser excluyentes entre sí.

Tabla 1: Posibles sitios de acción

Receptores operado por : Canales de calcio Canales de sodio Canales de potasio	Receptor nicotínico para acetilcolina Complejo glutamato- N- D- metil aspartato Mecanismos gabaérgicos	Canales operados por glicina Mecanismos que involucren a la "Proteínas G"
---	--	--

Los mecanismos de acción modernos sostienen que la consecuencia última a nivel celular es una disminución del Calcio citoplasmático.

Las neuronas usan el flujo de calcio para regular la liberación de transmisores y controlar la excitabilidad para integrar y comunicar información. Los efectos de los inhalatorios sobre el calcio pueden ejercerse en canales operados por voltaje o por receptores.

El **receptor n-metil D- aspartato** y el **oxido nítrico** podrían ser responsables de algunas de

las acciones de los anestésicos inhalatorios y endovenosos

OXIDO NÍTRICO Y ANESTESICOS INHALATORIOS

Desde el punto de vista químico el oxido nítrico (ON) es un gas incoloro, muy inestable aún en bajas concentraciones, con gran afinidad por la hemoglobina. Atraviesa con facilidad las membranas celulares por su gran liposolubilidad. Se lo considera también como un neurotransmisor retrogrado en la célula pos sináptica y en la neurona presináptica

El ON se sintetiza en las células la oxidación de un átomo de nitrógeno de la L-arginina, en una reacción catalizada por la enzima **oxido nítrico sintetasa (ONS)**, en presencia de **calmodulina y calcio**. Una vez formado el ON activa a la enzima **guanidil ciclasa** que cataliza la formación de **GMPc**. La entrada de calcio necesaria para la reacción es activada por el receptor **N- metil D-aspartato (NMDA)**, y regulada por la **calmodulina**

El ON ha sido encontrado en varias localizaciones anatómicas en el SNC, hipotálamo, mesencéfalo, cuerpo estriado, hipocampo, cerebelo y nervios periféricos. A diferencia de los neurotransmisores clásicos no se almacena en vesículas sinápticas. El ON se sintetiza, actúa y es catabolizado y eliminado en pocos segundos. Diversos estudios le dan un importante papel en el estado de alerta de la conciencia. Se ha estudiado su papel como neurotransmisor glutaminérgico en cerebelo e hipocampo. En estas áreas la formación y liberación de ON aumenta la respuesta al **ácido glutámico, al kainico, y al N- metil D-aspartato (NMDA)**, aumentando los niveles intracelulares de **GMPc**.

Estudios en ratas mostraron que el halotano y el enflurano disminuían el tenor de ON a través de la inhibición de la **ONS**, disminuyendo de esa manera la formación de **GMPc**, tanto a nivel del endotelio vascular, provocando en este sistema vasodilatación como del SNC. Esta depleción es más notable en mesencéfalo, cerebelo, hipocampo y sustancia nigra. El aumento de la concentración inspirada de los anestésicos, deplecionaba más el **GMPc**. y por consecuencia disminuye la transmisión sináptica de las neuronas glutaminérgicas. Recordemos que el glutamato es una de las sustancias excitadoras más abundantes del SNC. Por consiguiente la inhibición de este sistema disminuye, entre otras funciones los niveles de conciencia. La administración conjunta con un inhibidor de la **ONS**, disminuye la CAM de los anestésicos. El incremento de L-arginina por lo contrario, aumenta los requerimientos de anestésicos.

Estas experiencias llevan a pensar firmemente en la contribución de este compuesto en el mecanismo de acción de los anestésicos volátiles.

También se encontró ON en nervios periféricos. Su presencia se atribuyó a su participación en la transmisión sensorial y a su papel como neuromodulador en los nervios que no eran adrenérgicos o colinérgicos, produciendo excitación e hiperalgésia. La inhibición de la **ONS** a este nivel mostró efectos antinociceptivos, este mecanismo podría contribuir en forma parcial al mecanismo de acción periférica de la morfina.

El Halotano y otros inhiben la oxido nítrico sintetasa al inhibir una bomba de calcio presináptica. Es más concebible que los anestésicos puedan ejercer un mecanismo multimodal de acción a nivel molecular.

Estas investigaciones y sus resultados no necesariamente deben ser consideradas como mutuamente excluyentes.

Abandonando el camino unitario, muchas teorías de acción anestésica pueden ser más bien complemento que contradicción unas de otras. Los avances en el entendimiento de los mecanismos moleculares de la anestesia general dependen del avance en el conocimiento de la transmisión sináptica en regiones selectivas del SNC

Conclusiones temporarias

Cada teoría mencionada describe una teoría unitaria de narcosis. Todas ellas se concentran más o menos en un único lugar de acción para los anestésicos inhalatorios. El verdadero mecanismo de acción de los anestésicos inhalatorios puede ser una combinación de dos o más teorías describiendo una hipótesis de acción en varios lugares.

FARMACOCINÉTICA DE LOS INHALATORIOS

La farmacocinética de los anestésicos volátiles describe su captación, distribución, metabolismo y eliminación.

Captación y Distribución de los Anestésicos Inhalatorios

Una serie de gradientes de presión, comenzando por el vaporizador de la máquina de anestesia, continuando por el circuito del respirador, el árbol alveolar, sangre, y tejidos asegurarán el movimiento del gas.

El objetivo principal de ese movimiento está en lograr presiones parciales iguales sobre ambos lados de cada simple barrera. La **presión parcial alveolar** rige la presión parcial del anestésico en todos los tejidos del cuerpo; todos ellos se igualarán finalmente con la presión parcial alveolar del gas. Después de un corto periodo de equilibrio la presión parcial alveolar del gas igualará la presión parcial cerebral. Esto es por lo tanto muy importante comprender la influencia de la presión parcial alveolar.

Puede ser incrementada aumentando la ventilación minuto, los flujos a nivel del vaporizador y utilizando un circuito abierto.

