www.medigraphic.org.mx

Rev. Mex. Anest.
1984; 7:249-252

Artículo de Revisión

EFECTOS INDESEABLES Y PELIGROSIDAD DEL OXIDO NITROSO

* J. ANTONIO ALDRETE

RESUMEN

Se realiza una revisión de la literatura internacional referente a los efectos indeseables del óxido nitroso cuando se emplea como segundo gas para ventilar durante un transanestésico. Además se efectúan consideraciones sobre los posibles efectos nocivos sobre el grupo quirúrgico, debido a la exposición crónica al óxido nitroso. Se concluye que es importante revalorar el empleo de este gas anestésico y recomendar el uso de aire en la mezcla gaseosa con la que se ventila durante el transanestésico.

Palabras clave: Toxicidad: Oxido Nitroso. Efectos indeseables: Oxido Nitroso. Insalubridad en Anestesiología.

SUMMARY

A review of international papers about the undesirable results from nitrous oxide, when it's used as a second gas in ventilation during anesthesia, it's being. We're considering the possibility of nocive effects over the surgical team, due to chronic exposition from this anesthesic gas and to recommend the use of air in the gaseous blend during ventilation in anesthesia.

Key words: Nitrous oxide: Toxicity, undesirable results. Unhealthy in Anesthesiology.

Después del fracaso de Horacio Wells, quien trató de demostrar que el óxido nitroso podía ser usado como un anestésico general en 1845, la anestesia se desarrollo con éter y cloroformo por casi 40 años, sin asociarlo al agente anestésico antes mencionado. Su reintroducción como anestésico débil o coadyuvante fue debida a Edmund W. Andrews quien propuso la "anestesia por intervalos", que era la administración intermitente de 100% de N_2O a pacientes quirúrgicos. Contemporáneamente a Andrews, el dentista J. H. Smith administra este gas a más de 20000 pacientes odontológicos.[1] A partir de entonces, se ha considerado al N_2O como un elemento intrínseco de las técnicas de anestesia general. Tal suposición ha sido exagerada con la anestesia balanceada hasta el punto de considerarse como gas esencial o ideal. Sin embargo, evidencia gradualmente en aumento, indica que el óxido nitroso posee características que en una variedad de procesos y circunstancias resulta peligroso y hasta fatal.[2]

A continuación, se hace un análisis somero de tales argumentos, algunos de ellos contradictorios, otros exclusivamente experimentales, pero la mayoría de ellos constituyen hechos evidentes que deben ser seriamente considerados y asesorados. Primeramente se debe rehusar el mito que el óxido nitroso es inocuo ya que **per se,** puede producir varios efectos indeseables en el paciente anestesiado, los cuales son enlistados en el Cuadro I.

Específicamente, la entrada del óxido nitroso hacia cavidades corporales a una velocidad más rápida a la que el nitrógeno contenido en las mismas sale, puede ocasionar un aumento importante en la presión intracavitaria. En los ventrículos cerebrales y tórax esta complicación puede ser fatal; en otros casos como burbujas de aire, ya sea por embolia o en casos de cirugía de la cámara anterior del ojo. (Cuadro II)

El aumento de la presión en los senos craneales puede ser causa de cefaleas en el postoperatorio inmediato, y en el

* Profesor de Anestesiología y Farmacología.
Universidad de Alabama, Birmingham, Ala. U.S.A.
Recibido de la Universidad de Alabama, Birmingham, Ala. USA.
Recibido el 10 de agosto de 1984. Aceptado: 30 de septiembre 1984.
Sobretiros: José Antonio Aldrete. Universidad de Alabama, Birmingham, Ala. USA.

