



FORMACIÓN MÉDICA

Sevoflurano genérico: ¿son iguales?

Gironés Muriel A.

Hospital Universitario Sanitas La Moraleja, Madrid.

Resumen

En el principio no había nada, y dijo el hombre: "Hágase el éter, el cloroformo y el protóxido". Durante casi un siglo fueron estos los anestésicos utilizados, pues no se tenía una percepción de que podrían existir mejores agentes anestésicos. Fue a partir de 1.920 cuando aparecieron el etileno, el ciclopropano y el divinil éter, aunque el viejo protóxido permaneció y todavía sigue teniendo cabida en nuestra actividad asistencial actual (por algo será).

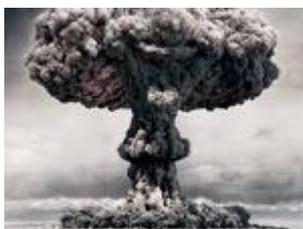
El Proyecto Manhattan nos proporcionó la bomba atómica, y con ella el poder de acabar con nosotros mismos, pero la investigación que se llevó a cabo sobre la química del flúor hizo también posible la halogenación de los hidrocarburos con dicha sustancia.

Nacieron así los modernos anestésicos halogenados.

Introducción

¿Por qué hemos llegado al sevoflurano genérico?

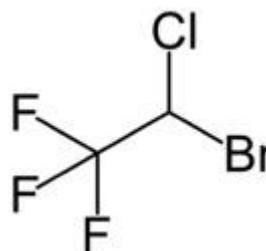
En el principio no había nada, y dijo el hombre: "Hágase el éter, el cloroformo y el protóxido". Durante casi un siglo fueron estos los anestésicos utilizados, pues no se tenía una percepción de que podrían existir mejores agentes anestésicos. Fue a partir de 1.920 cuando aparecieron el etileno, el ciclopropano y el divinil éter, aunque el viejo protóxido permaneció y todavía sigue teniendo cabida en nuestra actividad asistencial actual (por algo será).



El Proyecto Manhattan nos proporcionó la bomba atómica, y con ella el poder de

acabar con nosotros mismos, pero la investigación que se llevó a cabo sobre la química del flúor hizo también posible la halogenación de los hidrocarburos con dicha sustancia.

Nacieron así los modernos anestésicos halogenados.



Sustituir el flúor por bromo o por cloro era, según algunos estudiosos de entonces, una forma de conseguir moléculas resultantes más estables, con una supuesta menor toxicidad y una menor solubilidad. Surgió así el **halotano**, y gusto tanto que en los 60 era considerado el *sumun* de los anestésicos volátiles. La industria pensó de nuevo en mejorar los agentes inhalatorios y desde 1.959 a 1.980 el

equipo del doctor Ross C. Terrell, que trabajaba en la Ohio Medical Products, sintetizó cerca de 700 compuestos fluorados. El enflurano (Nº347) y el isoflurano (Nº469), que nacieron de dicho programa, fueron los pilares del anestesista moderno durante la década de los 70. El compuesto Nº 653, un derivado del isoflurano llamado desflurano, se pospuso para su uso clínico hasta que alguien pensó de nuevo en él y volvió a ver la luz allá por 1.992.

Por otro lado, Wallin y colaboradores (también llamados et alii) sintetizaron el sevoflurano en los laboratorios Travenol (Travenol-Baxter) a finales de 1.970, adquiriendo la patente de la molécula los laboratorios Baxter en 1.972.

El sevoflurano es un compuesto que, como el desflurano, fue difícil y caro de sintetizar. Además, se comprobó que era inestable con los absorbentes de CO₂ de la época y parecía tener un riesgo potencial de toxicidad, especialmente a nivel renal por el metabolismo del flúor. Por estas razones no fue seleccionado inmediatamente para su uso comercial y su desarrollo se detuvo durante los años 80. Pasado un tiempo se reconsideró la opción de comercializarlo en base a su poca solubilidad y a la rapidez de inducción/inducción anestésica que proporcionaba. También se sopesó su nula cloración, que se había relacionado con efectos adversos y parecía que los compuestos nefrotóxicos no afectaban tanto a los humanos.

Una firma japonesa, la Maruishi Pharmaceutical Company, completó las investigaciones y lo introdujo en su mercado.