Los dos efectos especiales que aumentan la cantidad de gas en el alveolo han de citarse separadamente. El **efecto concentración** establece que cuanto mayor sea la fracción inspirada, mayor rapidez tendrá el aumento relativo de la concentración alveolar o en otras palabras describe como la concentración del gas en el volumen residual alveolar puede aumentar después de que el gas haya sido transferido a la sangre. El **efecto del segundo gas** generalmente se refiere al óxido nitroso combinado con un agente inhalatorio. Dado que el óxido nitroso no es soluble en sangre, su rápida absorción desde el alveolo produce un aumento abrupto en la concentración alveolar de los otros anestésicos inhalatorios.

La Velocidad de Inducción de los Inhalatorios va a depender de:

Diferencia de p.p. Pulmón-sangre-cerebro

G.Cardiaco . coef. sangre-gas

Este efecto, como el de concentración, aceleran la inducción.

Todos los factores mencionados anteriormente influyen en la entrada del gas en el alveolo.

La solubilidad, gasto cardiaco, y el gradiente alveolo-venoso del anestésico representan los factores del flujo de salida. Los factores de entrada menos los de salida es igual a la presión parcial del gas.

La Solubilidad describe la afinidad del gas por un medio tal como la sangre o el tejido graso. El coeficiente de partición sangre/gas describe como el gas se distribuirá entre las dos fases después de que se haya alcanzado el equilibrio.

El isoflurano por ejemplo tiene un coeficiente de partición sangre/gas de 1.4. Esto significa que si el gas está en equilibrio la concentración en la sangre será de 1.4 regularmente más alta que la concentración en el alveolo. Un coeficiente de partición sangre gas más alto significa una captación más alta del gas en la sangre y por lo tanto un tiempo de inducción más lento. Esto lleva más tiempo hasta que se alcanza el equilibrio con la presión parcial en cerebro.

Un **gasto cardiaco** más alto pasa más anestésico inhalatorio desde el alveolo y disminuye por lo tanto la presión parcial alveolar del gas. El agente puede ser distribuido más rápidamente por el organismo pero la presión parcial en sangre arterial disminuye. Tardará más tiempo el gas en alcanzar el equilibrio entre alveolo y cerebro. Por lo tanto, un gasto cardiaco alto alarga el tiempo de inducción.

La **diferencia de presión parcial alveolo venosa** refleja la captación de los tejidos del anestésico inhalatorio. Una diferencia grande se ocasiona por el aumento de la captación del gas por los tejidos durante la fase de inducción. Esto facilita la difusión del gas desde el alveolo a la sangre. En otras palabras durante la inducción los tejidos captan todo el agente inhalatorio que les llega, esto hace disminuir la presión parcial del anestésico en sangre venosa a valores muy por debajo de los de la sangre arterial a su paso por los alveolos. Esto da lugar a una gran diferencia entre la presión parcial del anestésico en el alveolo y la sangre venosa facilitando la difusión del gas desde el alveolo a la sangre.

Por último nosotros no tenemos menos que discutir el paso del gas desde la sangre arterial a los tejidos como al cerebro. Esto dependerá de la perfusión y solubilidad del gas en los diferentes tejidos. El coeficiente cerebro/sangre describe cómo el gas se reparte entre las dos fases hasta que alcanza el equilibrio. El isoflurano por ejemplo tiene un coeficiente cerebro/sangre de 1.6 significando que si el gas está en equilibrio la concentración en el cerebro será 1.6 normalmente más alta que la concentración en la sangre.

La captación del anestésico por los tejidos determina la absorción pulmonar, esta captación esta determinada por su solubilidad en los tejidos, irrigación sanguínea y presión parcial diferencial del anestésico en sangre arterial con respecto al tejido. Un aumento de cualquiera de estos factores incrementa la captación por el tejido.








Todos los anestésicos inhalatorios tienen un coeficiente de partición grasa/sangre alto. Esto significa que la mayoría del gas se unirá la tejido graso a medida que pasa el tiempo. La presión parcial del gas en el tejido tisular disminuirá muy lentamente. Los anestésicos

inhalatorios se almacenan en este tejido y en los **pacientes obesos** puede estar retrasado el despertar de la anestesia.

Metabolismo y Eliminación de los Anestésicos Inhalatorios

Las enzimas microsomales responsables para el metabolismo están localizadas en el hígado y riñones.

La estimación del metabolismo en el cuerpo humano es del:

-  **20 % para el halotano,**
-  **2.5% para el enflurano,**
-  **0.2 % para el isoflurano,**
-  **3 al 5 % para el sevoflurano**
-  **0,1 % para el desflurano**
-  **0% para el óxido nitroso**
-  **0% Xenón**

La cantidad de anestésico eliminada por el cuerpo es por el metabolismo es pequeña comparada con la cantidad eliminada por los pulmones salvo para el halotano.

La inducción y recuperación de la anestesia con los anestésicos volátiles difiere algo de uno a otro. En la inducción todas las presiones parciales son cero. Durante la recuperación, los diferentes tejidos en el cuerpo tienen una diferente presión parcial de anestésico inhalatorio. Por lo tanto, la recuperación no es tan controlable como la inducción de la anestesia. Además, aumentando la ventilación minuto y la concentración de la mezcla inspirada de anestésico puede acelerar significativamente la inducción. Aumentando la ventilación minuto con una alta concentración de oxígeno inspirado aumentará el gradiente del anestésico inhalatorio entre la sangre venosa pulmonar y el espacio alveolar y por lo tanto aumentará la eliminación del gas. La eliminación de un anestésico volátil depende en resumen de la ventilación, gasto cardíaco, y solubilidad del gas en sangre y tejidos.

Concentración Alveolar Mínima

La potencia de los anestésicos volátiles es medida por la Concentración Alveolar Mínima. Este

valor representa la concentración alveolar de un anestésico (a una atmósfera) que previene el movimiento en el 50 % de los sujetos en respuesta al dolor. Se han utilizado una variedad de estímulos nocivos para provocar la respuesta. Para la determinación de la CAM en humanos, el estímulo normalmente utilizado es la incisión quirúrgica de la piel.

