

ALTERACIONES HEPATICAS E INMUNOLOGICAS EN ANESTESIOLOGOS PRODUCIDAS POR RESIDUOS DE ANESTESICOS INHALATORIOS

*SONIA PRADO-BALDERAS

VÍCTOR MANUEL MENDOZA-FERIA

***MARGARITA BECERRIL-MORALES

****EMILIO GARCÍA-PROCEL

*****FRANCISCO J. CASTILLO-V.

*****MA. DE LOURDESS-IRIGOYEN

*****LUIS PÉREZ-TAMAYO

RESUMEN

Se ha señalado a la exposición crónica a residuos anestésicos como responsable del aumento de frecuencia en la patología de tipo hepático e inmunológico, así como del aumento de tumores de tipo linfático y reticuloendotelial y del aumento en la frecuencia en las malformaciones genéticas y abortos en el personal de quirófano. El anestesiólogo por su profesión, es el más expuesto a la contaminación de residuos anestésicos.

Se estudiaron treinta voluntarios divididos en tres grupos. El grupo I se integró con diez sujetos, no médicos, sin exposición a residuos anestésicos ni a procedimientos anestésicos de ninguna especie, el grupo II se formó con residentes del 2o. año de anestesiología y el grupo III con diez médicos de base con más de 4 años de ejercer la especialidad.

Se tomaron muestras sanguíneas para pruebas de funcionamiento hepático: bilirrubinas, albumina, globulinas, TGO, TGP, fosfatasa alcalina, DHL y GGTP y pruebas de tipo inmunológico: factor de inhibición de macrófagos y desgranulación de basófilos.

Se observó un aumento de las bilirrubinas, de la albumina y de la gama glutamil transpeptidasa en el grupo de médicos de base en relación al grupo control aún cuando las cifras se encontraron dentro de límites adecuados en relación a las normales del laboratorio. En el resto de pruebas de funcionamiento hepático no hubo diferencias estadísticamente significativas. En las pruebas inmunológicas, se obtuvieron resultados positivos en el MIF para halotano y la desgranulación de basófilos para el enflurano, tanto en el grupo de médicos de base como en el de médicos residentes.

Se concluye lo siguiente: la exposición a residuos anestésicos sensibiliza al personal expuesto, ya que se modifica la inmunidad celular para el halotano y la humoral para el enflurano.

SUMMARY

A group of thirty volunteers was studied in order to evaluate the influence of anesthetics on exposed and non-exposed personnel. The groups were integrated in follows: group I (n = 10) volunteers no-exposed to chronic inhalation of anesthetics, group II (n = 10) residents in their second year and group III (n = 10) anesthesiologists with four or more years of practice.

Blood sample were drawn to carry out the following determinations: 1o., to test hepatic function: bilirrubins, albumin, globulin, GOT, GPT, LDH and GGTP; 2o. to test the immunologic factors; the inhibition of lymphocyte and basophils desgranulation.

Bilirrubins, albumin and GGTP were higher in residents and anesthesiologist; also, the inhibition of the IMF was positive for halothane and the basophils desgranulation for enflurane in their groups.

It is concluded that residents and anesthesiologists exposed to chronic inhalation of volatile anesthetics (halothane and enflurane) are immunologically more sensible.

*Médico Residente.

**Médico Anestesiólogo.

***Médico Jefe de Laboratorio Central.

****Médico Jefe de Enseñanza e Investigación.

*****Médico Jefe de Servicio de Inmunología y Alergia.

*****Química.

*****Médico Jefe de Servicio de Anestesiología.

Trabajo recibido del Hospital de Especialidades Centro Médico La Raza, IMSS.

Recibido: 15 de febrero de 1985. Aceptado: 2 de abril de 1985.

Sobretiros: Dr. Luis Pérez Tamayo. Depto. de Anestesiología. Hospital de Especialidades, Centro Médico "La Raza", IMSS. Av. Jacarandas y Vallejo, México, D.F.