En 1.990, el Sevoflurano era el inhalatorio más usado en Japón. En 1.992 Abbott Laboratories de Chicago compró la patente y lo introdujo a partir de 1.995 en casi todo el mundo bajo el nombre de **Ultane®** en el mercado anglosajón y de **Sevorane®** en Latinoamérica. En Japón la fabricación de sevoflurano corre a cargo de la compañía Central Glass.

Desde entonces, el sevoflurano (Ultane® o Sevorane®) se ha convertido en el estándar de la anestesia inhalatoria. **Tras décadas de patente, esta ha expirado**, permitiendo la comercialización de sevoflurano por parte de distintas compañías en el mundo. Si bien la formulación del *sevoflurano húmedo* entre 300-200 ppm mantiene la patente con Abbott hasta su finalización.

El compuesto activo (sevoflurano) comercializado bajo la forma de "genérico" o bajo un nombre comercial es el mismo en todos los casos. Todos ellos han pasado los diferentes controles obligatorios y han sido certificados por las distintas agencias farmacológicas de sus respectivos países. **Pero no es menos cierto que su formulación difiere entre ellos. También difieren en su envasado que** cuida su conservación y evita la formación de impurezas potencialmente deletéreas. Situación que consiguen con mayor o menor fortuna.

El problema

A finales de la década de los 90 se advirtió que ciertos viales de Ultane® desprendían gas de manera anormal y un olor raro al abrirse. Tras investigar el asunto, se llegó a la conclusión que la degradación del producto era el motivo de dicha anomalía. El sevoflurano degradado se había acidificado, encontrándose sustancias perjudiciales

para la salud en el fármaco, principalmente Fluoruro de Hidrógeno (*FH*). Se empezó a hablar de los ácidos de Lewis como las *maléficas* moléculas capaces de degradar el sevoflurano.

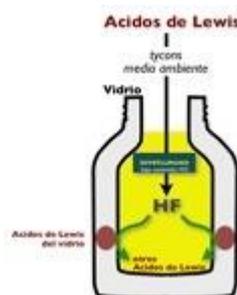
Qué son los ácidos de Lewis

Los ácidos son sustancias presentes en nuestro medio de mil maneras distintas. Para explicar su comportamiento químico, Arrhenius definió con su teoría dicho comportamiento. Una teoría que fue mejorada por el danés Johannes Nicolaus Brønsted y el inglés Lowry en 1923 de manera independiente. Ellos definieron un ácido como toda sustancia capaz de transferir protones y una base como toda sustancia capaz de aceptarlos.

También por esas fechas, un tercer concepto fue propuesto por el físicoquímico Gilbert N. Lewis. Este incluyó reacciones con características ácido-base que no involucraban una transferencia de protón, sino de electrones.

Un ácido de Lewis es una sustancia que acepta un par de electrones de otra sustancia; en otras palabras, es un aceptor de par de electrones. Las reacciones ácido-base de Brønsted hacen referencia a protones, mientras que las reacciones ácido-base de Lewis se refieren a pares de electrones. Todos los ácidos de Brønsted son también ácidos de Lewis, pero no todos los ácidos de Lewis son ácidos de Brønsted. Así de simple y de complicado a la vez.

Los ácidos de Lewis, por tanto, son simples sustancias inorgánicas que están muy distribuidas en la naturaleza: en los óxidos, en metales, en el vidrio... etc., y se comportan como ácidos según esta teoría.



El sevoflurano en contacto con los ácidos de Lewis da lugar a la formación de Fluoruro de Hidrógeno (*FH*). El *FH* acidifica el producto, lo hace irritante y genera gas. Además, el *FH* reacciona con el vidrio del envase, produciendo más ácidos de Lewis, que a su vez, desembocan en un incremento de los niveles de *FH*. Todo esto conforma un ciclo que degradaba el producto totalmente y el propio envase.

El Fluoruro de Hidrógeno



La generación de productos como el SiF_4 y especialmente el fluoruro de hidrógeno ha demostrado efectos secundarios severos cuando se inhala más de media hora a una concentración de tan solo 50 ppm (Estudios de S.Hommel y Roth en 1987). Por su capacidad altamente corrosiva de los tejidos h

Hay descritos casos de quemaduras en la vía aérea. Existen también otros efectos adversos que parecen achacarse a tal causa, como la fluorosis, cambios en el metabolismo del calcio, hemólisis... etc.

