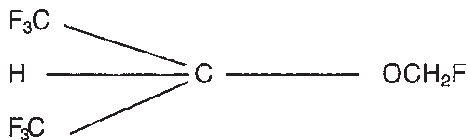


Folleto de información al profesional
SEVOFLURANO LÍQUIDO
VOLÁTIL PARA INHALACIÓN

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

DESCRIPCIÓN

Sevoflurano es un fármaco halogenado de inhalación para anestesia general. Es un líquido volátil para inhalación, no inflamable, no explosivo y es administrado por vaporización. Sevoflurano es fluorometil-2,2,2-trifluoro-1-(trifluorometil) etil éter, con la siguiente fórmula estructural:



Las constantes físicas de Sevoflurano son:

Peso molecular:	200,05
Temperatura de ebullición a 760 mm Hg	58,6°C
Peso específico a 20°C	1,520 - 1,525
Presión de vapor en mm Hg	157 mmHg a 20°C
	197 mmHg a 25°C
	317 mmHg a 36°C

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA
Departamento Control Nacional

REGISTRO N° F-14.805/05

19 MAY 2005

Coefficientes de partición distributiva a 37°C

Sangre/ gas	0,63 - 0,69
Agua/ gas	0,36
Aceite de oliva/ gas	47-54
Cerebro/ gas	1,15

DEPARTAMENTO CONTROL NACIONAL

N° Ref: 40.357/04
SECCION REGISTRO

Coefficientes medios de partición de componentes / gas a 25°C para polímeros usados comúnmente en aplicaciones médicas:

Goma conductiva	14,0
Goma butílica	7,7
Cloruro de polivinilo	17,4
Polietileno	1,3

Sevoflurano es una sustancia no inflamable o explosiva, según lo definido en los requisitos de la Comisión Electrotécnica Internacional 601-2-13.

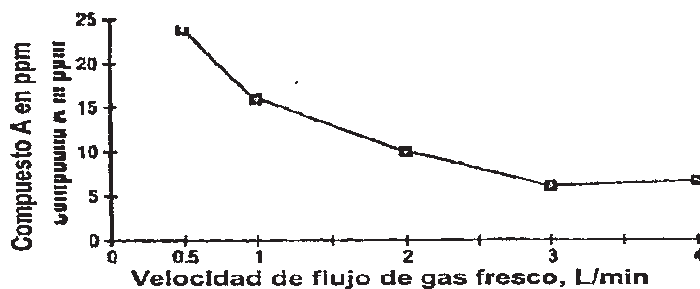
Sevoflurano es un líquido claro, incoloro y estable que no contiene aditivos ni estabilizadores químicos. Sevoflurano no tiene olor acre. Es miscible con etanol, éter, cloroformo y benceno de petróleo y es ligeramente soluble en agua. Sevoflurano es estable al almacenarse bajo condiciones normales de iluminación.

Sevoflurano es químicamente estable. No ocurre degradación perceptible en presencia de ácidos fuertes o calor. La única reacción de degradación conocida en el entorno clínico es a través del contacto con absorbentes de CO₂ (cal sodada y Baralyme®), produciendo éter pentafluoroisopropenil fluorometílico (PIFE, C₄H₂F₆O), también conocido como Compuesto A, y oligocantidades de éter pentafluorometoxi-isopropil-fluorometílico (PMFE, C₅H₆F₆O), también conocido como Compuesto B.

La producción de degradantes en el circuito anestésico es el resultado de la extracción

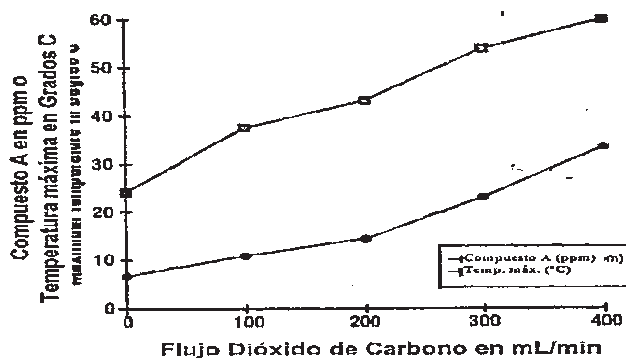
del protón ácido en la presencia de una base fuerte (KOH y/o NaOH), formando un alqueno (Compuesto A) de sevoflurano similar a la formación de 2-bromo-2-cloro-1,1-difluoroetileno (BCDFE) a partir de halotano. Baralyme ocasiona más producción del Compuesto A de la que produce la cal sodada. Las simulaciones de laboratorio han demostrado que la concentración de estos degradantes se correlaciona inversamente con la velocidad de flujo de gas fresco (ver la Figura 1).

Figura 1: Velocidad de flujo de gas fresco vs. concentración de Compuesto A en un sistema absorbente circular



Se ha demostrado que la degradación de sevoflurano en cal sodada aumenta con la temperatura. Debido a que la reacción del dióxido de carbono con los absorbentes es exotérmica, este aumento de temperatura será determinado en virtud de las cantidades de CO₂ absorbidas, que a su vez dependerá del flujo de gas fresco en el sistema circular de anestesia, el estado metabólico del paciente y la ventilación. La relación entre la temperatura producida por concentraciones variables de CO₂ y la producción del Compuesto A se ilustra en la siguiente simulación *in vitro* donde CO₂ fue añadido a un sistema absorbente circular.

Figura 2: Flujo de Dióxido de Carbono vs. el Compuesto A y la temperatura máxima



FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

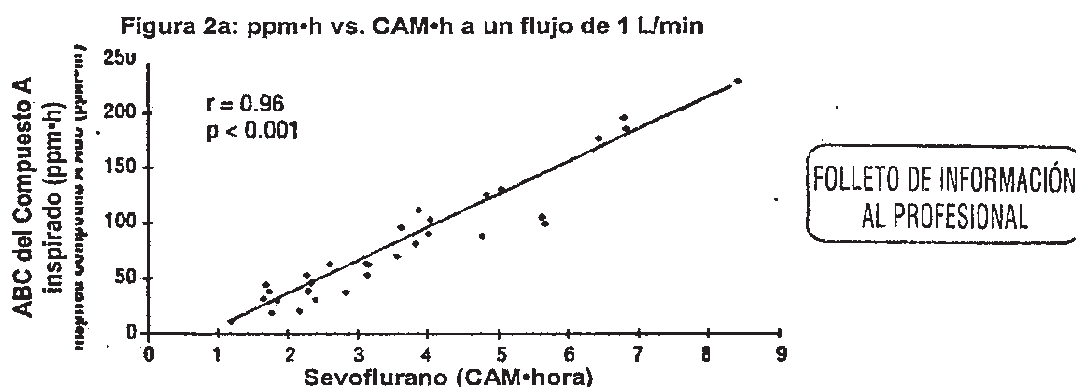
Sevoflurano no corroe acero inoxidable, latón, aluminio, latón niquelado, latón cromado o berilio de cobre.

FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Sevoflurano es un agente anestésico de inhalación para uso en la inducción y el mantenimiento de la anestesia general. La concentración alveolar mínima (CAM) de sevoflurano en oxígeno para un adulto de 40 años de edad es del 2,1%. La CAM de sevoflurano disminuye con la edad (ver **POSOLÓGIA Y ADMINISTRACIÓN** para detalles).

Compuesto A

El Compuesto A se produce cuando sevoflurano interactúa con cal sodada y Baralyme (ver **DESCRIPCIÓN**). Su concentración en un sistema absorbente circular aumenta en función del aumento de la temperatura absorbente de CO₂ y la composición (Baralyme produce concentraciones más altas que la cal sodada), aumento de la temperatura corporal, aumento de la ventilación por minuto, y disminución de los regímenes de flujo de gas fresco. Se ha reportado que la concentración del Compuesto A aumenta significativamente con la deshidratación prolongada de Baralyme. También se ha demostrado que la exposición al Compuesto A en los pacientes aumenta con el aumento de concentraciones de sevoflurano y la duración de la anestesia. En un estudio clínico en el que pacientes recibieron sevoflurano bajo un flujo reducido durante 2 horas a velocidades de flujo de 1 litro/minuto, se midieron los niveles del Compuesto A con el intento de determinar la relación entre las horas CAM y los niveles del Compuesto A producidos. En la Figura 2a se muestra la relación entre los niveles del Compuesto A y sevoflurano.