En la práctica diaria, se excede la CAM en 1.3 veces a fin de asegurar suficiente anestesia quirúrgica para la mayoría de nuestros pacientes. La CAM 1.3 veces previene el movimiento en aproximadamente el 95 % de los pacientes. La idea de medida de la CAM es que después de un corto periodo de equilibrio la concentración alveolar del gas iguala la concentración sanguínea y un poco más tarde iguala la concentración cerebral. Representa después de un corto periodo de tiempo la presión parcial del anestésico en el sistema nervioso central (SNC) y es por lo tanto el índice más útil de la potencia anestésica.

La CAM es dependiente de la edad, es más baja en recién nacidos, alcanzando un pico en niños, y disminuyendo progresivamente con el aumento de la edad. Los valores de la CAM para los anestésicos inhalatorios son aditivos, lo que significa que la adición de óxido nitroso disminuye la MAC. La CAM puede ser también alterada después de la administración de opioides.

Los anestésicos inhalatorios son capaces de suprimir las respuestas hemodinámicas a los estímulos dolorosos

La CAM para la incisión de piel predice las concentraciones necesarias para evitar la respuesta motora a otros estímulos dolorosos tales como la intubación endotraqueal.

La hipernatremia y la hipertermia producen aumento de la CAM.

Las disminuciones de la CAM pueden deberse a hipotermia, hiponatremia, embarazo, hipotensión, y drogas como el litio, lidocaina, opioides, y alfa2 agonistas.

La concentración alveolar mínima de anestésicos inhalatorios en oxígeno al 100% es aproximadamente:

Desflurano 6.3 %

Enflurano 1.68 %

Halothano 0.74 %

Isoflurano 1.15 %

Óxido nitroso 104 %

Sevoflurano 2.0 %

Tabla N° 2 factores que modifican la CAM

DISMINUYEN LA CAM Valores promedio de diferentes autores	AUMENTAN LA CAM
Opioides en altas dosis 60%	Recien nacidos – 20 años 20%
Opioides a dosis moderadas 5%	Inducción enzimatica leve 10%
Pentothal 5%	Inducción enzimatic. Severa 20%
Benzodiazepinas 20%	Hipertermia 5% por cada °c
Oxido nitroso 40 - 60%	
Embarazo 20%	
Clonidina 30%	
Edad (40-60 años) 20%	
Gerontes 20-30%	
Alfa metil dopa 30%	
Beta bloqueantes 30%	
Hipotensión	
Hipotermia	

Para la cam del sevoflurano con el óxido nitroso existe una excepción:
EN NIÑOS: El óxido nitroso reduce la CAM del Sevoflurano en aproximadamente un 20%
EN ADULTOS: El óxido nitroso reduce la CAM del sevoflurano en aproximadamente un 35%
EN ANCIANOS: El óxido nitroso reduce la CAM del sevoflurano en aproximadamente un 50%

HALOTANO

Es un anestésico volátil halogenada no inflamable.

Tiene una presión de vapor de 244 mm de Hg a 20 grados Celsius y temperatura de ebullición de 50.2 grados Celsius.

El coeficiente sangre/gas es 2.3 y la MAC en 100 % de oxígeno es 0.74 y 0.29 en un 70 % de óxido nitroso.

El Halotano es un excelente hipnótico. La inducción de la anestesia se puede lograr utilizando de 1 a 3 % de Halotano en oxígeno o aire, o utilizando un 0.8 % con óxido nitroso al 65 %. La inducción aparece relativamente rápida. Su olor es tolerable. Estas es una de las

razones por lo que el Halotano era la droga de elección para la inducción con mascarilla en pacientes pediátricos pero su popularidad cambió en los años recientes con la disponibilidad del sevoflurano. El mantenimiento de la anestesia puede lograrse con un 0.5 a 1.5 % de Halotano.

El despertar podría retrasarse en pacientes obesos debido a la acumulación del agente inhalatorio en los tejidos grasos. Para ello evitarse se debe cerrar el vaporizador 10 minutos antes de terminar la cirugía.

El Halotano es susceptible de descomponerse en el frasco. Por esta razón se almacena en botellas ámbar, con timol como preservativo.

El Halotano es broncodilatador y disminuye las resistencias de la vía aérea y se lo puede utilizar para el tratamiento del asma si la terapia convencional fracasa.

No es recomendado para la anestesia obstétrica al igual que otros inhalatorios, salvo cuando se requiere relajación uterina. Recordar que son bloqueantes del Ca^{++} Cruza la barrera placentaria y puede causar depresión neonatal con hipotensión, hipoxemia y acidosis.

Efectos cardiovasculares

Sensibiliza al miocardio por la acción de la adrenalina y noradrenalina y puede producir potencialmente arritmias cardíacas.

El Halotano no causa vasodilatación arterial coronaria y por lo tanto no produce síndrome de robo coronario. Disminuye la presión sanguínea debido a un efecto inotrópico negativo. Las resistencias vasculares periféricas no cambian significativamente. Aumenta el flujo sanguíneo cerebral debido a vasodilatación cerebral más que la producida por el isoflurano

Efectos tóxicos potenciales

Todos los inhalatorios disminuyen el Ca^{++} citoplasmático ejerciendo en cada órgano diferentes efectos. Los efectos pueden ser adversos o buscados según la indicación en cada caso particular.

Por ese mecanismo de acción son depresores del SNC y cardiacos, vasodilatadores vasculares, broncodilatadores, útero inhibidores, disminuyen la salida de insulina, aumentan la glucemia, disminuyen la inmunidad, etc.

El Halotano como todos los inhalatorios es capaz de provocar hipertermia maligna, una complicación anestésica potencialmente mortal.

¿Hepatitis del Halotano ?

Los anestésicos inhalatorios poseen una probada seguridad y eficacia, su aplicación clínica se halla acompañada de ciertos efectos tóxicos de aparición no frecuente, que son relatados por la aparición de severos y definidos daños sobre los órganos de las personas que reciben estas drogas.