CUADRO I: PELIGROS DEL USO DEL OXIDO NITROSO EN ANESTESIA

a) DISMINUYE LA CONCENTRACION DE O_2 EN LA MEZCLA GASEOSA INHALADA[3]
b) AUMENTA LA PRESION INTRACAVITARIA AL SUSTITUIR EL N_2 CONTENIDO[4]
c) POR SI SOLO, PRODUCE ANESTESIA INADECUADA Y AMNESIA INSUFICIENTE[16]
d) AFECTA LA FUNCION DE LOS SISTEMAS CARDIOVASCULAR, RESPIRATORIO, Y NERVIOSO CENTRAL Y SIMPATICO[18, 19]
e) ES CAPAZ DE PRODUCIR HABITUAMIENTO[20-22]
f) TIENE CARACTERISTICAS DE ABSORCION INDESEABLES HIPOXIA POR DIFUSION)[14, 23]
g) PUEDE SER QUIMICAMENTE ALTERADO PRODUCIENDO SUBSTANCIAS TOXICAS, DURANTE SU FABRICACION (óxidos DE NITROGENO, ACIDO NITRICO)[24]
h) PRODUCE AUMENTO DEL TONO MUSCULAR[25]
i) AUN A 1.5 ATMOSFERAS, NO PERMITE LA INTUBACION DE LA TRAQUEA[13]
j) NO ES POSIBLE CAPTARLO CON FILTROS DE CARBON
k) CONTRIBUYE A ACCIDENTES DE EQUIPO ANESTESICO Y ACCESORIOS[26]

CUADRO II: CIRCUNSTANCIAS EN QUE LA SUBSTITUCION DEL N_2O POR EL N_2 CONTENIDO PUEDE OCASIONAR PROBLEMAS DURANTE ANESTESIA

a) VENTRICULOS CEREBRALES (pneumoencefalograma)[27]
b) TORAX (neumotórax)[27]
c) INTESTINOS (inflamación, disfunction vascular)[28]
d) EMBOLIA GASEOSA[29]
e) BURBUJAS (trauma craneofacial, intraocular)
f) MANGUITOS (tubo endotraqueal, catéter de Swan-Ganz, sondas gástricas)
g) SENOS CRANEALES
h) OIDO MEDIO[3, 30, 31]
i) NEUMOPERITONEO
j) CAMARA ANTERIOR DEL OJO[32]

oído medio, sobre todo en pacientes pediátricos puede elevarse cinco o seis veces más resultando en ruptura de la membrana del tímpano, espontáneamente. El peligro resultante del aumento de la presión y volumen en manguitos es obvio; sin embargo cabe notar que el grado de substitución de gases es influenciado por la concentración del N_2O y de acuerdo con el tiempo de la iniciación de la absorción del mismo.

Igualmente, debido a sus características físico químicas propias, el óxido nitroso soporta la combustión lo cual podría acarrear posibilidades de fuego o explosión cuando se usa el cauterio o los rayos Laser, por ejemplo, en citoscopías, laparoscopías, cirugía intestinal, resecciones en el tracto laringo-traqueal, etc.[3]

De mayor consecuencia y razón de preocupación se encuentra la posible toxicidad contra el personal de quirófano y la evidencia, recientemente introducida, de toxicidad potencial a los pacientes anestesiados con N_2O. Como se indica en el Cuadro III.

Muchas de estas acciones pueden explicarse por el ob-

CUADRO III: POSIBLE TOXICIDAD DEL OXIDO NITROSO

a) EFECTO MUTAGENICO DEBIL (abnormalidades cromosómicas)[33]
b) ALTA SOSPECHA DE SER TERATOGENICO (abortos, reducción de cuentas espermáticas)[34, 35]
c) MAYOR FRECUENCIA DE INTERRUPCIONES DEL EMBARAZO (cuestionarios en humanos estudios en ratonas, conejos)[36, 37]
d) PRODUCE LA MUERTE A UN CAM (MAC) (en ratones)
e) PRODUCE ATAXIA EN MONOS INHALANDO 15% x 48 hrs (monos) Y EVENTUALMENTE MIELONEUROPATIA EN HUMANOS[4]
f) INHALACION DE 15% DE 18 A 56 DIAS RESULTO EN DEGENERACION MEDULAR Y DE NERVIOS PERIFERICOS (monos)[5]
g) DEPRESION DE LA CUENTA LEUCOCITARIA Y MEDULA OSEA (humanos, ratones)[67]
h) INHIBICION DE LA SINTESIS DE VITAMINA B_{12} (y de síntesis de DNA)[10, 11]
j)
i) PRODUCIENDO HIPOXIA, RESULTARA EN HEPATOTOXICIDAD POR HALOTANO ENFLURANO, TIOPENTAL, FENTANYL E ISOFLURANO (ratones)[38-40]