La solución

La solución para impedir la formación de estos ácidos "malignos", que

producen principalmente fluoruro de hidrógeno, es proteger al compuesto de sí mismo y del ambiente que lo rodea. Había que cambiar la formulación del producto para que fuera más seguro.

- La manera más efectiva y más inocua de proteger al sevoflurano de sí mismo es añadir agua en su composición. En el año 2.000 la United States Pharmacopea propuso una cantidad mínima de agua necesaria para proteger al sevoflurano contenido en los tradicionales viales de vidrio. Esta debía ser del 0,03% o de 300 ppm. Esta solución fue la adoptada por Abbott, patentando la formulación húmeda 300 ppm (junto a otras formulaciones similares). La formulación húmeda también ha sido adoptada por otros laboratorios pero con porcentajes de humedad distintos a las patentes ya adquiridas. Aumentar la proporción de agua parece disminuir la "*potencia*" del fármaco y bajar su concentración genera mayor riesgo de producción de ácidos. Ese es el difícil equilibrio de la formulación acuosa.
- La deuterización del sevoflurano. (D2-sevoflurano): una patente de la universidad de Iowa de 1.993 surgió como propuesta para evitar la degradación del fármaco en derivados del flúor. La aplicación de este isótopo del hidrogeno, que se sepa, no ha pasado de la fase experimental animal.
- Por otro lado está el glicol de propileno, un alcohol humectante usado en la industria alimentaria, para hacer humo artificial, en geles íntimos y en

medicamentos o cosméticos. Se considera un producto habitualmente seguro según la FDA aunque puede producir irritaciones y genera lactato en su metabolización. Es un producto que usa algún laboratorio como forma de humidificar el sevoflurano. En la elaboración de este artículo no se ha encontrado suficiente bibliografía que apoye su funcionalidad clínica en este aspecto.

- Otra manera de resolver el problema es **presentar un vial distinto al vidrio** para el almacenaje y el transporte. Que sea inerte con el producto y que lo proteja de la luz.



Fue una solución que añadieron 2 grandes compañías a su formulación húmeda. Por un lado, Abbott diseñó un bote o vial de plástico especial. Un polímero de naftalato de polietileno (*PEN*). Este polímero cumple con los requisitos de seguridad, protegiendo al producto de la degradación. Por otro lado, Baxter apostó por un vial de aluminio recubierto de resina epoxi que también cumple con las condiciones.



Otros laboratorios que elaboran sevoflurano, en cambio, han incorporado medias parciales o ninguna

ante el problema. Algunos incluso, advierten en su ficha técnica que debe ser olidos antes de su uso como prevención a la administración del producto degradado, lo cual es una pobre medida de seguridad.

¿Son iguales por tanto?

Aclarado que los distintos laboratorios producen la misma molécula bajo formulaciones distintas, es conveniente manifestar que su *proceso de fabricación también es distinto*. Abbott tiene la patente de producción en un solo paso, consiguiendo una gran efectividad en su producción. Al existir siempre “impurezas” en cada reacción o paso bioquímico, impurezas que luego hay que “filtrar”, sería lógico pensar que la fabricación en un solo paso tendrá ventajas clínicas. Sin embargo, esta circunstancia no está avalada por todos. Baxter posee la producción en 3 pasos, que teóricamente produce un mayor número de productos de desecho bioquímico, como el eter de cloro-sevo. Sin embargo, estudios muy concienzudos (si bien son patrocinados por Baxter) cuestionan tal incidencia. No se han revisado los procesos de producción de los demás laboratorios.

Se ha estudiado distintas presentaciones de sevoflurano y se confirma que la degradación generada por el tiempo, la temperatura y el contacto con el ambiente origina distintos niveles de impurezas. ***Queda claro, que a efectos de pureza y posibilidad de residuos perjudiciales para la salud no todos los sevofluranos son iguales.***

En 2.009 ***Kharasch ED***, de la universidad de St Louis, publicó que los compuestos bajos en agua producían una mayor cantidad de impureza y de FH. Concretamente, tras 3 semanas en distintos respiradores, encontraron tras analizar un sevoflurano formulado con 19 ppm de agua, un descenso del PH

mayor de 3, unos niveles de FH superiores a 600 ppm y unos niveles de impurezas superiores a 68.000 ppm.