La necrosis hepática fulminante /o ictericia (hepatitis del Halotano) son las complicaciones severas de la anestesia con Halotano . La necrosis hepática aparece en uno de 6,000 a 35,000 casos y es frecuentemente fatal. Los anticuerpos anti-trifluoroacetil ocasionan probablemente la hepatitis del Halotano . Estos anticuerpos pueden mediar necrosis hepática masiva por exposición del paciente al Halotano . Luego de años del uso del halotano en clínica anestesiológica se descubrió su biotransformación, la misma se realiza por oxidación y da como principales productos metabólicos: ácido trifluoacético y bromide. La biotransformación oxidativa se halla a cargo de la enzima microsomal Cyt P-450 2E1 (CYP2e1),es el isótopo responsable de la formación del compuesto ácido trifluoacético, por esta vía se transforma aproximadamente el 18 al 40 % del halotano absorbido.

Mientras que a través de la vía reductiva no dependiente del oxígeno sólo es metabolizado el 0,1% del total del halotano absorbido, el metabolismo reductivo ocurre bajo condiciones de hipoxia hepática, produciendose una reducción aeróbica por acción de la citocromo P450 CYP2A6 y CYP 3A4, la que tiene capacidad de generar dos tipos radicales intermedios volátiles, los metabolitos producidos son CDE (2cloro1-1-difluorethano) y CTE (2cloro1-1-1 trifluorethano).

Toxicidad Aguda

Para tratar las reacciones adversas de tipo tóxico que involucran a la glándula hepática, el riñón y el sistema hemato poyético, se han de desarrollar por separado los dos mecanismos de toxicidad, el intrínseco de las drogas y la indiosincracia o sensibilidad especial de los pacientes.

ISOFLURANO

Este es un anestésico volátil halogenado metil etil éter no inflamable. Tiene una presión de vapor de 239 mm de g a 20 grados Celsius y un punto de ebullición de 48.5 grados Celsius. El coeficiente sangre/gas es 1.4 y la MAC en oxígeno al 100 % es de 1.15 y 0.50 en un 70 % de óxido nitroso.

El isoflurano es resistente a la degradación por la cal sodada y puede ser utilizado con bajos flujos en sistemas de circuito cerrado de anestesia.

La inducción de la anestesia es desagradable por su olor. Puede lograrse utilizando de un 3 a un 4 % de isoflurano en aire o en oxígeno, o utilizando un 1.5 a 3 % de isoflurano en un 65 % de óxido nitroso. La inducción solo con isoflurano puede producir tos y periodos de apnea.

Por lo tanto, se debe combinar con anestésico intravenosa o premedicación con BDZ y/o morfínicos. El mantenimiento puede lograrse con un 1 a 0.25 % isoflurano. El despertar de la anestesia con isoflurano es más rápido que con el Halotano o Enflurano, pero depende de la duración de la anestesia.

Efectos cardiovasculares

El isoflurano produce reducción dosis dependiente de la presión sanguínea debido a vasodilatación periférica. No sensibiliza al miocardio para las arritmias. Puede causar vasodilatación coronaria y síndrome del robo coronario. Durante este suceso la sangre se desvía lejos de las áreas críticamente perfundidas a causa de la vasodilatación en las partes sanas del corazón. Esto puede conducir a isquemia miocárdica o infarto. Sin embargo, la mayoría de los estudios clínicos han fracasado en el intento de probar una incidencia más alta de isquemia miocárdica debido al isoflurano. El isoflurano debería evitarse en pacientes con estenosis valvular aórtica ya que ellos toleran pobremente una disminución en las resistencias vasculares sistémicas.

Como el Halotano, puede provocar hipertermia maligna.

DESFLURANO

El desarrollo del desflurano forma parte de la tendencia a crear nuevas drogas que permitan un mayor y rápido control del nivel de anestesia y una disminución de la toxicidad potencial. El desflurano consigue estos resultados con la incorporación de iones Fluor. El aumento de este

elemento provee una excelente estabilidad molecular y una baja solubilidad. La presión de vapor aumenta. La potencia (un quinto del isoflurano) y la solubilidad sangre / gas (0,42) disminuyen. El desflurano cambia un F x CI en el isoflurano. La molécula es muy estable, se metaboliza el menos del 0,1%.

La recuperación anestésica es rápida. A 3 CAM como se lo utiliza clínicamente no es explosivo ni inflamable. Hierve a 22,8°C necesitando una tecnología distinta para su vaporización a la de los otros halogenados. Es estable con la cal sodada.

Tabla N°3 Presión de vapor de los anestésicos inhalatorios

	Desflurano	Isoflurano	Halotano	Sevoflurano
18 °C	612	219	224	152
20° C	669	240	244	162

La CAM entre 30 - 60 años es de 6 %. En niños es del 9%, algo mayor en menores de 6 meses y a los 70 años 5,17. La CAM de despertar fue 2,42. El fentanilo a 3 mcgr. disminuye la CAM a 2,6. Duplicando la dosis del opioide solo baja a 2,1%. Estos cambios son similares al isoflurano.

Farmacocinética

La solubilidad del desflurano en tejidos es muy baja, con un rápido incremento de la concentración alveolar y una rápida caída al cerrar el vaporizador. La administración concurrente de otros depresores del SNC, retrasa la recuperación.

Los aumentos y disminuciones del desflurano en el alvéolo se reflejan rápidamente en el cerebro. Pero la inducción con la droga no es rápida por las características organolépticas que producen irritación de la vía aérea, que se manifiesta por tos, estornudos, salivación y eventualmente laringoespasma. La irritación es mayor en los niños. Por lo tanto no es recomendable su uso para la inducción.

La recuperación de la conciencia es rápida. Además permite una más rápida recuperación de los reflejos protectores, siempre y cuando no se acompañe de otras drogas depresoras (midazolam, fentanilo, etc.). Las diferencias en el despertar de los ancianos, mayores de 65 años, son menos obvia. Es una droga que se metaboliza muy poco en el organismo, lo que representa alguna ventaja con respecto a otros inhalatorios. Su interacción con los relajantes también desaparece rápidamente. Asimismo el dolor, aparece prontamente al cesar la

administración. Pueden aparecer durante la recuperación movimientos tipo clónico tónicos de posible origen medular. Las respuestas a preguntas sencillas son más rápida en aquellos pacientes sometidos a más de 120 minutos de anestesia. Es asimismo menos soluble en los componentes del circuito anestésico ya sean gomas o plásticos.