vio efecto que tiene sobre la síntesis de la vitamina B_{12}, homónima de la enzima metionina sintetasa que permite la transformación del metiltetrahidrofolato y la cisteina a metionina sintetasa que permite la transformación del metiltetrahidrofolato y la cisteina a metionina, un elemento básico en la génesis del ácido desoxiribonucleico (DNA) componente esencial de varios procesos genéticos y de regeneración celular, cuya alteración resultaría en malformaciones congénitas, degeneración de neuronas, así como su desmielinización, y también la aberración celular hacia el desenvolvimiento neoplásico.[4-8]

CUADRO IV: ESTUDIO RETROSPECTIVO EN DENTISTAS Y SUS ASISTENTES, EXPUESTOS AL OXIDO NITROSO

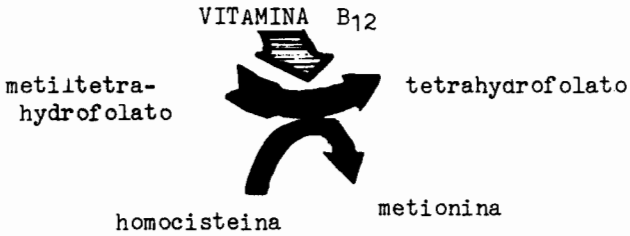
	EXPOSICION		
INDIVIDUOS EXPUESTOS	NINGUNA	LEVE 3000 hrs en 10 años	FRECUENTE > 3000 hrs en 10 años
ANOMALIAS CONGENITAS EN ASISTENTES	3.6	5.6	5.2
ABORTOS EN ASISTENTES	8.1	14.2	19.1
ABORTOS EN ESPOSAS	6.7	7.7	10.2
SINTOMAS NEUROLOGICOS EN DENTISTAS	0.35	0.54	1.53
SINTOMAS NEUROLOGICOS EN ASISTENTES	0.46	0.83	1.43
NEUROPATIAS, DENTISTAS	0.11	0.09	0.29
NEUROPATIAS ASISTENTES	0.16	0.33	0.57

*Mayor incidencia de hepatopatías y nefropatías (exposición a 500-700 PPM)[10]

COHEN, EN, et al: *Occupational Disease in Dentistry and Chronic Exposure to Trace Anesthetic Gases.* J Amer Dent Assoc 1980; 101:21-26..

El estudio de Cohen y colaboradores (Cuadro IV indicó objetivamente en humanos expuestos al N_2O, no sólo una acción sobre el sistema nervioso, teratogenicidad, hepatopatías y nefropatías, sino también un efecto dependiente del grado de exposición.[9]

En pacientes anestesiados, la síntesis de la vitamina B_{12} es afectada a los 30 minutos de anestesia y dura a veces por varios días, sobre todo en procedimientos prolongados. Irónicamente se acostumbra la anestesia con este agente en pacientes gravemente enfermos y, o de alto riesgo, aquellos que pudieran ser afectados más seriamente por el óxido nitroso[10, 11], Fig. 1.