HASTA hace poco tiempo se pensaba que los anestésicos inhalatorios eran eliminados sin alteración por vía pulmonar, este concepto se ha modificado en la actualidad, con la identificación de los diferentes tipos de metabolitos que se producen;¹⁻⁶ y que juegan un papel importante, una vez terminada la anestesia, en los pacientes sometidos a cirugía y en el personal del quirófano.¹⁻⁶

Las reacciones tóxicas están relacionadas con la presencia de metabolitos reactivos, generalmente de halogenados, y sus manifestaciones incluyen alteración de la respuesta neuroendócrina al stress quirúrgico, neurotoxicidad, nefrotoxicidad, hepatotoxicidad, depresión y sensibilización inmunológica.

Se ha demostrado que la exposición crónica a residuos anestésicos por parte del personal de quirófano produce alteraciones a nivel inmunológico, hepático, tumoral, genético, de conducta e inducción enzimática.⁴⁻⁷ En estudios previos no se ha determinado con precisión el riesgo profesional que implica la exposición crónica a los anestésicos; lo que puede deberse a que en los países en los que se han realizado los estudios, los quirófanos tienen mejores sistemas de evacuación de gases y normas más estrictas en cuanto a los niveles permitidos de residuos anestésicos. En quirófanos de U.S.A. se han encontrado niveles desde 400 a 600 p.p.m. (partes por millón), hasta 4000 p.p.m. de N_2O y desde 5 a 10 p.p.m. hasta 50 o más partes por millón de halotano, cuando se utilizan sistemas de noreinhalación sin una evacuación adecuada de estos residuos.

La polución no se limita sólo a las salas de operación, ya que puede hacerse extensiva a los corredores de los quirófanos y a las salas de recuperación, en donde se alcanzan concentraciones de 50 p.p.m. de N_2O y de 8.2 p.p.m. de halotano.

Se ha detectado N_2O en el aire espirado por anestesiólogos hasta 3-7 horas después de la exposición y halotano hasta 7 a 64 horas después de la exposición y se han encontrado niveles significativos de halotano en sangre de 4.1 a 77.1 mgs. por 100 ml. 3 ó 4 horas después de la exposición con niveles detectables hasta 20 horas después.²

También en Estados Unidos de Norteamérica se han instituido normas en cuanto a los niveles máximos tolerables de residuos anestésicos, los cuales son de 0.5 p.p.m. o menos para el halotano y de menos de 25 p.p.m. para N_2O .

En nuestro medio, los sistemas de evacuación de gases habitualmente son ineficientes o no existen, el anestesiólogo se ve expuesto con frecuencia a concentraciones más altas de residuos anestésicos inhalatorios. En un estudio previo se encontraron niveles de N_2O de 55 a 780 p.p.m. y de halotano de 35 a 186 p.p.m., en quirófanos con condiciones similares a todos los que hay en nuestro país.¹⁵

Las enfermedades hepáticas e inmunológicas son más frecuentes en el personal que trabaja en quirófano, que en el resto del personal hospitalario.²¹

Las alteraciones hepáticas pueden ser de dos formas:

1o. Directa por toxicidad del anestésico halogenado y sus metabolitos y 2o. De tipo inmunológico al funcionar como haptenos. En modelos animales, la hipoxia aumenta la hepatotoxicidad del halotano ya que favorece la unión de los metabolitos de éste a la célula hepática.¹⁶

Se ha demostrado plenamente, que tanto los halogenados, como el N_2O producen inmunosupresión y por lo tanto, disminuyen la quimiotaxis. La fagocitosis y los mecanismos de lisis de los polimorfonucleares.^{8, 22} Las alteraciones inmunológicas producidas por la exposición crónica a los residuos anestésicos dan manifestaciones variadas como son: enfermedades hepáticas, inmuno supresión, disminución de la resistencia del huésped a las infecciones y cáncer por destrucción ineficaz de las células neoplásicas.^{8, 22}

En modelos animales, se ha demostrado una mayor mortalidad posterior a la exposición a residuos anestésicos en presencia de infecciones víricas o bacterianas. La exposición de polimorfonucleares a una concentración de halotano de 0.75% disminuye considerablemente la fagocitosis y la lisis bacteriana. Al exponerlos a una concentración de 1% la capacidad para destruir bacterias fue abolida, esta misma fue recuperada parcialmente al ser expuestos al aire ambiente por 30 minutos.^{5, 8}

Debido a lo expuesto anteriormente se consideró de importancia evaluar el funcionamiento hepático o inmunológico en anestesiólogos expuestos a residuos anestésicos y determinar si el tiempo y la frecuencia de exposición son de importancia.