Se ha demostrado que el Compuesto A es neurotóxico en ratas después de exposiciones cuya duración ha variado de una a tres horas. No se observaron cambios histopatológicos en concentraciones de hasta 270 ppm durante una hora. Se ha reportado necrosis monocelular esporádica de las células tubulares proximales en las ratas a una concentración de 114 ppm después de una exposición de 3 horas al Compuesto A. La CL₅₀ reportada a 1 hora fue de 1050-1090 ppm (machos-hembras) y a las 3 horas fue de 350-490 ppm (machos-hembras).

Se realizó un experimento para comparar sevoflurano más 75 ó 100 ppm del Compuesto A con un control activo para evaluar la nefrotoxicidad potencial del Compuesto A en primates no humanos. Una exposición única de 8 horas de duración de sevoflurano en presencia del Compuesto A produjo degeneración tubular renal monocelular y necrosis monocelular en monos cinomolgos. Estos cambios son consonantes con el aumento de las proteínas urinarias, la concentración de glucosa y la actividad enzimática observados en los días uno y tres en la evaluación de patología clínica. Esta nefrotoxicidad producida por el Compuesto A es dependiente de la dosis y la duración de la exposición.

A un flujo de gas fresco de 1 L/min en pacientes adultos, las concentraciones máximas medias del Compuesto A en el circuito de anestesia en los entornos clínicos son aproximadamente 20 ppm (0,002%) con cal sodada y 30 ppm (0,003%) con Baralyme; las concentraciones máximas medias con cal sodada en los pacientes pediátricos fueron alrededor de la mitad de las observadas en los adultos. La concentración más alta observada en un solo paciente con Baralyme fue 61 ppm (0,0061%) y 32 ppm (0,0032%), con cal sodada. No se conocen los niveles del Compuesto A a los cuales ocurre toxicidad en el ser humano.

Farmacocinética

CAPTACIÓN Y DISTRIBUCIÓN

Solubilidad

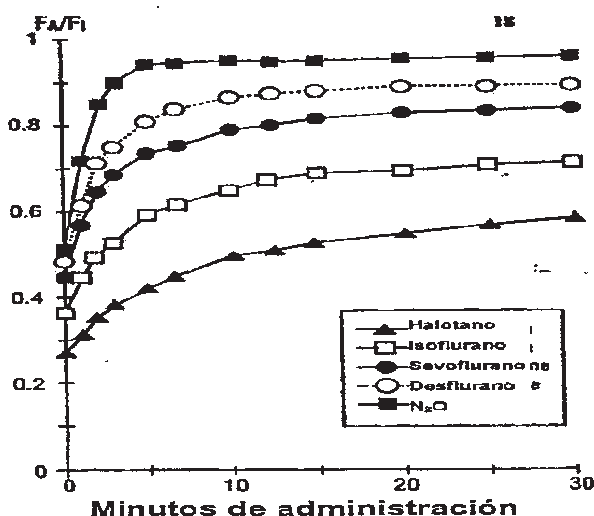
Debido a la baja solubilidad de sevoflurano en la sangre (coeficiente de partición de sangre/ gas a 37°C = 0,63 - 0,69), se necesita la disolución de una cantidad mínima de sevoflurano en la sangre antes de que la presión parcial alveolar esté equilibrada con la presión parcial arterial. En consecuencia, ocurre un régimen de aumento rápido en la concentración alveolar (respiratoria terminal) (F_A) hacia la concentración inhalada (F_I) durante la inducción.

Inducción de la anestesia

En un estudio en el cual siete hombres voluntarios sanos recibieron N_2O 70% / O_2 30% durante 30 minutos, seguido por sevoflurano al 1,0% e isoflurano al 0,6% durante otros 30 minutos, el coeficiente F_A/F_I fue superior para sevoflurano que para isoflurano en todos los intervalos. El tiempo para que la concentración en los alvéolos alcanzara el 50% de la concentración inhalada fue de 4-8 minutos para isoflurano y aproximadamente 1 minuto para sevoflurano.

Los datos F_A/F_I de este estudio se compararon con los datos F_A/F_I de otros agentes anestésicos halogenados de otro estudio. Después de normalizarse todos los datos con isoflurano, se demostró que la captación y distribución de sevoflurano fueron más rápidas que isoflurano y halotano, pero más lentas que desflurano. Los resultados se muestran en la Figura 3.

Figura 3: Coeficiente de concentración de anestésico en el gas alveolar al gas inspirado.

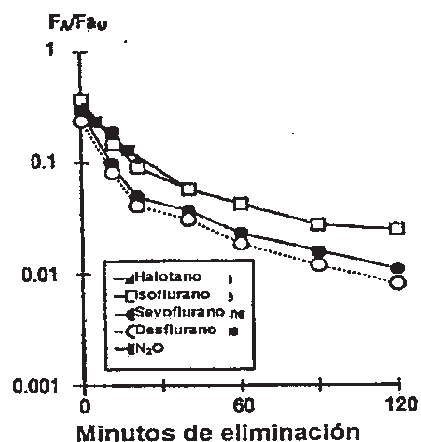


FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

Recuperación de la anestesia

La baja solubilidad de sevoflurano facilita su eliminación rápida a través de los pulmones. El régimen de eliminación se cuantifica como el régimen de cambio en la concentración alveolar (respiratoria terminal) después de la terminación de la anestesia (F_A) en relación con la última concentración alveolar (F_{A_0}) medida inmediatamente antes de discontinuar la administración del anestésico. En el estudio con voluntarios sanos arriba descrito, el régimen de eliminación de sevoflurano fue similar en comparación con la de desflurano, pero más rápida en comparación con la de halotano o isoflurano. Estos resultados se muestran en la Figura 4.

Figura 4: Concentración de anestésico en el gas alveolar después de la terminación del anestésico



Yasuda N, Lockhart S, Eger EI II y colab: Comparison of kinetics of sevoflurane and Isoflurane in humans [Comparación de la cinética de sevoflurano e isoflurano en el ser humano]. *Anesth Analg* 72:316, 1991.

Adhesión a proteínas

No se han investigado los efectos de sevoflurano en el desplazamiento de fármacos de las proteínas séricas y tisulares. Se ha demostrado que otros anestésicos volátiles fluorados desplazan los fármacos de las proteínas séricas y tisulares *in vitro*. No se conoce el significado clínico de esto. En estudios clínicos, se ha demostrado que no ocurren efectos indebidos al administrarse sevoflurano a pacientes que toman fármacos altamente adhesivos y que tienen un volumen de distribución pequeño (p. ej, fenitoína).

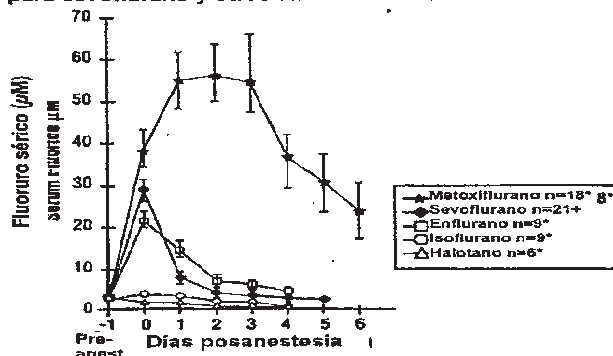
Metabolismo

Sevoflurano es metabolizado por el citocromo P450 2E1, a hexafluoroisopropanol (HFIP) con la liberación de fluoruro inorgánico y CO₂. Una vez formado, HFIP se conjuga rápidamente con el ácido glucurónico y se elimina como metabolito urinario. No se han identificado otros caminos metabólicos de sevoflurano. Los estudios de metabolismo *in vivo* sugieren que aproximadamente el 5% de la dosis de sevoflurano puede metabolizarse.

El citocromo P450 2E1 es la isoforma principal identificada para el metabolismo de sevoflurano y puede ser inducido por exposición crónica a isoniazida y etanol. Esto es similar al metabolismo de isoflurano y enflurano y es distinto del de metoxiflurano, que se metaboliza a través de una variedad de isoformas del citocromo P450. El metabolismo de sevoflurano no es inducible por barbitúricos. Según se muestra en la Figura 5, las concentraciones de fluoruro inorgánico llegan a su punto máximo dentro de 2 horas después del final de la anestesia con sevoflurano y regresan a las concentraciones basales dentro de las 48 horas después de la anestesia en la mayoría de los casos (67%). La eliminación pulmonar rápida y extensa de sevoflurano minimiza la cantidad de anestesia disponible para metabolismo.