Concentraciones mayores de 6% (1CAM), producen irritación de la vía aérea, con dificultad respiratoria en el paciente no intubado. En concentraciones menores este efecto es de menor jerarquía. Aumenta ligeramente la frecuencia respiratoria, particularmente cuando se lo administra con óxido nítrico. Las concentraciones anestésicas disminuyen la ventilación alveolar. La depresión respiratoria es dosis dependiente. Puede producir apnea.

Con pequeñas diferencias los efectos cardiovasculares del desflurano son similares a los del isoflurano. Disminuye la presión arterial, principalmente por disminución de la resistencia periférica. Deprime el miocardio. No predispone a arritmias por ser un éter. Aumenta escasamente la frecuencia cardíaca durante el mantenimiento anestésico. Puede hacerlo en planos profundos de anestesia, tal como el isoflurano. No causa robo coronario. Algunos trabajos, en animales (Weiskopf R. Holmes MA. Rampil U et al Cardiovascular safety and actions of high concentrations of desflurane in swine, *Anesthesiology*. 1989;70:793 – 798) mostraron que dosis de casi 3 CAM pueden producir colapso circulatorio.

SEVOFLURANO

Este anestésico volátil es un éter isopropil fluorado no inflamable. Tiene una presión de vapor de 162 mm de Hg a 20 grados Celsius y un punto de ebullición de 58.5 grados Celsius. El coeficiente sangre/gas es de 0.59 y la MAC en un 100 % de oxígeno es 1.71 y 0.66 en un 63.5 % de óxido nítrico.

Debido a su baja solubilidad en sangre y olor aceptable, puede usarse para la inducción rápida de la anestesia instalación rápida de anestesia sin anestésicos intravenosos. Estas es una de las razones por lo que actualmente reemplaza al Halotano para la inducción con mascarilla en pacientes pediátricos. La inducción de la anestesia puede lograrse con utilizando de un 1.5 a 3 % de sevoflurano en aire o en oxígeno, o utilizando de un 0.7 a 2 % de sevoflurano en un 65 % de óxido nítrico. El sevoflurano no produce tos ni excitación durante la inducción y puede ser utilizado sin anestésicos intravenosos. El mantenimiento de la anestesia se puede lograr con un 0.4 a 2 % de sevoflurano. La baja solubilidad del sevoflurano en los tejidos produce una rápida eliminación y despertar.

El sevoflurano experimenta una degradación temperatura dependiente por la cal sodada. Por lo tanto, no es aconsejado utilizarlo en bajos flujos o sistemas cerrados de anestesia. Este concepto no es compartido por todos los autores.

El sevoflurano reacciona con los absorbentes de CO₂ formando un haloalqueno especial, el llamado Compuesto A. El Compuesto A es metabolizado a nefrotoxinas y puede producir lesión renal. El flujo de gas fresco mínimo ha sido recomendado por lo menos ser de dos litros por minuto.

Efectos cardiovasculares





El sevoflurano produce una disminución de la presión arterial dosis dependiente debido a dilatación periférica. Por lo tanto no debería usarse en pacientes con estenosis valvular aórtica. No sensibiliza al corazón para las arritmias y no produce síndrome del robo coronario. Parecido al desflurano, no irrita la vía aérea.

Similar a todos los anestésicos inhalatorios, el sevoflurano puede provocar hipertermia maligna en pacientes susceptibles.

ÓXIDO NITROSO

Es un gas incoloro, sin olor ni sabor apreciable. Se vende en cilindros de acero, como líquido bajo presión y en equilibrio con su fase gaseosa.

Propiedades Físico-Químicas

-  El único gas inorgánico usado actualmente en la anestesia clínica
-  Relativamente poco soluble en sangre
-  Coeficiente de partición sangre-gas de 0,47
-  Su cam es de 104%

El **coeficiente de partición** sangre/gas o solubilidad, es uno de los determinantes de la velocidad de inducción. Cuando más bajo es el coeficiente de solubilidad más rápida es la inducción. El óxido nitroso coeficiente sangre/gas de 0,47

Cuando comienza la anestesia inhalatoria, el aire pulmonar no tiene obviamente anestésico. Cuando lo colocamos por medio de una máscara, la presión parcial aumenta rápidamente en el alvéolo pulmonar, puesto que no se le opone ninguna fuerza a su entrada, hasta que la diferencia entre presión parcial del tejido y la sangre venosa que llega al pulmón

aparece. En 1 o 2 minutos la presión alveolar es suficiente para que comience la absorción, la cual se equilibra con la entrada ventilatoria. La presión alveolar que se necesita para este equilibrio se logra rápidamente con anestésicos pocos solubles, como el óxido nitroso, pero si ese agente es medianamente soluble, tal como el halotano, tardará más en llegar a este equilibrio y por lo tanto se demorará más en pasar de la sangre a los tejidos.

Efectos del Óxido Nitroso

Efecto de la Concentración

El flujo de óxido nitroso al torrente circulatorio reduce algo el volumen gaseoso total, de manera que los gases restantes se concentran

Efecto de Segundo Gas

La capacidad de un gran volumen de un primer gas o gas primario, administrado en elevada concentración, acelera el ascenso alveolar de segundo gas que se administra simultáneamente; en consecuencia, el segundo gas administrado en concentraciones más bajas, se acerca al equilibrio más rápidamente que si se lo administrara en ausencia del primer gas. En la práctica el N₂O o gas primario se administra con bajas concentraciones de gases anestésicos.

Características Generales

1. Débil hipnótico
2. Posee buenas propiedades analgésicas por aumento de endorfinas
3. Absorción por pulmón
4. No se combina con la hemoglobina
5. No se enlaza químicamente en el organismo

El óxido nitroso se ha usado como agente único anestésico en concentraciones inspiradas de hasta 80% y más aun, en esta situación el peligro de hipoxia es evidente.