Por el volumen usado generalmente con flujos altos la contaminación ambiental de los quirófanos es más probable con este gas, ya que también es administrado en concentraciones altas, no obstante que se utilizen los sistemas ordinarios de evacuación. Además al no ser absorvible por filtros de carbón, limita su posible eliminación por esta vía. (Cuadro V)

CUADRO V: ACCIDENTES POR EQUIPO ANESTESICO Y ACCESORIOS
80% PUDEN EVITARSE O REDUCIR SUS EFECTOS CON ALTAS CONCENTRACIONES DE O_2
CAUSAS

a) FALTA DE O_2 DE LA FUENTE PROVEEDORA (tanque o depósito central)
b) CONECCION EQUIVOCADA (manguera, tanque, etc.)
c) DESCONECCION DE LA MANGUERA (circuito)
d) CIERRE DE LA LLAVE DEL CONTROL CENTRAL DE O_2
e) NIVEL EQUIVOCADO DE LAS BOBINAS DE LOS FLUJOMETROS
f) CAIDA DEL NIVEL DE LA BOBINA (tubo sucio, o por descuido)
g) EQUIVOCACION AL ABRIR, CAMBIAR O CERRAR LOS FLUJOMETROS
h) MEZCLA GASEOSA CON O_2 MENOR DE 20%
i) FUGAS (en circuito, mangueras, tubo endotraqueal, vaporizador, ventilador, válvulas, etc.)
j) OBSTRUCCION DE MANGUERAS, TUBO ENDOTRAQUEAL, VALVULAS, EVACUADORES
k) INTUBACION BRONQUIAL, NO RECONOCIDA
l) INSUFICIENCIA PULMONAR, NO RECONOCIDA

Es importante la contribución del óxido nitroso a las posibles complicaciones generadas por omisión o comisión del anestesiólogo al manejar el equipo y utensilios accesorios de anestesia, las cuales pueden evitarse o reducirse significativamente usando concentraciones altas de oxígeno [12]. La administración de agentes inhalatorios potentes y, o intravenosos asegura el reemplazo de este gas en una forma definitiva.

Su uso en obstetricia es otro aspecto que no puede ser ignorado por la posibilidad de que el óxido nitroso sea responsable por algunas de las depresiones fetales observadas, sin ninguna otra aparente causa; no obstante que se han reportado innumerables estudios en los que análisis de gases arteriales y estado ácido-básico en el recién nacido, sin imputársele a la técnica anestésica deterioro del mismo, la necesidad de disminuir la fracción inspiratoria de oxígeno en la madre, reduce la PaO_2 en el producto, reducción que puede ser detrimental si hay circunstancias de alto riesgo [13]. Además, después de tener a la madre anestesiada por varios minutos, el N_2O desde luego traspasará la barrera placentaria absorviéndose por el feto. Al nacer, y ser expuesto a aire, desde luego que un fenómeno de hipoxia de difusión, tal como lo describió Fink [14] ocurrirá también, por lo que es imperioso que se administre oxígeno a los recién nacidos; de cualquier forma sería de utilidad confirmar tal fenómeno, midiendo la concentración de óxido nitroso en el gas exhalado por el neonato. Igualmente, observaciones hechas por Marx [15] han insinuado que productos de madres respirando 100% de oxígeno tienen puntuaciones de Apgar mayores que los nacidos de madres respirando sólo 40%; eventualmente se tendrán que confirmar estos estudios haciendo observaciones de neurocomportamiento hasta 24 y 48 horas después del parto.

En casos de operación cesárea, la supuesta analgesia es relativa[16] y la amnesia mínima[17], de tal forma que los posibles riesgos tendrán que valorarse contra los peligros cada vez más evidentes y una reevaluación del uso del N_2O en obstetricia tendrá que ser llevado a cabo eventualmente desde un punto de vista objetivo.

Conclusiones: La substitución del óxido nitroso por helio, xenón, aire, ha sido propuesta por diferentes autores y en varias indicaciones (asma, prevención de atelectasias, etc.). Sin embargo, el uso de concentraciones altas de oxígeno es de tal importancia para evitar fatalidades innecesarias y retardar el proceso de muerte celular generado por hipoxia, que hacen el uso de altas concentraciones de O_2 en las mezclas de gas anestésico no sólo necesario, sino también deseable. Por lo antes dicho, el uso rutinario de N_2O debe re-evaluarse, comparando supuestos beneficios contra los posibles peligros, así como la magnitud de los mismos.

La posible toxicidad resultante al exponer a pacientes quirúrgicos a concentraciones de oxígeno por arriba de 85% es nula por períodos menores de 6 horas y es ínfima y reversible cuando dura hasta 12 horas, con excepción de infantes prematuros o recién nacidos, hasta un desarrollo de 44 semanas de gestación y en pacientes recibiendo el agente quimioterapéutico blastomicina, quienes deberán inhalar sólo concentraciones de oxígeno suficientes para mantener el PaO_2 a niveles normales. Por otra parte los beneficios al disminuir las posibilidades de hipoxia, justifican su anulación permitiendo concentraciones de oxígeno mayores.

REFERENCIAS

1. ALDRETE JAW: *Historia de la Anestesia, en Texto de Anestesiología Teórico-Práctica, J.A. Aldrete y editores Asociados.* Editorial Médica Salvat; 1984, Pág. 1-30.
2. DIMAIO VJM, GARRIOTT JC: *Four deaths resulting from abuse of nitrous oxide.* J Forensic Sci 1978; 23:169.
3. MARSHALL FPF, CABLE HR: *The effect of nitrous oxide on middle ear effusions* J. Laryngol Otology 1982; 96:893-897.
4. PEREZ TAMAYO L, ALDRETE JA, LIMON LASON R: *Anestesia en la operación cesárea con Halotano - N_2O - oxígeno a la altura de la ciudad de México.* Ginec Obstet Mex 1970; 28:387-402.
5. DINN JJ, WEIR DG, REED B, et al: *Methyl group defficiency in nerve tissue: a hypothesis to explain the lession of subacute combined degeneration.* Irish J Med Sci 1980; 149:1-4.
6. DINN JJ, MCCAN S, WILSON P, et al: *Animal model for subacute combined degeneration.* Lancet 1978; 2:1154.
7. AMES JAL, REES GM, et al: *Megaloblastic Hemopoiesis in patients receiving nitrous oxide,* Lance 1978; 2:339.
8. ALDRETE JA, VIRTUE RW: *Effects of prolonged inhalation of anesthetic and other gases on blood and bone marrow of rats.* In E. BR Fink; **Toxicity of Anesthetics** Williams and Wilkins, Philadelphia. 1968; p. 105-113.
9. RAMAZZOTTO LJ, CARLIN R, ENGSTROM R: *Inhaled nitrous oxide and cathepsin D activity in the lung.* J Dent Res 1977; 56:777.
10. COHEN EN, BROWN BW, WM ML, et al: *Occupational disease in dentistry and chronic exposure to trace anesthetic gases. 1980; 101:21-32.*
11. DEACON R, LUMB M, PERRY J, et al: *Selective inactivation of Vitamin B_{12}, in rats by nitrous oxide.* Lancet 1978; 2:1023.
12. DEACON R, LUMB M, PERRY J, et al: *Inactivation of methyonine synthetase by nitrous oxide.* Eur J Biochem 1980; 104:419-422.
13. BENNETT P B: *The high pressure nervous syndrome:* Man, en: PB BENNETT, D A ELLIOTT: *The Physiology of Medicine and Diving.* Baltimore. Williams and Wilkins. 1975, pp. 248-263.
14. FINK B R: *Diffusion anoxia.* Anesthesiology 1970; 32:87.
15. MARX G F, JOSHI C W, ORKIN L R: *Placental transmission of nitrous oxide.* Anesthesiology 1970; 32:429-432.
16. HARRIS J A, GREEN J, SIDON M, ALDRETE J A: *Assessment of nitrous oxide subnarcosis as used in clinical dentistry.* J Natl Anal Soc 1976; 5:3-8.
17. GUERRA F: *Awareness under general anesthesia.* In GUERRA F: *Emotional and Psychological responses to anesthesia and surgery.* Grune & Stratton, New York 1980, pp 1-8.