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

Figura 5: Concentraciones séricas de fluoruro inorgánico para sevoflurano y otros anestésicos volátiles



Cousins M.J., Greenstein L.R., Hirt B.A., y colab: Metabolism and renal effects of enflurane in man [Metabolismo y efectos renales de enflurano en el hombre]. *Anesthesiology* 44:44; 1976* y Sevo-93-044*.

Leyenda:

Preanest = Pree anestesia

Eliminación

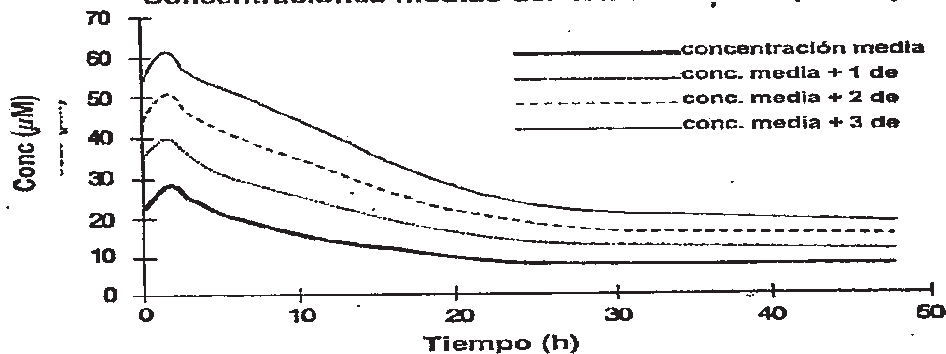
Hasta el 3,5% de la dosis de sevoflurano aparece en la orina como fluoruro inorgánico. Los estudios con fluoruro indican que hasta el 50% de la depuración de fluoruro ocurre por vía no renal (a través de la captación del fluoruro en el hueso).

FARMACOCINÉTICA DEL ION DE FLUORURO

Las concentraciones del ion de fluoruro son influenciadas por la duración de la anestesia, la concentración de sevoflurano administrada y la composición de la mezcla de gas anestésico. En estudios donde se mantuvo la anestesia exclusivamente con sevoflurano durante períodos entre 1 y 6 horas, las concentraciones máximas de fluoruro fluctuaron entre 12 µM y 90 µM. Según se muestra en la Figura 6, las concentraciones máximas ocurren dentro de las 2 horas después del final de la anestesia y son menos de 25 µM (475 ng/mL) para la mayoría de la población después de 10 horas. La vida media queda dentro de la gama de 15 a 23 horas.

Se ha informado que después de la administración de metoxiflurano, las concentraciones séricas de fluoruro inorgánico > 50 µM estuvieron correlacionadas con el desarrollo de insuficiencia renal poliúrica resistente a vasopresinas.. En ensayos clínicos con sevoflurano no se recibieron informes de toxicidad asociada con concentraciones elevadas del ion de fluoruro.

Figura 6: Concentraciones del ion de fluoruro después de la administración de sevoflurano (CAM media = 1,27, duración media = 2,06 h) Concentraciones medias del ion de fluoruro (n = 48)



FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

Concentraciones de fluoruro después de exposición repetida y en poblaciones especiales

Las concentraciones de fluoruro se han medido después de la exposición única, prolongada y repetida a sevoflurano en poblaciones quirúrgicas normales y especiales, determinándose los parámetros farmacocinéticos.

En comparación con sujetos sanos, la vida media del ion de fluoruro fue prolongada en los pacientes con insuficiencia renal, pero no en las personas ancianas. Un estudio en 8 pacientes con insuficiencia hepática sugiere una ligera prolongación de la vida media. El promedio de la vida media en los pacientes con insuficiencia renal dio un promedio de alrededor de 33 horas (rango de 21-61 horas), en comparación con una media de aproximadamente 21 horas (rango de 10-48 horas) en los sujetos sanos normales. El promedio de la vida media en las personas ancianas (mayores de 65 años de edad) fue de alrededor de 24 horas (rango de 18-72 horas). El promedio de la vida media en las personas con insuficiencia hepática fue de 23 horas (rango de 16-47 horas). Abajo se muestran los valores máximos medios de fluoruro ($C_{m\acute{a}x}$) determinados en estudios individuales de poblaciones especiales.

Cuadro 1: Estimaciones del ion de fluoruro en poblaciones especiales después de la administración de sevoflurano

	n	Edad (años)	Duración (h)	Dosis (CAM-h)	$C_{m\acute{a}x}(\mu M)$
PACIENTES PEDIÁTRICOS					
<i>Anestésico</i>					
Sevoflurano - O ₂	76	0-11	0,8	1,1	12,6
Sevoflurano - O ₂	40	1-11	2,2	3,0	16,0
Sevoflurano /N ₂ O	25	5-13	1,9	2,4	21,3
Sevoflurano/ N ₂ O	42	0-18	2,4	2,2	18,4
Sevoflurano/ N ₂ O	40	1-11	2,0	2,6	15,5
ANCIANOS	33	65-93	2,6	1,4	25,6
RENAL	21	29-83	2,5	1,0	26,1
HEPÁTICO	8	42-79	3,6	2,2	30,6
OBESO	35	24-73	3,0	1,7	38,0

n = número de paciente estudiados.

Farmacodinámica

Los cambios en la profundidad de la anestesia con sevoflurano siguen rápidamente los cambios en la concentración inhalada.

En el programa clínico de sevoflurano, se evaluaron las siguientes variables de recuperación:

1. Tiempo hasta los acontecimientos, medido desde el final de la administración del fármaco estudiado

- Tiempo hasta la extracción del tubo endotraqueal (hora de extubación)
- Tiempo requerido para que el paciente abriera los ojos en respuesta a instrucciones verbales (tiempo de emergencia)
- Tiempo para responder a instrucciones sencillas (p. ej. apriete mi mano) o demostrar movimiento intencional (tiempo de respuesta a instrucciones, tiempo de orientación)

2. La recuperación de la función cognitiva y coordinación motora se evaluó basándose en:

- Pruebas de desempeño psicomotores (Prueba de Sustitución de Símbolo Digital [sigla en inglés, DSST], Prueba de Puntos Treiger)
- Los resultados de mediciones subjetivas (escala analógica visual (sigla en inglés, VAS) y objetivas (escala objetiva de dolor-molestia)
- Tiempo hasta la administración del primer medicamento analgésico posanestesia
- Evaluaciones del estado del paciente posanestesia

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

3. Otros tiempos de recuperación fueron:
 - Tiempo hasta lograr un Puntaje Aldrete de ≥ 8
 - Tiempo necesario para que el paciente fuera dado de alta de la zona de recuperación, según los criterios estándar en el centro
 - Tiempo hasta que el paciente fuera elegible para el alta del hospital
 - Tiempo hasta que el paciente pueda sentarse o pararse sin mareos

Abajo se presenta un resumen de algunas de estas variables:

Cuadro 2: Variables de inducción y recuperación para pacientes pediátricos evaluables en dos estudios comparativos: sevoflurano vs. Halotano

Tiempo hasta punto terminal: (min)	Sevoflurano, media $\pm$ MEE	Halotano, media $\pm$ MEE
Inducción	2,0 $\pm$ 0,2 (n=294)	2,7 $\pm$ 0,2 (n=252)
Emergencia	11,3 $\pm$ 0,7 (n=293)	15,8 $\pm$ 0,8 (n=252)
Respuesta a instrucciones	13,7 $\pm$ 1,0 (n=271)	19,3 $\pm$ 1,1 (n=230)
Primer analgésico	52,2 $\pm$ 8,5 (n=216)	67,6 $\pm$ 10,6 (n=150)
Elegible para alta de recuperación	76,5 $\pm$ 2,0 (n=292)	81,1 $\pm$ 1,9 (n=246)

n = número de pacientes con registro de acontecimientos.

Cuadro 3: Variables de recuperación para pacientes adultos evaluables en dos estudios comparativos: sevoflurano vs. Isoflurano

Tiempo hasta punto terminal: (min)	Sevoflurano, media $\pm$ MEE	Isoflurano, media $\pm$ MEE
Emergencia	7,7 $\pm$ 0,3 (n=395)	9,1 $\pm$ 0,3 (n=348)
Respuesta a instrucciones	8,1 $\pm$ 0,3 (n=395)	9,7 $\pm$ 0,3 (n=345)
Primer analgésico	42,7 $\pm$ 3,0 (n=269)	52,9 $\pm$ 4,2 (n=228)
Elegible para alta de recuperación	87,6 $\pm$ 5,3 (n=244)	79,1 $\pm$ 5,2 (n=252)

n = número de pacientes con registro de acontecimientos.