La concentración inspirada no debe superar el 80%, generalmente en la práctica se lo administra al 50 o 70%.

La más prudente es una concentración no menor de 30% de O₂ y no emplearse más de 70% de N₂O.

El óxido nitroso se debería usar solamente en mesas con corte automático o alarma en caso de interrumpirse el suministro de oxígeno

Se produce analgesia cuando se inspiran concentraciones superiores al 20% e hipnosis con concentraciones del 40%; sin embargo debido a su baja potencia es imposible lograr una anestesia quirúrgica completa sólo con óxido nitroso sin privar de O₂ al paciente, por lo cual usualmente se lo administra como complemento en la anestesia balanceada con hipnóticos, analgésicos y relajantes musculares. En presencia de 70% de N₂O en oxígeno, la CAM de potentes agentes inhalatorios puede reducirse.

Al realizar un acto anestésico con óxido nitroso y cualquier anestésico vaporizado, se acelera la captación de este último y se agrega la actividad analgésica del óxido nitroso sin producir efectos sistémicos peligrosos.

El halotano deprime la contractilidad del miocardio, siendo su CAM DE 0,78%, pero si se administra con N₂O al 70% se reduce a 0,29% pudiéndose lograr la anestesia con menos efectos adversos cardíacos.

Efectos sobre la Circulación

1. Aumenta la respuesta del músculo liso vascular a la epinefrina (efecto simpaticomimético)
2. La complementación de halotano con n₂o reduce la cantidad requerida del primero y por ende menor hipotensión
3. La complementación de isoflurano con n₂o produce menor caída de la tensión arterial sistémica que para una misma anestesia con isoflurano solo

EFECTOS SOBRE LA RESPIRACIÓN	EFECTOS SOBRE OTROS ÓRGANOS
<p>Efectos mínimos sobre la ventilación Poca o ninguna depresión de la respuesta al anhídrido carbónico con 50% de óxido nitroso Al complementar él óxido nitroso con un agente halogenado aumenta la depresión respiratoria La respuesta frente a la hipoxia es menor cuando 50% de óxido nitroso se da solo. Los cambios de la función respiratoria que pueden producir mayor diferencia entre la tensión alveolar y arterial de O₂ durante la anestesia general destacan la importancia de aumentar la concentración de O₂ inspirado. Recordar que lo más prudente es una concentración no menor de 30% de oxígeno y no más de 70% de óxido nitroso.</p>	<p>Sin efectos tóxicos sobre el SNC El músculo esquelético no se relaja en presencia de 80% de N₂O No contribuye a la producción de hipertermia maligna Hígado, riñones y tracto gastrointestinal no son afectados Luego de una administración muy prolongada hay interferencia en la producción de glóbulos blanco y rojos por médula ósea. No tiene efectos tóxicos en el SNC. La circulación cerebral sigue respondiendo al CO₂. El músculo esquelético no se relaja en presencia de 80% de N₂O y el flujo de sangre al músculo no cambia. Luego de la administración muy prolongada hay interferencia en la producción de glóbulos rojos y blancos. Se producen durante el tiempo de cirugía clínica.</p>

Hay evidencia epidemiológica que indica que la exposición prolongada a este gas puede producir aborto, daño renal, hepático y neurológico en personal de quirófano.

El N₂O produce inactividad de la vitamina B₁₂ y reduce las tasas séricas de metionina y tetrahidrofolato durante la anestesia. La disminución del tetrahidrofolato puede provocar leucopenia, anemia megaloblástica y daño neurológico, pudiendo ser responsable de fetotoxicidad y teratogenicidad.

El nitrógeno es el constituyente principal de los compartimentos internos cerrado. Debido a que *el óxido nitroso es unas 35 veces más solubles en sangre* que el nitrógeno, puede difundir dentro de cavidades cerradas. El transporte de N₂O a estos compartimentos puede aumentar considerablemente su presión o su volumen; la naturaleza del cambio dependerá de la distensibilidad de la pared que rodea al espacio gaseoso.

La entrada de N2O a un espacio cerrado con pared muy distensible (neumoperitoneo) o neumotórax, hace que este espacio se dilate. La concentración de N2O en este compartimento puede aproximarse pero no sobrepasar la concentración alveolar, o sea que ésta establece un límite al aumento de volumen del compartimento gaseoso.

La expansión del gas intestinal puede dificultar las maniobras del cirujano en caso de distensión por obstrucción. En el postoperatorio la distensión puede dificultar la respiración al aumentar la presión intraabdominal.

DESVENTAJAS	<p>Débil hipnótico y sin actividad de relajación muscular.</p> <p>Hipoxia por difusión.</p> <p>Náuseas y vómitos en un 30 –60% de los casos, sobre todo si se usa como complemento un analgésico narcótico.</p> <p>Puede difundir dentro de cavidades cerradas aumentando la presión si tienen paredes rígidas.</p> <p>Puede producir severa hipotensión arterial en pacientes afectados de hipovolemia, shock o miocardiopatías.</p>
--------------------	--

<p>HIPOXIA POR DIFUSIÓN</p> <p>Cuando se suspende la administración de N2O y se lo sustituye abruptamente por aire, el intercambio de N2O desde los tejidos y sangre a gas alveolar produce una disminución transitoria de la tensión alveolar de O2 y por ende la tensión arterial de O2.</p> <p>La reducción máxima en el O2 arterial coincide con el tiempo de salida máxima del N2O.</p> <p>La hipoxia por difusión se puede prevenir mediante la administración de O2 al 100% durante el tiempo de mayor salida de N2O o sea durante los 3-5 primeros minutos de recuperación.</p>

Los cambios que aparecen en el **neumotórax** son importantes y la presencia de él es una

contraindicación absoluta para el uso de N2O, bajo riesgo de insuficiencia ventilatoria y circulatoria. La administración de N2O en presencia de bulla puede producir un neumotórax que no existía, un peligro aún mayor es el que al romperse la bulla, el gas que ésta contiene pase a sangre y cause una embolia gaseosa. Si las paredes del compartimento son rígidas, la introducción del N2O aumentará la presión. Los senos craneanos y el oído medio están rodeados de paredes rígidas. La mecánica de este puede ser impedida apareciendo sordera luego de administrar N2O.-

NO DEBE ADMINISTRARSE OXIDO NITROSO EN

- ✘ Presencia de neumotórax y cavidades aéreas pulmonares.
- ✘ Presencia de obstrucción intestinal y neumoperitoneo.
- ✘ Operaciones de oído medio.
- ✘ En presencia de situaciones que favorezcan la aparición de embolia gaseosa.