Max T Baker, de la universidad de Iowa, (de donde salieron los estudios de Baxter y el que ha patentado el sevoflurano D2) ha publicado que existen diferencias tanto reales como teóricas con las distintas presentaciones. Analizó los 2 nuevos contenedores fabricados por Abbott y Baxter y expuso sus dudas al respecto en ambos casos (aunque por supuesto opina que suponen un incremento en la seguridad de almacenamiento respecto a los viales de cristal). Sus dudas versaban principalmente por la integridad de la resina epoxi que recubre el envase de Baxter y la posibilidad de que el sevoflurano alcance el aluminio del envase, también subrayó la imposibilidad de inspeccionar visualmente el producto. Por parte del envase realizado en polímero de Abbott refirió sus dudas sobre la posible pérdida de impermeabilidad del envase cuando se alcanzan temperaturas ambientales en torno a los 40 ° C durante un tiempo.

Yamakage comparó los sevofluranos de Abbott y Baxter y encontró pequeñas diferencias y sin significación clínica tras almacenarlos en vaporizadores, con una llamativa pérdida de niveles de agua en el producto de Abbott, situación que no se refiere en otros estudios.

¿Diferencias clínicas?

Ya se ha comentado que: 1.- El bajo nivel de humidificación del sevoflurano influye en la producción de productos deletéreos como el FH. 2.- Que el agua en su formulación parece representar el mayor y mejor factor de protección frente a este fenómeno. También queda claro que los viales de cristal ayudan a la formación de estos productos corrosivos para el organismo y generan

estas impurezas. Que los viales pensados exclusivamente para este líquido volátil parecen evitar dicho problema. Ser prudente ante tales productos de degradación, máxime cuando generalmente desconocemos las condiciones de traslado y almacenaje de los viales de sevoflurano que usamos, parece ser una postura sensata en la elección de una u otra formulación.

Otro cantar son las diferencias clínicas entre los distintos sevofluranos que son producidos y almacenados en condiciones idóneas. Hay una falta de estudios con calidad suficiente para decidir tal cuestión. Se necesitan grupos con similares edades, con tejidos/compartimentos de distribución del gas similares en tamaño (pulmón y grasa principalmente). También la inferencia estadística puede aparecer cuando aplicamos la comparativa con distintos tipos de intervenciones o agresiones quirúrgicas. La suma de distintos tipos de coadyuvantes, como mórnicos, relajantes musculares, benzodiacepinas (con su variabilidad individual), pueden también enmascarar resultados.

Es lógico pensar, que si el producto cambia (o se degrada) con el tiempo, sus características clínicas cambien. Dependiendo de su resistencia a dicha degradación, podrían existir diferencias clínicas a corto o largo plazo. Sin embargo, es pronto para afirmar tal condición con rotundidad pues todavía no se ha encontrado suficientes estudios al respecto.

Cintia Reina Grisan Tomai y col. han publicado un estudio interesante sobre el tema. Compara el sevoflurano de Abbott con el de la empresa Cristália (Sevocris). La metodología está cuidada, con unos adecuados criterios de exclusión e inclusión, un doble enmascaramiento y aleatorización. Podría adolecer de un control adecuado

de los niveles de sevoflurano inspirado y espirado, pues la aplicación del gas anestésico se realiza con mascarilla facial. También se debe tener en cuenta el hecho de que los viales y los vaporizadores se usaron nuevos y específicos para el estudio.

A pesar de que expresan, *que no hay diferencias clínicas significativas entre los fármacos*, sí encuentran en los mismos datos un mayor aporte de bolos para mantener la estabilidad hipnótica en el grupo tratado con Sevocris. También resaltan, que en el momento de la interrupción del sevoflurano, los valores de BIS eran mayores en el grupo Sevocris y que la fracción inspirada y espirada era estadísticamente menor. En el estudio se encontró una tendencia no significativa en la rapidez de hipnosis (medida por la pérdida del reflejo ciliar) a favor del Sevorane.

Con todo, tras analizar los datos, los autores sugieren en las conclusiones *que la vaporización del Sevocris podía ser menos eficiente que la producida por el Sevorane*. Es interesante tal información, pues dirige la mirada hacia un dispositivo calibrado. Tal vez la ley de Raoult tenga algo que decir en la presión de vapor alcanzada por los distintos sevofluranos dentro de estos vaporizadores.