Cuadro 4: Meta-análisis para variables de inducción y emergencia para pacientes adultos evaluables en estudios comparativos: sevoflurano vs. propofol

Parámetro	N° de estudios	Sevoflurano, media $\pm$ MEE	Propofol, media $\pm$ MEE
Exposición media a anestesia de mantenimiento	3	1,0 CAM-hr. $\pm$ 0,8 (n=259)	7,2 mg/kg/hr $\pm$ 2,6 (n=258)
Tiempo hasta inducción: (min)	1	3,1 $\pm$ 0,18* (n=93)	2,2 $\pm$ 0,18** (n=93)
Tiempo hasta emergencia: (min)	3	8,6 $\pm$ 0,57 (n=255)	11,0 $\pm$ 0,57 (n=260)
Tiempo para responder a instrucciones: (min)	3	9,9 $\pm$ 0,60 (n=257)	12,1 $\pm$ 0,60 (n=260)
Tiempo hasta primer analgésico: (min)	3	43,8 $\pm$ 3,79 (n=177)	57,9 $\pm$ 3,68 (n=179)
Tiempo hasta elegibilidad para alta de recuperación: (min)	3	116,0 $\pm$ 4,15 (n=257)	115,6 $\pm$ 3,98 (n=261)

* Inducción con propofol de un grupo de sevoflurano = media de 178,8 mg $\pm$ 72,5 DE (n=165)

** Inducción con propofol de todos los grupos de propofol = media de 170,2 mg $\pm$ 60,6 DE (n=245)

n = número de pacientes con acontecimientos registrados.

EFFECTOS CARDIOVASCULARES

Sevoflurano se estudió en 14 voluntarios sanos (18-35 años de edad) para comparar sevoflurano-O₂ (Sevo/O₂) con sevoflurano-N₂O/O₂ (Sevo/N₂O/O₂) durante 7 horas de anestesia. En las Figuras 7 a 10 se muestran los parámetros hemodinámicos medidos durante la ventilación controlada:

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

Figura 7: Frecuencia cardíaca

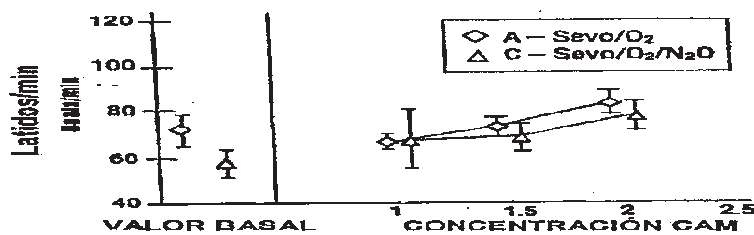


Figura 8: Presión arterial media

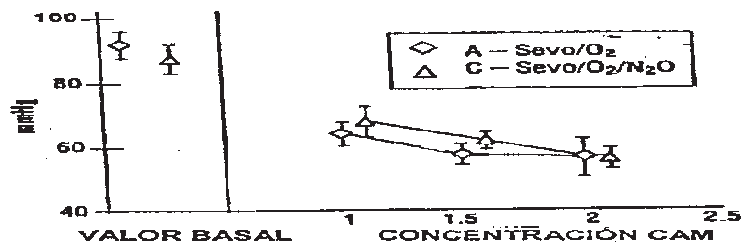


Figura 9: Resistencia vascular sistémica

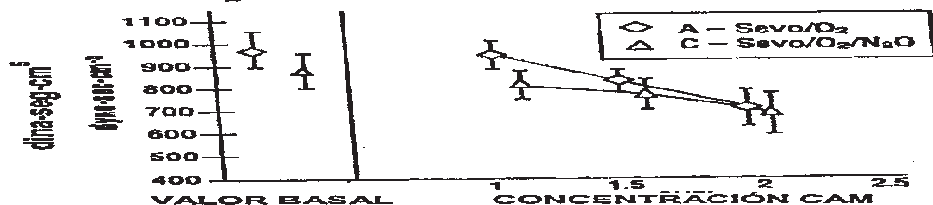
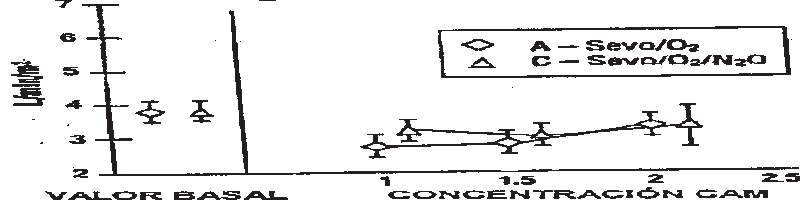


Figura 10: Índice cardíaco



Sevoflurano es un depresor cardíaco relacionado con la dosis. Sevoflurano no produce aumentos en la frecuencia cardíaca a dosis inferiores a 2 CAM.

Un estudio que investigó el efecto arritmogénico de Sevoflurano inducido por epinefrina en comparación con isoflurano en pacientes adultos sometidos a hipofisectomía transfenoidal demostró que la dosis umbral de epinefrina (es decir, la dosis a la cual se observó la primera señal de arritmia) que produce múltiples arritmias ventriculares fue de 5 mcg/kg con Sevoflurano e isoflurano. En consecuencia, la interacción de Sevoflurano con epinefrina parece ser equivalente a la observada con isoflurano.

Ensayos clínicos

Sevoflurano fue administrado a un total de 3.185 pacientes antes de la presentación de la Solicitud de Fármaco Nuevo para Sevoflurano. A continuación se presenta un resumen de los tipos de pacientes.

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

Cuadro 5: Pacientes que recibieron Sevoflurano en ensayos clínicos

Tipo de pacientes	Número	estudiado
ADULTOS	2223	
Parto por cesárea		29
Cardiovasculares y pacientes a riesgo de isquemia miocárdica		246
Neuroquirúrgicos		22
Insuficiencia hepática		8
Insuficiencia renal		35
PEDIÁTRICOS	962	

A continuación se describe la experiencia clínica con estos pacientes.

ANESTESIA EN ADULTOS

La eficacia de Sevoflurano en comparación con isoflurano, enflurano y propolol rué investigada entre 3591 pacientes adultos en 3 estudios de pacientes ambulatorios y 25 estudios de pacientes hospitalizados. Se determinó que sevoflurano es comparable a isoflurano, enflurano y propolol para el mantenimiento de la anestesia en los pacientes adultos. Los pacientes que recibieron sevoflurano exhibieron tiempos más cortos (estadísticamente significativos) en ciertos acontecimientos de recuperación (extubación, respuesta a instrucciones y orientación) que los pacientes que recibieron isoflurano o propolol.

Inducción con máscara

Sevoflurano tiene un olor no acre y no ocasiona irritabilidad respiratoria. Sevoflurano es apropiado para la inducción con máscara en adultos. En 196 pacientes, la inducción con máscara fue fácil y rápida, con complicaciones que ocurrieron a las siguientes frecuencias: tos, 6%, retención del aliento 6%, agitación 5%, laringoespasma, 5%.

Cirugía ambulatoria

Sevoflurano se comparó con isoflurano y propolol para el mantenimiento de la anestesia suplementada con N₂O en dos estudios que involucraron 786 pacientes adultos (18-84 años de edad), Clase ASA I, II o III. Se observaron tiempos más cortos hasta la emergencia y respuesta a instrucciones (estadísticamente significativos) con sevoflurano en comparación con isoflurano y propolol.

Cuadro 6: Parámetros de recuperación en dos estudios de cirugía de paciente ambulatorio:

Promedio Cuadrático Mínimo ± MEE

	Sevoflurano /N ₂ O	Isoflurano /N ₂ O	Sevoflurano / N ₂ O	Propolol / N ₂ O
Exposición promedia a anestesia de mantenimiento ± DE	0,64 ± 0,03 CAM-hr. (n=245)	0,66 ± 0,03 CAM-hr (n=249)	0,8 ± 0,5 CAM-hr (n=166)	7,3 ± 2,3 mg/kg/hr. (n=166)
Tiempo hasta emergencia: (min)	8,2 ± 0,4 (n=246)	9,3 ± 0,3 (n=251)	8,3 ± 0,7 (n=137)	10,4 ± 0,7 (n=142)
Tiempo hasta responder a instrucciones: (min)	8,5 ± 0,4 (n=246)	9,8 ± 0,4 (n=248)	9,1 ± 0,7 (n=139)	11,5 ± 0,7 (n=143)
Tiempo hasta primer analgésico: (min)	45,9 ± 4,7 (n= 160)	59,1 ± 6,0 (n=252)	46,1 ± 5,4 (n=83)	60,0 ± 4,7 (n=88)
Tiempo hasta elegibilidad para alta de área de recuperación: (min)	87,6 ± 5,3 (n=244)	79,1 ± 5,2 (n=252)	103,1 ± 3,8 (n= 139)	105,1 ± 3,7 (n=143)

n = número de pacientes con registro de acontecimientos de recuperación.