USO DE LOS ANESTÉSICOS INHALATORIOS

Analizaremos aquí las diferencias farmacológicas de estos agentes, que tienen implicancias en su uso. De su comparación se tendrá la noción de cuándo conviene utilizar uno u otro.

Si bien ninguno de los agentes que nos ocupa es explosivo, por su potencia y escaso margen de seguridad deberían ser administrados con vaporizadores calibrados especialmente para los líquidos volátiles y con mezcladores de flujos exactos para el óxido nitroso.

El halotano es el menos estable de los líquidos y es el único que debe llevar un conservador, timol, en su formulación comercial. El óxido nitroso sólo es utilizado como complemento de los líquidos volátiles u otras drogas. Es poco tóxico y es

analgésico sólo durante su administración, no dejando analgesia residual.

En cuanto a su eficacia, el halotano, desflurano, isoflurano, sevoflurano y enflurano llegan a un efecto máximo, en tanto el óxido nitroso sólo tiene una actividad intrínseca del 15 % de los agonistas.

Para la práctica anestesiológica habitual se usa la CAM Q igual a la CAM x 1,3.

En relación con el sistema respiratorio, podemos decir que todos los anestésicos volátiles son depresores respiratorios dosis-dependientes y disminuyen la respuesta ventilatoria a la hipoxia y a la PaCO₂ en tanto aumentan la resistencia en la vía aérea. Además, por sus acciones bloqueantes cálcicas son broncodilatadores, lo que permite que sean de elección para pacientes asmáticos que requieran anestesia. Entre estos agentes, el halotano es el que presenta mayor poder broncodilatador.

Si bien los agentes volátiles deprimen la **contractilidad miocárdica**, el halotano es el que más la afecta, mientras que en otro extremo se ubica el sevoflurano y el desflurano como el de menor efecto depresor. A nivel cardíaco, la disminución del calcio citoplasmático explicaría este efecto depresor en la contractilidad miocárdica.

Los agentes volátiles disminuyen la **presión arterial sistémica** en función de la dosis utilizada. El enflurano y el isoflurano pueden reducir la presión arterial en mayor medida que el halotano, si bien lo hacen por diferentes mecanismos. El isoflurano reduce la postcarga disminuyendo la resistencia vascular, mientras que el halotano y el enflurano reducen el gasto cardíaco. La disminución de la postcarga disminuye el consumo de oxígeno cardíaco, pudiendo ser útil en algunos pacientes cardiopatas. El isoflurano aumenta la frecuencia cardíaca, a concentraciones usuales, mientras que el sevoflurano, si bien puede producir estos efectos, por su baja solubilidad, permite que sean fácilmente reversibles. El halotano, por otra parte, es capaz de disminuirla en tanto que el enflurano provoca un leve incremento de la frecuencia cardíaca, mientras que el óxido nitroso no altera la presión arterial.

Con relación a las **arritmias** producidas por los agentes halogenados potentes, debe tenerse en cuenta que su aparición está casi siempre acompañada por otras alteraciones, como por ejemplo, hipercapnia, interacción con relajantes musculares, hipoxia y/o planos superficiales de anestesia.

Estas arritmias aparecen por alteraciones del automatismo o por reentrada del

impulso cardíaco. Los efectos electrofísicos de estos agentes nos llevan a pensar que la frecuencia de aparición de estas arritmias estará en función del agente inhalatorio utilizado. De esta forma, puede establecerse un orden, dentro del cual, el halotano influye en mayor medida en la aparición de arritmias, luego se ubica el enflurano y en último término el isoflurano y el sevoflurano con la menor incidencia en este tipo de cuadros.

A nivel del sistema nervioso central, los agentes volátiles actúan aumentando la **presión intracraneana**, mientras que el óxido nitroso no la altera. Este aspecto es importante considerarlo en neuroanestesia, ya que el aumento de dicha presión imposibilita a menudo la cirugía.

No obstante, se comprobó que el isoflurano a dosis de 1 CAM no alteraría la presión intracraneana, motivo por el cual combinado con fentanilo, sería de elección en neurocirugía craneana.

Escalofríos de origen central son comunes para el halotano y estarían expresando mal definidamente signos de recuperación neurológica, además de compensar la pérdida de calor.

Al analizar lo que sucede a nivel del hígado y tracto gastrointestinal, podemos decir que la hepatitis como consecuencia del uso de halotano es un cuadro clínico caracterizado por **eosinofilia, fiebre e ictericia** que aparece alrededor de una semana después de la anestesia con este fármaco y puede progresar hasta la necrosis hepática y muerte. Luego de un estudio multicéntrico realizado a partir de un millón de anestias con esta droga se comprobó que la aparición de este cuadro tendría una base inmunológica de mayor frecuencia después de anestias reiteradas y que todos los anestésicos podrían producirla pero que, sin embargo la incidencia con halotano es mayor dada su metabolización más amplia en el organismo.

De estas drogas podría degradarse un metabolito químicamente reactivo, inmunológico o irritante, que sería capaz de inducir la hepatopatía con una frecuencia muy baja.

Se puede decir además que la incidencia de vómitos postoperatorios es variable y difícil de determinar un sólo factor responsable puesto que influyen en su aparición variables tales como la edad, el sexo, el tipo de cirugía, la técnica y duración de la anestesia, hidratación, otras medicaciones, etc.

La **circulación esplácnica** disminuye con todos los anestésicos, tanto inhalatorios

como endovenosos; por lo tanto prolongan la vida media de eliminación de otras drogas que se eliminan por esa glándula, por ejemplo: morfínicos, diazepam, aminofilina, lidocaína, etc.

Los anestésicos volátiles disminuyen el flujo sanguíneo renal y la velocidad de filtración glomerular en grado variable, según la profundidad anestésica y el grado de hipotensión. Este estado se revierte al finalizar la administración sin dejar secuelas.

Una **hidratación** adecuada para mantener en el intraoperatorio una diuresis entre 0,5 y 2 ml/kg/hora, con una densidad cercana a los 1,015 minimiza este efecto y previene oligurias postoperatorias que podrían retrasar la excreción de drogas que se eliminan por esa vía.

De los halogenados que se utilizan en la actualidad, el halotano es el que más se metaboliza. Sólo alrededor del 85% se excreta por pulmón inmodificado; el 15% restante sufre **biotransformación** por acción del citocromo P450 y el sistema retículo endoplásmico hepático. Los iones bromuro resultante de esta metabolización serían responsables de los cambios anímicos e intelectuales en el postoperatorio inmediato, iones que pueden acumularse también en el personal de los quirófanos, en especial en los anesthesiólogos.

Otros metabolitos fluorados pueden ser tóxicos, en especial el radical triclorometil, que desencadenaría daños sobre la membrana celular a través de una lípido-peroxidasa que destruiría el hepatocito. Los radicales libres de oxígeno también participarían en esta necrosis.

Es importante que mencionemos que se ha comprobado que del isofluorano administrado sólo el 0,17% se recupera como metabolito y, por el contrario, el enflorano se recupera el 2,4 % mientras que el sevofluorano se metaboliza entre un 3-5%. El bajo índice de degradación del isofluorano se debe a la difícil oxidación de su molécula. Sus productos finales parecen ser fluor iónico, y ácido trifluoracético, en concentraciones no tóxicas. El isofluorano, además, puede hacer disminuir la cantidad de metabolitos del halotano.

Los metabolitos del enflorano son pocos, ya que su coeficiente de partición aceite-gas es bajo, lo que le permite salir rápidamente de los tejidos en el postoperatorio y estar poco tiempo disponible para su metabolización, además su molécula es difícil de oxidar y puede provocar necrosis hepática como en el caso del halotano. El fluor

inorgánico que libera esta droga es del orden de los 10 micromoles por litro, en tanto el sevoflurano también puede llegar a liberar flúor inorgánico. Cuando el paciente padece una insuficiencia renal aguda puede llegar a 40 micromoles por litro o más. Este nivel ya es nefrotóxico, por ello debe usarse con precaución en nefrópatas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Daniels S, Smith EB. Effects of General Anaesthetics on Ligand-Gated Ion Channels. *Br J Anaesth* 1993;71:59-64.
2. Dilger JP, Vidal AM, Mody HI, Liu Y. Evidence for Direct Actions of General Anesthetics on a Ion Channel Protein. *Anesthesiology* 1994;81:431-442.
3. Eyring H, Woodbury JW, D'Arrigo JS. A Molecular Mechanism of General Anesthesia. *Anesthesiology* 1973;38:415-424.
4. Franks NP, Lieb WR. Molecular and Cellular Mechanisms of General Anaesthesia. *Nature* 1994;367:607-614.
5. Franks NP, Lieb WR. Selective Actions of Volatile General Anaesthetics at Molecular and Cellular Levels. *Br J Anaesth* 1993;71:65-76.
6. Franks NP, Lieb WR. Volatile General Anaesthetics Activate a Novel Neuronal K Current. *Nature* 1988;333:662-664.
7. Franks NP, Lieb WR. Stereospecific Effects of Inhalational General Anaesthetic Optical Isomers on Nerve Ion Channels. *Science* 1991;254:427-430.
8. Koblin DD, Eger EI. Theories of Narcosis. *N Engl J Med* 1979;301:1222-1224.
9. Kress HG, Tas PWL. Effects of Volatile Anaesthetics on Second Messenger Ca in Neurones and Non-muscular Cells. *Br J Anaesth* 1993;71:47-58.
10. Lambert DG. Signal Transduction: G Proteins and Second Messengers. *Br J Anaesth* 1993;71:86-95.
11. Maze M. Transmembrane Signalling and the Holy Grail of Anesthesia. *Anesthesiology* 1990;72:959-961.
12. Miller KW. Towards the Molecular Bases of Anesthetic Action. *Anesthesiology* 1977;46:2-4.
13. Pocock G, Richards CD. Cellular Mechanisms in General Anaesthesia. *Br J Anaesth* 1991;66:116-128.
14. Schwinn DA. Adenoceptors as Model for G Protein-coupled Receptors: Structure, Function and Regulation. *Br J Anaesth* 1993;71:77-85.

15. Tanelian DL, Kosek P, Mody I, MacIver B. The Role of the GABA_A Receptor/chloride Channel Complex in Anesthesia. *Anesthesiology* 1993;78:757-776.
16. Terrar DA. Structure and Function of Calcium Channels and the Actions of Anaesthetics. *Br J Anaesth* 1993;71:39-46.
17. Trudell JR. A Unitary Theory of Anesthesia Based on Lateral Phase Separations in Nerve Membranes. *Anesthesiology* 1977;46:5-10.
18. Ueda I, Shieh DD, Eyring H. Anesthetic Interaction with a Model Cell Membrane. *Anesthesiology* 1974;41:217-225.
19. Urban BW. Differential Effects of Gaseous and Volatile Anaesthetics on Sodium and Potassium Channels. *Br J Anaesth* 1993;71:25-38.
20. Villarejo DM. Mecanismos de Acción de la Anestesia General. *Rev Mex Anest* 1985;8:35-44.
21. Wann KT. Neuronal Sodium and Potassium Channels Structure and Function. *Br J Anaesth* 1993;71:2-14.
22. Wardley-Smith B, Halsey MJ. Recent Molecular Theories of General Anaesthesia. *Br J Anaesth* 1979;51:619-626.