

orgánicos pueden resultar venenosos, su toxicidad se debe a que su metabolismo produce  $F^-$ . La toxicidad de los fluoruros inorgánicos está relacionada con el ion flúor en sí mismo. Un ejemplo es el fluoruro sódico, una sustancia que se absorbe fácilmente y que la ingestión de cantidades tan pequeñas como pueden ser 5 o 10 gr es letal. Los síntomas de la toxicidad aguda incluyen una intensa salivación, vómitos, diarrea, dolor abdominal, convulsiones, hipotensión, fallo respiratorio y hemorragias incoercibles. La toxicidad aguda por  $F^-$  depende de su concentración en sangre y probablemente es debida a la inhibición de varios sistemas enzimáticos, como enolasas, fosfatasa y deshidrogenasas<sup>(8)</sup>.

#### Nefrotoxicidad del flúor inorgánico

Los efectos nefrotóxicos del  $F^-$  en humanos fueron principalmente referidos por Goldemberg en 1930<sup>(9)</sup> al haber tratado a pacientes tirotóxicos en fluoruro sódico IV, desarrollando varios de ellos un síndrome poliúrico que denominó diabetes insípida fluorhídrica.

El mecanismo preciso por el cual el  $F^-$  produce sus efectos tóxicos sobre los riñones no está claro, aunque se han sugerido al menos tres posibles vías:

1. El flúor inorgánico daña el túbulo contorneado proximal interfiriendo con la reabsorción isosmótica que se produce a este nivel. La excesiva carga líquida que llega a la nefrona distal impedirá el desarrollo de la máxima osmolaridad medular, conduciendo a una reabsorción de agua menor en el túbulo colector. Se formarían así grandes cantidades de orina diluida aún en presencia de hormona antidiurética.
2. El flúor inorgánico inhibe la bomba de  $Na^+$  y  $K^+$ , y otras enzimas relacionadas con el transporte de iones en la rama ascendente del asa de Henle. Esto va a conducir a la disminución de la hiperosmolaridad medular renal con la consiguiente insuficiencia renal poliúrica.
3. El flúor inorgánico es un potente vasodilata-

dor. La vasodilatación de los vasa recta llevaría a un lavado medular de solutos aumentado, con la consiguiente incapacidad para concentrar la orina.

#### Nefrotoxicidad del metoxiflurano

Los agentes inhalatorios comúnmente usados en clínica son etanos halogenados o éteres halogenados. La halogenación de los hidrocarburos disminuye su volatilidad y su inflamabilidad. La halogenación de los éteres también disminuye su hidrosolubilidad y, en algunos casos, su liposolubilidad.

Tras la introducción en 1956 del halotano en la práctica clínica, se desarrolló una intensiva investigación de otros hidrocarburos fluorados con propiedades anestésicas similares. En 1966, Crandell y cols.<sup>(10)</sup> reportaron que 16 de 94 pacientes anestesiados con metoxiflurano desarrollaron insuficiencia renal poliúrica asociada a balance líquido negativo, elevaciones del sodio, de la osmolaridad y urea plasmáticas, así como osmolaridad urinaria fija próxima a la del suero. Los pacientes fueron incapaces de concentrar la orina tras restricción de líquidos o administración de vasopresina. La disfunción renal duró entre 10 y 20 días en la mayoría de los casos, pero en tres pacientes las anomalías duraron más de 1 año. Estos autores concluyeron que el metoxiflurano fue de alguna manera el responsable, pero no pudieron definir de qué forma precisa dañaba el riñón.

Posteriormente, Mazze y cols.<sup>(11)</sup> refirieron elevaciones en la concentración plasmática de  $F^-$  en todos los pacientes anestesiados con metoxiflurano, y demostraron que las mayores concentraciones de  $F^-$  se observaron en los pacientes con mayor grado de disfunción renal.

#### Liberación de ion $F^-$ por los agentes anestésicos

La deshalogenación de los anestésicos se realiza mediante oxidación enzimática en el hígado<sup>(12)</sup>. Esta deshalogenación en liberación de ion  $F^-$  depende en primer lugar de la estructura molecular de