MATERIAL Y METODO

Se realizó un estudio observacional de tipo transversal, en personal del departamento de Anestesiología del Centro Médico La Raza, se investigó la presencia de alteraciones inmunológicas o hepáticas debidas a la exposición crónica de los anestésicos.

Se formaron tres grupos de diez personas cada uno. El grupo I o grupo control (G.C.), sin antecedentes de exposición a anestésicos inhalatorios, el grupo II integrado por médicos residentes (MR) con antecedentes de exposición a anestésicos inhalatorios de 2 a 3 años y el grupo III formado por médicos anestesiólogos de base (MB) con antecedentes de exposición de 4 a 22 años.

A cada uno de los voluntarios se le tomaron tres muestras de sangre de 20 ml., una muestra se utilizó para medir las inhibiciones de la migración de macrófagos; otra para la desgranulación de basófilos y la tercera para determinaciones sanguíneas de proteínas totales, albumina, globulina, TGO, TGP, fosfatasa alcalina, deshidrogenasa láctica y gama glutamil transpeptidasa.

La inhibición de la migración de macrófagos fue realizada por el método de Wolfson y cols.; el cual determina la hipersensibilidad celular a través de un factor soluble que se encuentra en los linfocitos T sensibilizados después de la estimulación por antígenos específicos.

La desgranulación de basófilos por el método de Mor-

ton y Soifer, la cual evalúa hipersensibilidad humoral, mediante esta prueba se induce en los basófilos (al incubarse con el antígeno o alérgeno específico), la liberación de histamina por la IGE, produciendo la desgranulación que es detectada histoquímicamente.

Estas muestras fueron tomadas el día posterior a la guardia en los residentes y al cuarto día de trabajo consecutivo en los médicos de base. Estas determinaciones se realizaron en el laboratorio de inmunología y alergia y las de funcionamiento hepático en el laboratorio central del hospital de especialidades del Centro Médico La Raza.

RESULTADOS

Se estudiaron 30 personas con un rango de edad entre 28 y 50 años divididos en tres grupos ($n = 10$). De los 30 pacientes 23 fueron del sexo masculino y 7 del femenino.

Las bilirrubinas directa e indirecta se encontraron elevadas sin que la diferencia fuera estadísticamente significativa, en el grupo de MR; en el grupo de MB la bilirrubina indirecta presentó una elevación estadísticamente significativa ($p < 0.01$) cuadro I, figura 1.

Grupo variable	I	II	III
Bilirrubina dir.	0.55 ± 0.11	0.67 ± 0.25	0.59 ± 0.17
Bilirrubina ind.	0.28 ± 0.13	0.43 ± 0.27	$0.49 \pm 0.16^*$
Proteínas totales	7.46 ± 0.85	7.60 ± 0.66	7.5 ± 0.96
Albumina	4.27 ± 0.64	4.62 ± 0.54	$4.80 \pm 0.48^*$
Globulinas	3.19 ± 0.78	2.97 ± 0.2913	2.78 ± 0.58
Relación A/G	1.39 ± 0.36	1.55 ± 0.22	$1.765 \pm 0.25^*$
α_1	0.350 ± 0.10	0.25 ± 0.04	0.25 ± 0.05
α_2	0.688 ± 0.13	$0.58 \pm 0.11^*$	0.61 ± 0.16
β	0.803 ± 0.19	0.81 ± 0.11	0.8 ± 0.14
γ	$1.24 \pm$	1.2 ± 0.2	1.07 ± 0.32

* < 0.05

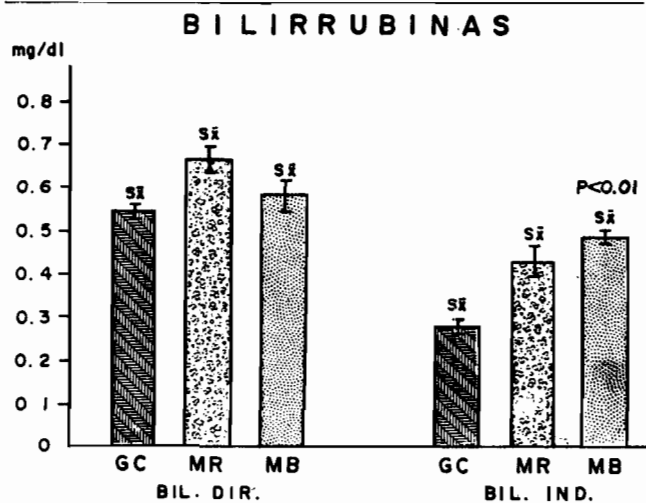


Figura 1. Bilirrubinas.