18. VAN TRIGT P, CHRISTIAN C C, FAGRAEUS L, ET AL: *Myocardial depression by anesthetic agents (halothane, enflurane and nitrous oxide): Quantitation based on end-dyastolic pressure-dimension relations.* Cardiovas Pharmacol 1984; 53:243-247.
19. WOLFSON B, HETRICK W D, LAKE C L, ET AL: *Anesthetic induces-further date.* Anesthesiology 1978; 48:187-190.
20. BRILLIANT L: *Nitrous oxide as a psychedelic drug (letter).* N Eng J Med 1970; 283:1522.
21. ROSENBERG H, ORKIN F K, SPRINGSTEAD J: *Abuse of nitrous oxide.* Anesth Analg 1979; 58:104.
22. LAZAR J: *One minute high.* Esquire magazine (Sept) 12, 1978.
23. SHEFFER L, STEFFENSON J L, BIRCH A A: *Nitrous oxide induced diffusion hypoxia in patients breathing spontaneously.* Anesthesiology 1972; 37:436-439.
24. CLUTTON-BROCK J: *Two cases of poisoning by contamination of nitrous oxide with higher oxides during Anesthesia.* Br J Anaesth 1967; 39:388-392.
25. FREUND F G, MARTIN W E, WONG K C, ET AL: *Abdominal muscle rigidity induced by morphine and nitrous oxide.* Anesthesiology 1973; 38:358-362.
26. FRANKEL DZN: *Nitrous oxidce and hypoxic ventilatory response by nitrous oxide.* Anesthesiology 1977; 46:308.
27. SAIDMAN L J, EGER EI II: *Change in CSF pressure during pneumoence phalography under nitrous oxide anesthesia.* Anesthesiology 1965, 26:27-33.
28. MUNSON E S, MERRICH H C: *Effects of nitrous oxide on venous air embolism.* Anesthesiology 1966; 27:273-286.
29. GUNDY R, ALDRETE J A, THOMAS J: *Intestinal distention produced by nitrous oxide or ethylene inhalation.* Surg Gynec Obstet 1969; 129: 108-112.
30. DAVIS I, MOORE J R M, LAHIRI S K: *Nitrous oxide and the middle ear.* Anesthesia 1979; 34:147-151.
31. SINGLH C B, KIRK R: *The effect of nitrous oxide on the middle ear pressure changes during general anesthesia.* J Laryngol Otology 1979; 93:349-356.
32. BOUCHER M C, MEYERS E: *Effects of nitrous oxide on intraocular air volume.* Can J. Ophthalmol 1983; 18:246-247.
33. STURROCK J E, NUNN J F: *Mitosis in mammalian cells during exposure to anesthetics.* Anesthesiology 1975; 43:21-27.
34. FINK B R, SHEPARD T H, BLANDAN R J: *Teratogenic activity of nitrous oxide.* Nature 1967; 214:146-149.
35. SMITH B E: *Teratology in anesthesia.* Clin Obstet Gynec 1974; 17: 145%149.
36. CORBETT T H, CORNELL R G, ENDRES J L, ET AL: *Effects of low concentrations of nitrous oxide on rat pregnancy.* Anesthesiology 1973; 39:299-304.
37. *Ad Hoc Committee on the effect of trace anesthetics on the helath of Operating Room personnel.* A.S.A.: Occupational disease among operating room personnel: a national study. Anesthesiology 1974, 41: 321-346.
38. BERMAN M L, KEHNERT L, PHYTHYON J M, ET AL: *Isoflurane and enflurane - induced hepatic mecrosis in triiodothyromine pretreated rats.* Anesthesiology 1983; 58:1-5.
39. SHINGU K, EGER E I JR, JOHNSON B H: *Hypoxia per se can produce hepatic damage without.*
40. VAN DYKE R A: *Hepatic centrilobular necrosis in rats after exposure to halothane influrane or isoflurane.* Anesth Analg 1982; 61:812-819.
41. YACOUB O, DOELL D, KRYGER, ET AL: *Depression of hypoxic ventilatory response by nitrous oxide.* Anesthesiology 1976; 45:385-389.