Conclusión

Así pues queda claro que la calidad de la fabricación, la tasa de agua y la presentación fuera de los viales de cristal influye en la calidad y seguridad del producto, pues produce menos materiales de degradación **que sí son perjudiciales para la salud**. En cuanto a las diferencias clínicas, tanto en productos recién abiertos y bien almacenados, como en aquellos almacenados en condiciones no tan precisas (con luz y a más de 20°C) no se

encuentra aún evidencia científica suficiente para decir que son clínicamente distintos. Aunque la lógica, los principios físicos y algunos indicios en los estudios nos hagan decir que sí. Por tanto, hay que ser cautos al respecto, sobre todo en beneficio de nuestros pacientes.

Resumen de algunas formulaciones de sevoflurano

Laboratorios Abbott (Abbvie)

- Bajo el nombre de Sevorange (Latinoamérica) o Ultane (Anglosajón).
- Contiene un 0,03% o 300 ppm (partes por millón) de agua en su composición (la más alta del mercado). Se comercializa en viales de plástico o polímeros de polietileno naftalato (PEN).

Laboratorios Baxter

- Bajo el nombre comercial de Svofast o sevoflurano genérico Baxter (Esp).
- Formulado como sevoflurano humedo con unas 130 ppm de agua. Se presenta en viales de aluminio recubierto de una resina epóxica.

Laboratorios Cristália (America latina)

- Bajo el nombre comercial de Sevocris.
- Formulado como sevoflurano con propileno glycol al 0,026% como estabilizador. Se

comercializa en viales de cristal ambarino USP tipo III.

Laboratorios Instituto Biochimico (Brasil)

- Bajo el nombre comercial de sevoflurano genérico.
- Sevoflurano en formulación húmeda que contiene la proporción más baja del mercado con 65 ppm. Se comercializa en viales de cristal ambarino USP tipo III.

Laboratorios Piramal Healthcare

- Bajo la denominación de sevoflurano Piramal.
- Formulado como sevoflurano al 100% y distribuido en viales de cristal ambarino USP tipo III.
- Advierte en su ficha médica sobre la posibilidad de degradación del producto pues no presenta mecanismos de protección del producto.

Bibliografía

- 1.- Hydrofluoric Acid: a review of toxicity. J Emerg Med 1992;10:163-8. ([PubMed](#))
- 2.- Hydrofluoric Acid Inhalation Injury. Burn Care Res 2008; 29(5):852-855. ([PubMed](#))
- 3.- Pharmacopeial Forum Volume 26, Number 3, page 739 May-June 2000. (en web)
- 4.- Pharmacopeial Forum Volume 27, Number 3, page 2578 May-June 2001. (en web)
- 5.- Kharasch ED, Subbarao GN, Cromack KR, Stephens DA, Saltarelli MD. Department of

Anesthesiology, Division of Clinical and Translational Research, WA University, St. Louis, Missouri 63110-1093, USA. kharasch@wustl.edu. Sevoflurane formulation water content influences degradation by Lewis acids in vaporizers. *Anesth Analg.* 2009 Jun;108(6):1796-802. ([PubMed](#)) ([pdf](#)) ([epub](#))

6.- Baker MT..Department of Anesthesia, University of Iowa, Iowa City, Iowa 52242, USA. max-baker@uiowa.edu. Sevoflurane: are there differences in products? *Anesth Analg.* 2007 Jun;104(6):1447-51. ([PubMed](#)) ([pdf](#)) ([epub](#))

7.- Yamakage M, Hirata N, Saijo H, Satoh JI, Namiki A. Department of Anesthesiology, Sapporo Medical University School of Medicine. Analysis of the composition of 'original' and generic sevoflurane in routine

use. *Br J Anaesth.* 2007 Dec;99(6):819-23. ([PubMed](#)) ([pdf](#))

8.- Cintia Reina Grisan Tomal et al. Evaluacion de la inducción, recuperacion, agitación al despertar y consumo con el uso de dos marcas de sevoflurano para la anestesia ambulatoria. *Rev Bras Anesthesiol.* 2012 Mar-Apr;62(2):154-72. doi: 10.1016/S0034-7094(12)70115-0. ([PubMed](#))

Correspondencia al autor

Alberto Gironés Muriel
jmmarcosv@hotmail.com
FEA Anestesiología
Hospital Universitario Sanitas La Moraleja,
Madrid.

[Publicado por AnestesiaR el 2 de diciembre 2013](#)