Las proteínas totales presentaron una elevación no significativa en los grupos de MR y MB. La albumina registró cifras elevadas también en el grupo MR y MB estos resultados fueron estadísticamente significativos en el último grupo al compararlos con el grupo control ($p < 0.05$).

La globulina no presentó diferencias de importancia en los tres grupos. Cuadro I, figura 2.

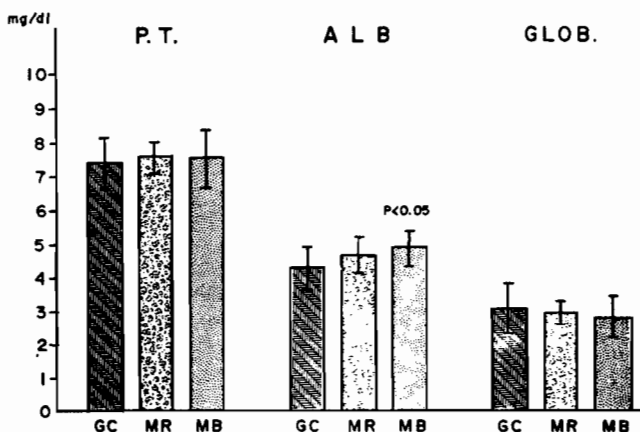


Figura 2.

En la alfa 1, beta y gamma no hubo diferencias significativas en los tres grupos. En la alfa 2 se encontró disminución significativa entre el grupo de MR vs. el grupo control ($p < 0.05$). Cuadro I, figura 3.

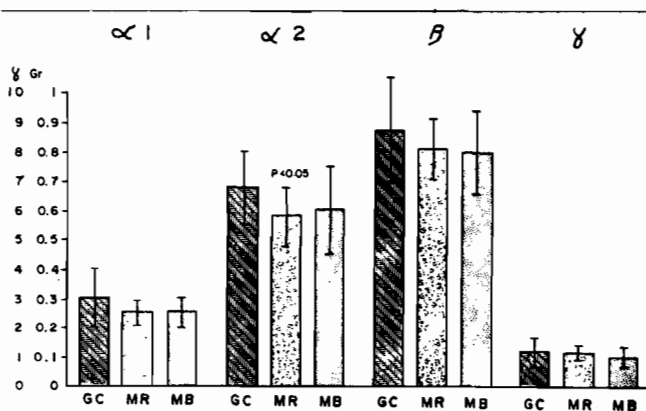


Figura 3.

La TGO se encontró elevada en el grupo control sin ser significativa en comparación con los grupos de MB y MR. La TGP estaba elevada en el grupo de MB, pero sin significación estadística.

La fosfatasa alcalina mostró también elevación no significativa en los grupos de MR y MB; de la misma manera la elevación de la DLH del grupo control no tuvo valor estadístico (cuadro II, figura 4).

En la gamma glutamil transpeptidasa hubo elevación significativa ($p < 0.05$) en los MB, en comparación con el

CUADRO II

Grupo variable	I	II	III
T.G.O.	17.6 ± 5.69	15.8 ± 3.64	18.9 ± 5.32
T.G.P.	21.9 ± 8.84	19.5 ± 6.72	24.3 ± 5.27
Fosf. alcalina	61 ± 22.52	68.1 ± 24.75	68.6 ± 13.97
D.L.N.	239.4 ± 94.31	176.2 ± 82.44	205.8 ± 82.67
α Glut. transpept.	8.74 ± 5.31	11.4 ± 6.8	19.44 ± 17.81*

* < 0.05

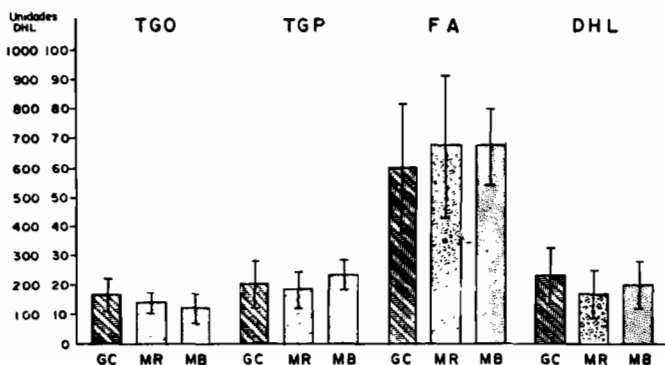


Figura 4.

grupo control y el grupo de M.R. (cuadro II, figura 5).

En el MIF al halotano, se encontró elevación significativa ($p < 0.05$) en el grupo de M.R. y de M.B. en comparación con el grupo control. En cuanto a desgranulación de

GAMA GLUTAMIL TRANSPTEPTIDASA

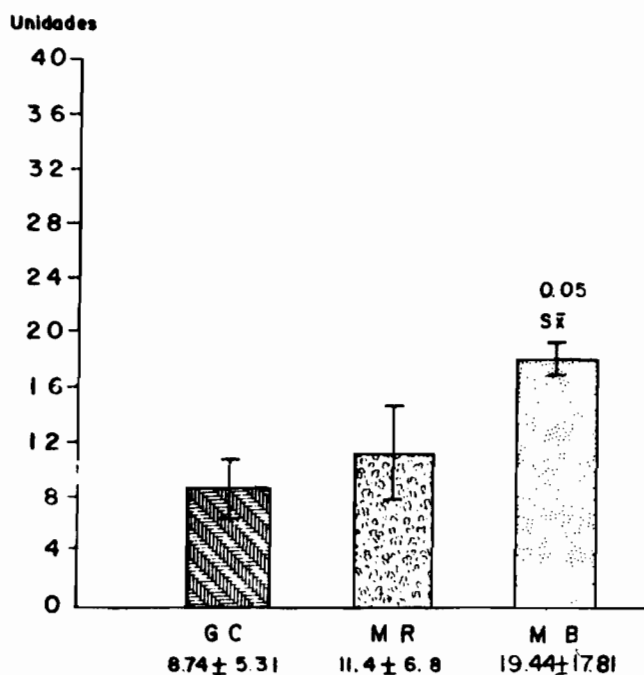


Figura 5. Gama glutamil transpeptidasa

basófilos hubo elevación, la cual no fue significativa en el G.C. y G.M.B. en comparación con el G.M.R. (cuadro III, figura 6).

CUADRO III

Grupo Variable	I	II	III
M.I.F. positivo			
A. Halotano	0%	30%*	30%*
M.I.F. Positivo			
A. Enflurano	0%	20%	20%
Degr. basof. positivo A. Halotano	0%	20%	20%
Degr. Basof. Positivo A. Enflurano	0%	30%*	30%*

* < 0.05

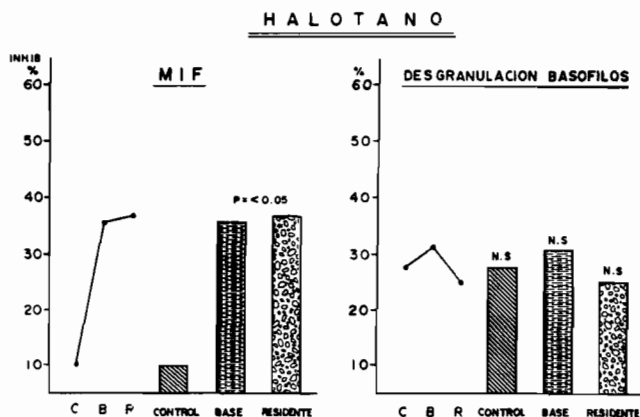


Figura 6. Halotano.

En el MIF a el enflurano se observó elevación en el GMR y el G.M.B. la cual no fue significativa. En la desgranulación de basófilos hubo diferencias significativas ($p < 0.05$), en el G.M.R. y el G.M.B. al compararlos con el G.C. (cuadro III, figura 7).

ENFLURANO

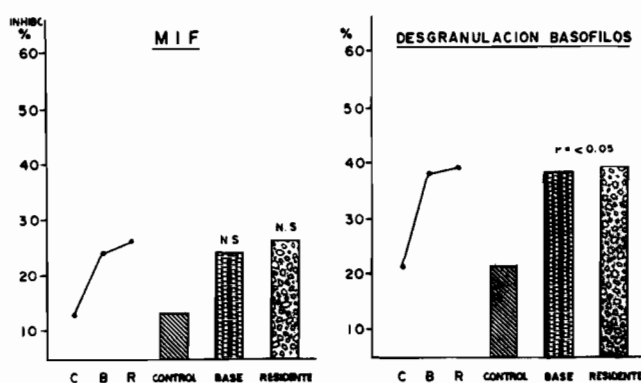


Figura 7. Enflurano.

DISCUSION

En la literatura existente hasta la actualidad, existe gran controversia en relación al papel de la exposición prolongada a residuos anestésicos como factor de riesgo para la salud del anestesiólogo. La mayoría de los trabajos han sido realizados en animales de experimentación y los efectuados en humanos, no muestran datos concluyentes de la toxicidad de los anestésicos inhalados. Sin embargo, existen datos estadísticos que apoyan la mayor incidencia de enfermedades hepáticas, inmunológicas, tumorales y congénitas en anestesiólogos; por otro lado se ha atribuido como causa de las tres primeras la depresión y sensibilización inmunológicas.

En el presente estudio se observó que las pruebas de funcionamiento hepático mostraron alteraciones en la bilirrubina, y a pesar de que le encontraron dentro de los límites normales se presentó una diferencia estadísticamente significativa respecto al grupo control, se registraron resultados semejantes en las cifras de albumina y en la relación albumina globulina del grupo de médicos de base, hecho que concuerda con lo señalado por otros autores.⁸⁻¹¹ Estos datos no son concluyentes de daño hepático, y se podría explicar de la siguiente manera: 1o. Las dosis subanestésicas de agentes volátiles estimulan la biotransformación entre 5 y 8 veces más que si se reciben dosis anestésicas. 2o. Existe inducción enzimática para drogas anestésicas y no anestésicas. 3o. Las pruebas de funcionamiento hepático no son específicas para el hígado a excepción de la DHL 5 y la gammaglutamil transpeptidasa (GGTP). 4o. Las alteraciones hepáticas se observan con claridad únicamente en las exposiciones repetidas a dosis anestésicas de halogenados y las lesiones degenerativas sólo se presentan en animales expuestos a dosis elevadas de estos mismos anestésicos y 5o. La cirugía de abdomen alto, la hipotensión y/o la disminución del flujo hepático, causan por sí mismas alteraciones de las pruebas de funcionamiento hepático.¹⁰⁻¹⁶

En cuanto a las alteraciones inmunológicas, encontramos reportes de disminución de la actividad citolítica de los macrófagos y los linfocitos T, así como disminución de la resistencia a enfermedades virales y bacterianas hasta por 48 horas después de la exposición a algún agente halo-

genado, especialmente halotano; éste no se ha observado cuando se utilizan exclusivamente narcóticos y n₂O.⁸ Los halogenados actúan como un factor inhibitorio y alteran la desgranulación de basófilos;⁸⁻¹⁶ también se han observado reacciones de tipo anafilactoide posteriores a la exposición a halotano.^{8,16} En este estudio se observaron datos similares a los descritos anteriormente como son alteraciones de las pruebas de MIF (factor inhibitorio de macrófagos). Resultó clara la sensibilización del grupo de médicos de base y residentes al compararlos con el grupo control. Los resultados del MIF no fueron positivos para enflurano, sin embargo, la desgranulación de basófilos sólo se encontró positiva para enflurano y no para halotano. En estudios previos sobre toxicidad aguda posterior a dosis anestésicas de halogenados, se reportan alteraciones del MIF y de la desgranulación de basófilos para el halotano.¹⁶ Con base en lo anterior, se puede afirmar que si existe sensibilización, tanto celular como humoral en el personal expuesto crónicamente a los residuos de anestésicos inhalatorios halogenados.

La exposición crónica a los anestésicos trae consigo otras alteraciones inmunológicas como es: la formación de auto-anticuerpos microsomales y antimitocondriales para el hepatocito, lo que explica la hepatitis posterior a halotano o enflurano (estos anestésicos actúan como haptenos). También se ha informado de la formación de anticuerpos anti-riñón, especialmente en pacientes con antecedentes de enfermedades autoinmunes.^{8-11,14}

Se ha informado también de la participación que tiene la depresión inmunológica en la formación de tumores, especialmente de tejido linfoide y reticuloendotelial, ya que al disminuirse la fagocitosis disminuye el control que se ejerce sobre la población de células tumorales. Este hecho ha sido observado especialmente con dosis subanestésicas o residuos de halotano en presencia de radiaciones, mismas que lo descomponen y forman metabolitos cancerígenos.⁸⁻¹⁰⁻¹⁹

Queda por investigar si se puede estimular de alguna manera la respuesta de inmunidad celular (que en este caso es la más importante) en el personal expuesto en forma crónica a residuos anestésicos; lo que aumentaría la resistencia a las infecciones y a la formación de tumores.

REFERENCIAS

1. MAZZE I R: *Inorganic fluoride nephrotoxicity, prolonged enflurane and halotane in volunteers*. Anesthesiology 1977; 46:265-271.
2. AZAR I: *Anesthetic gas spillage and scavenging*. International Anesthesiology Clinics. 1981; 19:149-163.
3. MILLIKEN R A: *Voluntary standards and government regulation of the operating room environment*. International Anesthesiology Clinics. 1981; 19:149-163.
4. SPENCE A A: *Occupational hazards in the United Kingdom*. International Anesthesiology Clinics. 1981; 19:165-177.
5. NEUFELD G R: *Exposición a los residuos anestésicos, consecuencias y control*. Clinicas Quirúrgicas de Norte América. 1977; 4:973-479.
6. RUSSELL A: *Toxic metabolites from biotransformation: major organ damage*. International Anesthesiology Clinics. 1981; 19:39-67.
7. CASCORBI H F: *Effect of anesthetics on the immune system*. International Anesthesiology Clinics. 1981; 19:69-75.
8. FRANCO G A: *Alteraciones inmunológicas debidas a la anestesia*. Rev Española Anest Rean. 1978; 25:287.
9. WALTON B: *Anesthesia, surgery and immunology*. Anaesthesia. 1978; 33:322-348.
10. HALSEY M J: *Studying toxicity of inhaled general anaesthetics*. Br Anaesth 1981; 53 (suppl):57-62.

11. STOELTING R K: *Estimation of hepatic function effects of the anesthetic experience*. A.S.A. Refresher Courses in Anesthesiology. 1976; pp. 138-150.
12. DUVALDESTIN P: *Occupational exposure to halothane results in enzyme induction in anesthetists*. Anesthesiology 1981; 54:57-60.
13. BENNETTS F E: *Acute hepatitis following enflurane anaesthesia*. Br Anaesth 1981; 53:671-672.
14. SEAR J W: *Hepatotoxicity of repeated inhalation anaesthetics*. Br. Anaesth. 1980; 52:839-840.
15. MUNGUÍA F Y: *Contaminación de quirófanos por halotano y óxido nítrico en el Centro Hospitalario 20 de Noviembre*. Rev Mex Anest. 1982; 5:73-78.
16. CASTAÑEDA Z S: *Inmunología del Halotano*. Rev Mex Anest. 1984; 7.
17. ANGELES M O: *Evaluación de la función hepática durante la anestesia general inhalatoria con halotano*. Rev Mex Anest. 1985; 8:27-34.
18. MICHELS J: *Effect of various types of anesthesia, combined with surgery, on cell mediated immunity*. Acta anaesthesiológica Bélgica. 1978; 29 (2):151-162.
19. YEU TSU: *Effect of anesthesia and surgery on immunity*. Surgical Oncology 1977; 9:425-430.
20. WHITCHER C E: *Levels of exposure to trace anesthetic gases. The anesthetic exposure. In the workplace*. Cohen E.N. pag. 9-32, PSG. Publishing Co. Inc. 1980.
21. WHITCHER C E: *The human health hazard. De anesthetic exposure in the workplace*. Cohen E.N. pag. 49-90. PSG Publishing Co. Inc. 1980.
22. WHITCHER C.E.: *Mechanisms of toxicity. The anesthetic exposure in the workplace*. Cohen E.N. pag. 91-116. PSG Publishing Co. Inc. 1980.