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

Cirugía de paciente hospitalizado

Sevoflurano fue comparada con isoflurano y propolol en el mantenimiento de la anestesia suplementada con N₂O, en dos estudios multicéntricos envolviendo 741 pacientes adultos Clase ASA I, II o III (18-92 años de edad). Se observaron tiempos más cortos hasta la emergencia, respuesta a instrucciones y primer analgésico posanestesia (estadísticamente significativa) con sevoflurano en comparación con isoflurano y propolol.

Cuadro 7: Parámetros de recuperación en dos estudios de cirugía de paciente ambulatorio:

	Promedio Cuadrático Mínimo ± MEE			
	Sevoflurano /N ₂ O	Isoflurano /N ₂ O	Sevoflurano /N ₂ O	Propolol /N ₂ O
Exposición promedio a anestesia de	1,27 CAM-hr ± 0,05 (n=271)	1,58 CAM-hr ± 0,06 (n=282)	1,43 CAM-hr ± 0,94 (n=93)	7,0 mg/kg/hr ± 2,9 (n=92)
Tiempo hasta emergencia: (min)	11,0 ± 0,6 (n=270)	16,4 ± 0,6 (n=281)	8,8 ± 1,2 (n=92)	13,2 ± 1,2 (n=92)
Tiempo hasta responder a instrucciones: (min)	12,8 ± 0,7 (n=270)	18,4 ± 0,7 (n=281)	11,0 ± 1,20 (n=92)	14,4 ± 1,21 (n=91)
Tiempo hasta primer analgésico: (min)	46,1 ± 3,0 (n=233)	55,4 ± 3,2 (n=242)	37,8 ± 3,3 (n=82)	49,2 ± 3,3 (n=79)
Tiempo hasta elegibilidad para alta de área de recuperación: (min)	139,2 ± 15,6 (n=268)	165,9 ± 16,3 (n=282)	148,4 ± 8,9 (n=92)	141,4 ± 8,9 (n=92)

n = número de pacientes con registro de acontecimientos de recuperación.

ANESTESIA PEDIÁTRICA

La concentración de sevoflurano requerida para el mantenimiento de la anestesia general es dependiente de la edad (ver **POSOLÓGIA Y ADMINISTRACIÓN**). Se usó sevoflurano o halotano para anestesiarse a 1.620 pacientes pediátricos de 1 día de nacido a 18 años de edad, y con estado físico ASA I o II (948 con sevoflurano, 672 con halotano). En un estudio entre 90 infantes y niños, no se observaron disminuciones clínicamente significativas en la frecuencia cardíaca después de la administración de sevoflurano a CAM 1 en comparación con los valores al despertar. La presión arterial sistólica registró una disminución del 15 al 20% después de la administración de sevoflurano a CAM 1 en comparación con los valores al despertar; no obstante, no ocurrió hipotensión clínicamente significativa que exigiera intervención inmediata. En los estudios comparativos, las incidencias globales de bradicardia [(más de 20 latidos/min por debajo del nivel normal (80 latidos/min)] fueron del 3% para sevoflurano y del 7% para halotano. Los pacientes que recibieron sevoflurano registraron tiempos de emergencia ligeramente más rápidos (12 contra 19 minutos), y una incidencia más alta de agitación posanestesia (14% vs. 10%).

La información relacionada con el uso de sevoflurano en los pacientes pediátricos sometidos a la reparación o paliación electiva de una enfermedad cardíaca congénita está aprobada para el sevoflurano de Abbott Laboratories. No obstante, debido a sus derechos de mercado exclusivos, este producto farmacológico no está rotulado con la información de este estudio clínico.

Inducción con máscara

Sevoflurano tiene un olor no acre y es apropiado para la inducción con máscara en los pacientes pediátricos. A continuación se muestra la incidencia de acontecimientos de inducción en estudios pediátricos controlados en los cuales se realizó la inducción con máscara (ver **REACCIONES ADVERSAS**: Posible / probablemente con relación causal).

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

Cuadro 8: Incidencia de acontecimientos de inducción pediátricos

	Sevoflurano (n=836)	Halotano (n=660)
Agitación	14%	11%
Tos	6%	10%
Retención del aliento	5%	6%
Secreciones	3%	3%
Laringoespasma	2%	2%
Broncoespasmo	<1%	0%

n = número de pacientes.

Cirugía ambulatoria

Sevoflurano (n=518) se comparó con halotano (n=382) para el mantenimiento de la anestesia en pacientes ambulatorios pediátricos. Todos los pacientes recibieron N₂O y muchos recibieron fentanil, midazolam, bupivacaína o lidocaína. El tiempo hasta la elegibilidad para el alta de las unidades de atención postanestesia fue similar entre los agentes (ver **FARMACOLOGÍA CLÍNICA y REACCIONES ADVERSAS**)

CIRUGÍA CARDIOVASCULAR

Cirugía de injerto de by-pass de arteria coronaria (sigla en inglés. CABG)

En un estudio multicéntrico entre 273 pacientes sometidos a cirugía CABG, Sevoflurano se comparó con isoflurano como coadyuvante de los opioides. La anestesia se indujo con midazolam (0,1-0,3 mg/kg); vecuronio (0,1-0,2 mg/kg y fentanil (5-15 mcg/kg). Tanto isoflurano como sevoflurano se administraron a la pérdida del conocimiento, a dosis de CAM 1,0 tituladas hasta el comienzo del injerto de by-pass cardiopulmonar, hasta un máximo de CAM 2,0. La dosis total de fentanil no excedió 25 mcg/kg. La dosis CAM media fue de 0,49 para sevoflurano y de 0,53 para isoflurano. No se observaron diferencias significativas de hemodinámica, uso de fármacos cardioactivos o incidencia de isquemia entre los dos grupos. Los desenlaces también fueron equivalentes. En este estudio multicéntrico pequeño, sevoflurano parece ser tan eficaz y tan inocuo como isoflurano para suplementar la anestesia con opioides durante el injerto de by-pass coronario.

Cirugía no cardíaca en pacientes a riesgo de isquemia miocárdica

En un estudio multicéntrico entre 214 pacientes de 40 a 87 años de edad, con riesgo leve a moderado de isquemia miocárdica sometidos a cirugía no cardíaca electiva, sevoflurano-N₂O se comparó con isoflurano-N₂O para el mantenimiento de la anestesia. El cuarenta y seis por ciento (46%) de las operaciones fueron de naturaleza cardiovascular, con el resto divididas igualmente entre gastrointestinales y músculo-esqueléticas, y números pequeños de otros procedimientos quirúrgicos. La duración media de la cirugía fue de menos de 2 horas. Por lo general, la anestesia fue inducida con tiopental (2-5 mg/kg) y fentanil (1-5 mcg/kg). También se administró vecuronio (0,1-0,2 mg/kg) para facilitar la intubación, relajamiento muscular, o inmovilidad durante la cirugía. La dosis CAM media fue de 0,49 para los dos agentes anestésicos. No se observó diferencia significativa entre los regímenes anestésicos con respecto a hemodinámica intraoperativa, uso de fármacos cardioactivos, o incidentes isquémicos, aunque sólo 83 pacientes en el grupo de sevoflurano y 85 pacientes en el grupo de isoflurano fueron monitorizados exitosamente para isquemia. El resultado también fue equivalente en términos de acontecimientos adversos, muerte e infarto de miocardio posquirúrgico. Dentro de los límites de este estudio multicéntrico pequeño en pacientes con riesgo leve a moderado de isquemia miocárdica, sevoflurano fue de equivalencia satisfactoria a isoflurano para proporcionar anestesia inhalatoria complementaria a fármacos intravenosos.

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

OPERACIÓN CESÁREA

Sevoflurano (n=29) se comparó con isoflurano (n=27) en pacientes de Clase ASA I o II para el mantenimiento de la anestesia durante la operación cesárea. Se registraron las evaluaciones de los neonatos y los acontecimientos de recuperación. Con los dos agentes anestésicos, las puntuaciones Apgar dieron un promedio de 8 y 9 a 1 y 5 minutos, respectivamente.

El uso de sevoflurano como parte de la anestesia general para la operación cesárea electiva no ocasionó efectos adversos en la madre ni en el neonato. Sevoflurano e isoflurano exhibieron características de recuperación equivalentes. No se observó diferencia entre sevoflurano e isoflurano con respecto al efecto en el neonato, según la evaluación de la Puntuación Apgar y la Puntuación de Capacidad Neurológica y Adaptiva (promedio = 29,5). No se ha evaluado la inocuidad de sevoflurano durante el trabajo de parto y parto vaginal.

NEUROCIRUGÍA

Tres estudios compararon sevoflurano e isoflurano en el mantenimiento de la anestesia durante procedimientos neuroquirúrgicos. En un estudio con 20 pacientes, no se observó ninguna diferencia entre sevoflurano e isoflurano con respecto a la recuperación de la anestesia. En 2 estudios, un total de 22 pacientes con monitores de presión intracraneal (PIC) recibieron sevoflurano o isoflurano. No se observó diferencia entre sevoflurano e isoflurano con respecto a la respuesta PIC a la inhalación de 0,5, 1,0 y 1,5 concentraciones CAM inhaladas del agente volátil durante la anestesia con N₂O-O₂-fentanil. Durante la hiperventilación progresiva de PaCO₂ =40 a PaCO₂ =30, la respuesta PIC a la hipocarbica se conservó con sevoflurano a 0,5 y 1,0 concentraciones CAM. En los pacientes a riesgo de elevaciones de PIC, sevoflurano debe administrarse con cautela junto con maniobras de reducción de PIC, tales como hiperventilación.

INSUFICIENCIA HEPÁTICA

En un estudio multicéntrico (2 centros) se estudió la inocuidad de sevoflurano e isoflurano en 16 pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada, utilizando la prueba de lidocaína MEGX para la evaluación de la función hepatocelular. Todos los pacientes recibieron propofol intravenoso (1-3 mg/kg) o tiopental (2-7 mg/kg) para la inducción y succinilcolina, vecuronio o atracurio para la intubación. Sevoflurano o isoflurano se administró en O₂ al 100% o N₂O/O₂ hasta 70%. Ninguno de los fármacos tuvo un efecto adverso en la función hepática. Ninguna concentración sérica de fluoruro inorgánico excedió los 45 µM/L, pero los pacientes que recibieron sevoflurano exhibieron una disposición terminal más prolongada del fluoruro, según lo evidenciado por una vida media más prolongada del fluoruro inorgánico que en aquellos pacientes con función hepática normal (23 horas contra 10-48 horas).

INSUFICIENCIA RENAL

Sevoflurano se evaluó en pacientes con insuficiencia renal con valores basales de creatinina sérica de > 1,5 mg/dL. Catorce pacientes que recibieron sevoflurano fueron comparados con 12 pacientes que recibieron isoflurano. En otro estudio, 21 pacientes que recibieron sevoflurano fueron comparados con 20 pacientes que recibieron enflurano. Las concentraciones de creatinina aumentaron en 7% de los pacientes que recibieron sevoflurano, 8% de los pacientes que recibieron isoflurano y 10% de los pacientes que recibieron enflurano. Debido al reducido número de pacientes con insuficiencia renal (creatinina sérica basal en exceso de 1,5 mg/dL) estudiados, todavía no se ha establecido plenamente la inocuidad de la administración de sevoflurano en este grupo. Por lo tanto, sevoflurano debe usarse con cautela en los pacientes con insuficiencia renal (ver **ADVERTENCIAS**).

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

INDICACIONES Y USO

Sevoflurano está indicado para la inducción y el mantenimiento de la anestesia general en pacientes adultos y pediátricos para cirugía de pacientes hospitalizados y ambulatorios.

Sevoflurano sólo debe ser administrado por personas con experiencia en la administración de anestesia general. Debe contarse con los medios necesarios inmediatamente disponibles para el mantenimiento de las vías respiratorias, ventilación artificial, enriquecimiento de oxígeno y resucitación cardiovascular del paciente. Debido a que el nivel de anestesia puede alterarse rápidamente, sólo deben usarse vaporizadores que produzcan concentraciones previsibles de sevoflurano.

CONTRAINDICACIONES

Sevoflurano puede ocasionar hipertermia maligna; no debe usarse en pacientes con antecedentes conocidos de sensibilidad a sevoflurano u otros agentes halogenados ni en pacientes con susceptibilidad conocida o sospechada a hipertermia maligna.

ADVERTENCIAS

Si bien los datos de estudios clínicos controlados a regímenes de flujo bajos son limitados, los hallazgos tomados de estudios con pacientes y animales sugieren que existe el potencial de lesión renal que se supone es ocasionada por el Compuesto A. Los estudios en animales y el ser humano demuestran que sevoflurano administrado durante más de 2 horas-CAM y a regímenes de flujo de gas fresco de < 2 L/min puede estar asociado con proteinuria y glicosuria.

Si bien no se ha establecido un nivel de exposición al Compuesto A al cual podría esperarse que ocurra nefrotoxicidad clínica, es prudente considerar todos los factores que conducen a la exposición al Compuesto A en el ser humano, en especial la duración de la exposición, el régimen de flujo de gas fresco y la concentración de sevoflurano. Durante la anestesia con sevoflurano, el clínico debe ajustar la concentración inhalada y el régimen de flujo de gas fresco para minimizar la exposición al Compuesto A. Para minimizar la exposición al Compuesto A, la exposición a sevoflurano no debe exceder 2 horas*CAM a regímenes de flujo de 1 a < 2 L/min. No se recomiendan regímenes de flujo de gas fresco < 1 L/min.

Debido a que la experiencia clínica en la administración de sevoflurano a pacientes con insuficiencia renal (creatinina $> 1,5$ mg/dl) está limitada, no se ha establecido su inocuidad en estos pacientes.

Sevoflurano puede estar asociado con glicosuria y proteinuria al usarse durante procedimientos prolongados a regímenes de flujo lentos. Se evaluó la inocuidad de sevoflurano de flujo bajo en la función renal en pacientes con función renal prequirúrgica normal. Un estudio comparó sevoflurano (N=98) con un control activo (N=90) administrado durante > 2 horas a un régimen de flujo de gas fresco de < 1 litro/minuto. De acuerdo con los criterios definidos del estudio (Hou y colab.), un paciente en el grupo de sevoflurano desarrolló elevaciones de creatinina, además de glicosuria y proteinuria. Este paciente recibió sevoflurano a regímenes de flujo de gas fresco de < 800 mL/minuto. Usando estos criterios, ningún paciente en el grupo del control activo desarrolló elevaciones de la creatinina sérica emergentes del tratamiento.

Hipertermia maligna

En las personas susceptibles, los agentes anestésicos de inhalación potentes, incluso sevoflurano, podrán provocar un estado hipermetabólico muscular esquelético, que conduce a un elevado débito de oxígeno y el síndrome clínico conocido como hipertermia maligna. En estudios clínicos, se informó un caso de hipertermia maligna. En los cerdos genéticamente

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

susceptibles, sevoflurano indujo hipertermia maligna. El síndrome clínico se caracteriza por hipercapnia, y podrá incluir rigidez muscular, taquicardia, taquipnea, cianosis, arritmias y/o presión arterial inestable. Algunos de estos signos no específicos pueden aparecer durante la anestesia leve, hipoxia aguda, hipercapnia e hipovolemia.

El tratamiento de la hipertermia maligna incluye la discontinuación de los agentes que la provocaron, administración de dantroleno sódico intravenoso y aplicación de terapia de apoyo (consultar la información de prescripción de dantroleno sódico intravenoso para información adicional sobre el manejo del paciente). Puede aparecer insuficiencia renal más tarde, y el flujo de orina debe vigilarse y sostenerse, de ser posible.

Sevoflurano puede presentar un mayor riesgo en pacientes con sensibilidad conocida a los agentes anestésicos halogenados volátiles.

PRECAUCIONES

Durante el mantenimiento de la anestesia, el aumento en la concentración de sevoflurano produce disminuciones de la presión arterial dependientes de la dosis. Debido a la insolubilidad del sevoflurano en la sangre, estos cambios hemodinámicos pueden ocurrir más rápidamente que con otros agentes anestésicos volátiles. Las disminuciones excesivas de la presión arterial o depresión respiratoria pueden estar relacionadas con la profundidad de la anestesia y pueden corregirse con la disminución de la concentración inhalada de sevoflurano.

Se han reportado pocos casos de convulsiones en asociación con el uso de sevoflurano (ver **PRECAUCIONES, Uso Pediátrico y REACCIONES ADVERSAS**).

La recuperación de la anestesia general debe evaluarse cuidadosamente antes de que se dé de alta al paciente de la unidad de cuidados posanestesia.

Interacciones farmacológicas

En estudios clínicos, no ocurrieron reacciones adversas significativas con otros fármacos usados comúnmente en el período prequirúrgico, entre ellos: depresores del sistema nervioso central, fármacos autonómicos, relajantes musculoesqueléticos, agentes antiinfecciosos, hormonas y sustitutos sintéticos, derivados sanguíneos y fármacos cardiovasculares.

AGENTES ANESTÉSICOS INTRAVENOSOS:

La administración de sevoflurano es compatible con barbitúricos, propolol y otros agentes anestésicos intravenosos comúnmente usados.

BENZODIAZEPINAS Y OPIOIDES:

Se esperaría que las benzodiazepinas y los opioides disminuyan la CAM de sevoflurano de la misma manera que con otros agentes anestésicos de inhalación. La administración de sevoflurano es compatible con las benzodiazepinas y los opioides usados comúnmente en la práctica quirúrgica.

ÓXIDO NITROSO

Al igual que con otros agentes anestésicos halogenados volátiles, el requisito anestésico para sevoflurano se reduce cuando se administra en combinación con óxido nitroso. Usando N₂O 50%, el requisito posológico CAM equivalente se reduce en aproximadamente un 50% en los adultos y alrededor del 25% en los pacientes pediátricos (ver **POSOLÓGIA Y ADMINISTRACIÓN**).



AGENTES BLOQUEADORES NEUROMUSCULARES:

Tal como es el caso con otros agentes anestésicos volátiles, sevoflurano aumenta la intensidad y la duración del bloqueo neuromuscular inducido por los relajantes musculares no despolarizantes. Al usarse como complemento de la anestesia con allentanil- N₂O, sevoflurano e isoflurano potencian igualmente el bloqueo neuromuscular inducido con pancuronio, vecuronio o atracurio. En consecuencia, durante la anestesia con sevoflurano, los ajustes posológicos para estos relajantes musculares son similares a los requeridos con isoflurano.

La potenciación de los agentes de bloqueo neuromuscular requiere el equilibrio del músculo con la presión parcial entregada de sevoflurano. Las dosis reducidas de agentes de bloqueo neuromuscular durante la inducción de la anestesia pueden conducir a un inicio demorado de las condiciones apropiadas para la intubación endotraqueal o a relajación muscular inadecuada.

Entre los agentes no despolarizantes disponibles, sólo se han estudiado las interacciones de vecuronio, pancuronio y atracurio durante la anestesia con sevoflurano. En ausencia de pautas específicas:

1. Para la intubación endotraqueal, no debe reducirse la dosis de los relajantes musculares no despolarizantes.
2. Durante el mantenimiento de la anestesia, es probable que la dosis requerida de los relajantes musculares no despolarizantes sea reducida en comparación con la usada con la anestesia con NaO/opioide. La administración de dosis complementarias de relajantes musculares debe ser guiada por la respuesta al estímulo nervioso.

No se ha estudiado el efecto de sevoflurano en la duración del bloqueo neuromuscular despolarizante inducido por succinilcolina.

Función hepática

Los resultados de las evaluaciones de los parámetros de laboratorio (p. ej, ALT, AST, fosfatasa alcalina y bilimibina total, etc), así como la incidencia reportada por el investigador de acontecimientos adversos relacionados con la función hepática demuestran que sevoflurano puede administrarse a pacientes con función hepática normal o insuficiencia hepática leve a moderada. No obstante, no se ha investigado su uso en pacientes con disfunción hepática severa.

Se reportaron casos ocasionales de cambios transitorios en las pruebas de función hepática posquirúrgicas con sevoflurano y los agentes de referencia. Se determinó que sevoflurano era comparable a isoflurano con respecto a estos cambios en la función hepática.

Se han informado casos muy poco frecuentes de disfunción hepática o hepatitis postoperatoria leve, moderada y severa con o sin ictericia, de las experiencias de posmercadeo. Debe ejercerse el buen juicio clínico cuando sevoflurano se usa en pacientes con afecciones hepáticas precedentes o que estén bajo tratamiento con fármacos conocidos por ocasionar disfunción hepática (ver **REACCIONES ADVERSAS**).

Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fecundidad

No se han llevado a cabo estudios de carcinogénesis para sevoflurano con el Compuesto A. No se observó ningún efecto mutagénico de sevoflurano en la prueba Ames, prueba de micronúcleo en ratones, ensayo de mutagenicidad de linfoma en ratones, ensayo de cultivo de linfocitos humanos, ensayo de transformación de células mamíferas, ensayo de aducción de ADN P³², y no se indujeron aberraciones cromosómicas en células mamíferas cultivadas.

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

De manera similar, no se observó efecto mutagénico del Compuesto A en la prueba Ames, el ensayo de aberraciones cromosómicas del cobayo chino, y el ensayo de micronúcleo *in vivo* en ratones. No obstante, se observaron respuestas positivas en el ensayo de aberraciones cromosómicas de linfocitos humanos. Estas respuestas sólo se observaron a concentraciones altas y en ausencia de activación metabólica (S-9 humano).

Embarazo de Categoría B: Se han llevado a cabo estudios de reproducción en ratas y conejos a dosis hasta de CAM 1 (concentración alveolar mínima) sin absorbente de CO₂ las cuales no han revelado evidencia de deterioro de la fecundidad ni de daños al feto debido a sevoflurano a CAM 0,3, la dosis no tóxica más alta. No se han llevado a cabo estudios de toxicidad de desarrollo y reproductora con sevoflurano en animales en la presencia de álcalis potentes (es decir, degradación de sevoflurano y producción de Compuesto A). No se cuente con estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Debido a que los estudios reproductores en animales no siempre son indicadores de la respuesta humana, sevoflurano sólo debe usarse durante el embarazo cuando sea claramente necesario.

Trabajo de parto y parto: Sevoflurano se ha usado como componente de la anestesia general para la operación cesárea electiva en 29 mujeres. No se observaron efectos adversos en las madres ni los neonatos. (Ver **FARMACOLOGÍA CLÍNICA, Estudios clínicos**). No se ha demostrado la inocuidad de sevoflurano durante el trabajo de parto y parto.

Madres que amamantan: Es probable que las concentraciones de sevoflurano en la leche materna carezcan de importancia clínica 24 horas después de la anestesia. Debido a la depuración rápida, se prevé que las concentraciones de sevoflurano en la leche materna estén por debajo de las observadas con muchos otros agentes anestésicos volátiles.

Uso geriátrico: la CAM disminuye con la edad. La concentración media de sevoflurano para lograr CAM en una persona de 80 años de edad es aproximadamente el 50% de la requerida para una persona de 20 años de edad.

Uso pediátrico: Se ha establecido la inducción y el mantenimiento de la anestesia general con sevoflurano en ensayos clínicos controlados en pacientes pediátricos de 1 a 18 años de edad (ver **ENSAYOS CLÍNICOS y REACCIONES ADVERSAS**). Sevoflurano tiene un olor no acre y es adecuado para la inducción por máscara en los pacientes pediátricos.

La concentración de sevoflurano requerida para el mantenimiento de la anestesia general es dependiente de la edad. Al usarse en combinación con óxido nitroso, la dosis equivalente CAM de sevoflurano debe reducirse en los pacientes pediátricos. No se ha determinado la CAM en los neonatos prematuros. (Ver **Interacciones farmacológicas y POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN** para recomendaciones de uso en los pacientes pediátricos de 1 día de nacido y mayores).

El uso de sevoflurano ha estado asociado con convulsiones (ver **PRECAUCIONES y REACCIONES ADVERSAS**). La mayoría de estos episodios han ocurrido en niños y adultos jóvenes, a partir de los 2 meses de nacido, la mayoría de los cuales carecían de factores de riesgo de predisposición. Debe ejercerse el debido juicio clínico al usar sevoflurano en pacientes que podrían estar a riesgo de convulsiones.

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

REACCIONES ADVERSAS

Los acontecimientos adversos se derivan de estudios clínicos controlados llevados a cabo en Estados Unidos, Canadá y Europa. Los fármacos de referencia fueron isoflurano, enflurano y propofol en los pacientes adultos y halotano en los pacientes pediátricos. Los estudios se llevaron a cabo usando una diversidad de agentes de premedicación, otros agentes anestésicos y procedimientos quirúrgicos de duración variable. La mayoría de los acontecimientos adversos reportados fueron leves y transitorios y pueden reflejar los procedimientos quirúrgicos, características de los pacientes (incluso patología) y/o medicamentos administrados.

De los 5.182 pacientes inscritos en los estudios clínicos, 2.906 estuvieron expuestos a sevoflurano, incluyendo 118 pacientes adultos y 507 pacientes pediátricos que recibieron inducción por máscara. Cada paciente se contó una vez para cada tipo de acontecimiento adverso. En los listados a continuación, los acontecimientos adversos reportados en los pacientes en los estudios clínicos y considerados posible o probablemente relacionados con sevoflurano se presentan dentro de cada sistema corporal, por orden de frecuencia decreciente. Se informó un caso de hipertermia maligna en los estudios clínicos de prerregistro.

Acontecimientos adversos durante el periodo de inducción (desde el inicio de la anestesia mediante inducción por máscara hasta la incisión quirúrgica). Incidencia >1%

Pacientes adultos (N=118)

Cardiovasculares: Bradicardia 5%, hipotensión 4%, taquicardia 2%

Sistema nervioso: Agitación 7%

Sistema respiratorio: Laringoespasmo 8%, obstrucción de las vías respiratorias 8%, retención del aliento 5%, aumento de la tos 5%

Pacientes pediátricos (N=507)

Cardiovasculares: Taquicardia 6%, hipotensión 4%

Sistema nervioso: Agitación 15%

Sistema respiratorio: Retención del aliento 5%, aumento de la tos 5%, laringoespasmo 3%, apnea 2%

Sistema digestivo: Aumento de la salivación 2%

Acontecimientos adversos durante los periodos de mantenimiento y emergencia. Incidencia >1% (N=2,906)

Cuerpo en general: Fiebre 1%, temblores 6%, hipotermia 15, movimiento 1%, dolor de cabeza 1%

Cardiovasculares: Hipotensión 11%, hipertensión 2%, bradicardia 5%, taquicardia 2%

Sistema nervioso: Somnolencia 9%, agitación 9%, mareos 4%, aumento de la salivación 4%

Sistema digestivo: Náuseas 25%, vómitos 18% *Sistema respiratorio:* Aumento de la tos 11%, retención del aliento 2%, laringoespasmo 2%

Acontecimientos adversos. Todos los pacientes en los estudios ensayos clínicos (N=2.906). Todos los periodos de anestesia, Incidencia < 1% (reportados en 3 o más pacientes)

Cuerpo en general: Astenia, dolor

Cardiovasculares: Arritmia, extrasístoles ventriculares, extrasístoles supraventriculares, bloqueo AV completo, bigeminismo, hemorragia, onda T invertida, fibrilación auricular, arritmia auricular, bloqueo AV de segundo grado, síncope, depresión de S-T

Sistema nervioso: Llanto, nerviosismo, confusión, hipertonía, boca seca, insomnio

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

Sistema respiratorio: Aumento de esputo, apnea, hipoxia, sibilancias, broncoespasmo, hiperventilación, faringitis, hipo, hipoventilación, disnea, estridor

Metabolismo y nutrición: Aumentos de LDH, AST, ALT, nitrógeno ureico sanguíneo, fosfatasa alcalina, creatinina, bilirrubinemia, glicosuria, fluorosis, albuminuria, hipofosfatemia, acidosis, hiperglicemia

Sistema héptico y linfático: Leucocitosis, trombocitopenia

Piel y sentidos especiales: Ambliopía, prurito, alteración del gusto, erupción cutánea, conjuntivitis

Urogenitales: Dificultad en la micción, anomalías de la orina, retención urinaria, oliguria Ver **ADVERTENCIAS** para información sobre la hipertermia maligna.

Acontecimientos adversos durante la experiencia posterior a la puesta en el mercado: Los informes posteriores a la puesta en el mercado indican que el uso de sevoflurano ha estado asociado con convulsiones. La mayoría de los casos ocurrió en niños y adultos jóvenes, la mayoría de los cuales no tenían antecedentes médicos de convulsiones. En varios casos no se reportaron medicamentos concomitantes y por lo menos un caso se confirmó mediante EEG. Si bien muchos casos fueron de convulsiones únicas que se resolvieron espontáneamente o después del tratamiento, también se han reportado casos de convulsiones múltiples. Las convulsiones han ocurrido durante o poco después de la inducción con sevoflurano, durante la emergencia y durante la recuperación posquirúrgica, hasta un día después de la anestesia.

Se han informado casos poco frecuentes de hipertermia maligna (ver **CONTRAINDICACIONES Y ADVERTENCIAS**).

Se han reportados muy pocos casos de disfunción hepática o hepatitis postoperatoria leve, moderada y severa con o sin ictericia. No se proporcionó evidencia histológica de ninguno de los casos de hepatitis reportados. En la mayoría de estos casos, los pacientes padecían de afecciones hepáticas precedentes o estaban bajo tratamiento con fármacos conocidos de ocasionar disfunción hepática. La mayoría de los acontecimientos reportados fueron transitorios y se resolvieron espontáneamente (ver **PRECAUCIONES**).

Hallazgos de laboratorio: Al igual que con el uso de otros agentes anestésicos, pueden ocurrir elevaciones transitorias de la glucosa, pruebas de función hepática, y recuento de glóbulos blancos.

SOBREDOSIS

En caso de una sobredosis, o lo que podría parecer una sobredosis, deben tomarse las siguientes medidas: discontinuar la administración de sevoflurano, mantener una vía respiratoria abierta, iniciar la ventilación asistida o controlada con oxígeno y mantener la función cardiovascular adecuada.

POSOLÓGIA Y ADMINISTRACIÓN

Debe conocerse la concentración de sevoflurano administrada desde un vaporizador durante la anestesia. Esto puede lograrse usando un vaporizador calibrado específicamente para sevoflurano. La administración de la anestesia general debe individualizarse en base en la respuesta del paciente.

MEDICACIÓN PREANESTÉSICA: No hay premedicación específica indicada ni contraindicada con sevoflurano. La decisión con respecto a la administración de premedicación y la elección del agente de premedicación se deja a la discreción del anestesiólogo.

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

INDUCCIÓN: Sevoflurano tiene un olor no acre y no ocasiona irritabilidad respiratoria; es apropiada para la inducción por máscara en pacientes adultos y pediátricos.

MANTENIMIENTO: Por lo general, pueden lograrse niveles quirúrgicos de anestesia con concentraciones de sevoflurano de 0,5-3% con o sin el uso concomitante de óxido nitroso. Sevoflurano puede administrarse con cualquier tipo de circuito de anestesia.

Cuadro 9: Valores CAM para pacientes adultos y pediátricos de acuerdo con la edad:

Edad del paciente (años)	Sevoflurano en oxígeno	Sevoflurano en N ₂ O 6/ O ₂ 35%
o al mes #	3,3%	
1 a < 6 meses	3,0%	
6 meses a < 3 años	2,8%	2,0%@
3 - 12	2,5%	
25	2,6%	1,4%
40	2,1%	1,1%
60	1,7%	0,9%
80	1,4%	0,7%

Los neonatos son de edad gestacional de término completo. No se ha determinado la CAM en los neonatos prematuros.

@ En los pacientes pediátricos del <3 años de edad, se empleó 60% de N₂O/40% de O₂.

FORMA DE SUMINISTRO

Sevoflurano, líquido volátil para Inhalación, se presenta como:
Frasco ámbar que contiene 250 mL de sevoflurano.

Seguridad y manejo

PRECAUCIÓN OCUPACIONAL

No hay límite de exposición laboral específico establecido para sevoflurano. No obstante, el Instituto Nacional de Seguridad y Salud Laboral ha recomendado un límite medio de 8 horas ponderado en el tiempo de 2 ppm para los agentes anestésicos halogenados en general (0,5 ppm junto con la exposición a N₂O).

Almacenamiento

Almacenar a una temperatura de 30° C (86° F) o menos.

La tapa del frasco debe reponerse firmemente después de cada uso de sevoflurano

Baxter

Fabricado para

Baxter Healthcare Corporation

Deerfield, IL 60015 EE.UU.

por Baxter Healthcare Corporation of Puerto Rico

Guayama, Puerto Rico 00784

Septiembre 2002

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL