

EFECTOS ADVERSOS DE LA INHALACION SUBANESTESICA

*ADRIANA SILVIA ADAYA-GODOY

**MARIA CRISTINA MEJIA ROMERO

***CRISTINA CORTINAS DE NAVA

RESUMEN

La exposición a contaminantes químicos ambientales como los anestésicos, pueden constituir un riesgo para la salud de la población expuesta a ellos, que es importante evaluar y prevenir.

Entre los riesgos potenciales de las sustancias químicas se encuentran la producción de daño genético, capaz de traducirse en diversas manifestaciones clínicas como: cáncer, envejecimiento prematuro, esterilidad, anomalías congénitas y muerte embrionaria, fetal o perinatal. Además del peligro de mutaciones que pueden ser transmitidas a las generaciones futuras a través de portadores clínicamente sanos.

Palabras clave: Riesgos profesionales. Polución en quirófano. Contaminación por anestésicos. Inhalación subanestésica.

SUMMARY

The chronic subanaesthetic inhalation may constitute a health risk for the exposed population to it and it is important to know and to prevent the health problems associated.

Some chemical substances may originate genetic damage, and a wide variety of clinical signals such as cancer, infertility, congenital abnormalities, embryonary, fetal or perinatal death. The mutation's risks may be transmitted to further generations.

Key words: Professional risks. Operating room pollution. Contamination by anesthetics. Subanesthetic inhalation.

En esta revisión bibliográfica sobre algunos de los riesgos y efectos adversos de la inhalación en forma crónica y en cantidades muy bajas de anestésicos de uso generalizado en nuestro medio por parte de anesthesiólogos y personal médico quirúrgico (cirujanos), así como en personal paramédico; se pretende dar una visión general de las manifestaciones clínicas que pueden ser observadas a nivel sistémico tanto en forma funcional como orgánica. Se hace necesaria la divulgación de algunos de estos aspectos para su mejor entendimiento tanto por el personal involucrado en el manejo de estos fármacos,

así como por especialistas de otras áreas, fundamentalmente por el médico internista que es quien tiene una población de pacientes heterogénea y puede enfrentarse ante casos de estudio de poblaciones que: por el tipo de trabajo que realizan, las condiciones del lugar que habitan, la terapia que reciben y aún sus hábitos personales, pueden sufrir daños diversos a la salud y tener manifestaciones clínicas diversas y/o cuadros clínicos abigarrados como consecuencia de la exposición a agentes tóxicos.

Así, este artículo de revisión pretende dar una visión

*Médico Anestesiólogo.

**Médico Internista.

***Investigador. Instituto de Investigaciones Biomédicas (UNAM).

Trabajo recibido del Instituto de Investigación Biomédicas (UNAM)

Recibido: 3 de septiembre de 1986. Aceptado: 30 de noviembre de 1986.

Sobretiros: Adriana Silvia Adaya-Godoy. Eje Central Lázaro Cárdenas núm. 313, México 06780, D.F.

generalizada no solo al anestesiólogo, cirujano y personal paramédico involucrado en la inhalación subanestésica crónica sobre un riesgo de salud, sino ofrecerlo también al médico internista como una información útil y necesaria para él.

Se ha considerado como una población en riesgo a los anestesiólogos, cirujanos y personal paramédico, en el orden respectivo; que por razones de trabajo se exponen continuamente a concentraciones subanestésicas de sustancias potencialmente tóxicas.

A continuación se resume la información actual y las evidencias que señalan algunos de los posibles efectos ocasionados por los anestésicos, tanto en organismos de experimentación, como en personal laboralmente expuesto.

Consideraciones sobre la toxicidad y metabolismo de los anestésicos. Respecto a los mecanismos de toxicidad de los anestésicos que son aplicables al daño tisular son los siguientes, tres principalmente:

1) Acumulación intracelular de sus metabolitos en cantidades tóxicas.

2) Formación de Haptenos que pueden iniciar una hipersensibilidad sistémica o la respuesta inmunológica.

3) Producción de reactivos intermediarios que pueden iniciar reacciones destructivas tisulares en cadena.

Cada mecanismo dependerá del anestésico utilizado y de la bioactivación de compuestos químicos no reactivos, como son estas sustancias, capaces de inducir la formación espontánea de complejos covalentes con organelos celulares y macromoléculas.^{1, 2}

Las propiedades lipofílicas de la molécula farmacológica de los anestésicos se incrementan en la proporción que aumenta la longitud de los grupos alquilo.³ La liposolubilidad de los fármacos está determinada por la presencia o ausencia de grupos lipofílicos o no polares en su estructura molecular por lo que la composición molecular de las membranas tiene un papel importante, ya que están formadas por capas bimoleculares de fosfolípidos, con extremos no polares o hidrofóbicos dirigidos hacia adentro de la membrana y los extremos polares o hidrofílicos cubiertos por una capa de proteína, unidas por fuerzas iónicas, todo estructurado como un mosaico fluido.⁴

Los anestésicos inhalados son altamente liposolubles y el daño esperado por acción de sus reactivos intermediarios sería fundamentalmente sobre las membranas celulares.

Por lo ya referido se ha implicado a los anestésicos volátiles en la producción de daño tisular mediado por radicales libres e iniciado por autooxidación de lípidos (lipoperoxidación). El Halotano y Cloroformo estimulan "in vivo" la lipoperoxidación en ratas pretratadas con fenobarbital.⁵

La estructura química de algunos anestésicos es muy

similar a la de algunos carcinógenos reconocidos como tales, por ejemplo el Metoxifluorano, Enfluorano e Isofluorano son Alfa haloéteres como los carcinógenos químicos bis cloro metil éter, clorometil éter y bis alfa cloro etil éter.⁶ (Figura 1).

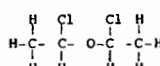
En nuestro país los anestésicos de uso más común son Halotano y Oxido nitroso.

FORMULAS ESTRUCTURALES DE VARIOS CARCINOGENOS HUMANOS CONOCIDOS Y DE FARMACOS ANESTESICOS INHALADOS (2)

CARCINOGENOS



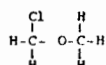
Metil Ioduro



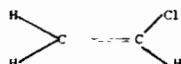
Bis(cloroetil) Eter



Bis(clorometil) Eter

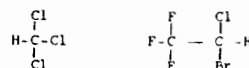


Clorometil Metil Eter



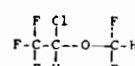
Cloruro de Vinilo

ANESTESICOS INHALADOS

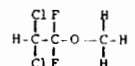


Cloroformo

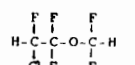
Halotano



Isofluorano



Metoxifluorano



Enfluorano



Tricloroetileno

Figura 1.

El porcentaje de los anestésicos que es metabolizado en el organismo es un factor determinante que contribuye en su toxicidad. El metoxifluorano se metaboliza un 57%, el halotano un 2.4% y el isofluorano un 0.2%, estando inclusive el primero de ellos ya en desuso por su gran toxicidad.⁷

El halotano tiene dos vías metabólicas; una vía oxidativa y una vía reductiva, esta última es minimamente utilizada en condiciones aeróbicas y es más usual en presencia de tensiones bajas de oxígeno, siendo ambos caminos metabólicos capaces de formar reactivos intermediarios causantes de daño tisular. En el aire exhalado de pacientes que recibieron halotano, se han identificado recientemente dos metabolitos de la vía reductiva; el difluorocloroetileno y trifluorocloroetano, así como un metabolito producto de su descomposición; el difluorobromocloroetileno. El metabolito mayor del halotano es el ácido trifluoracético tanto en el hombre como en animales y es excretado por la orina como una sal sódica. Otros metabolitos excretados por la orina en menor cantidad son cloro, bromo y fluor.²

Para el Oxido Nitroso en la actualidad no hay firmes evidencias que muestren que es metabolizado "in vivo". En animales de laboratorio sometidos a exposición prolongada puede originar inducción enzimática. Un estudio en el que se expuso a un grupo de ratas a concentraciones de óxido nitroso de 20% en 14 a 35 días, hubo inhibición del metabolismo hepático de la droga y la inducción de su metabolismo en pulmones y testículos.⁸

Entre las reacciones químicas que intervienen en la biotransformación de los anestésicos se encuentran las oxidaciones, reducciones y deshalogenaciones principalmente, en tales reacciones las enzimas que están primariamente involucradas en el metabolismo de substratos naturales del cuerpo, también metabolizan substratos extraños. Otro grupo de enzimas como el Citocromo P-450 metabolizan drogas por mediación de monooxigenasas y parecen utilizar primariamente sustancias extrañas como substrato, dichas enzimas se encuentran principalmente en el retículo endoplásmico hepático. Los anestésicos inhalados son metabolizados por enzimas de este grupo, por reacciones de oxidación. Los dos tipos de oxidación que se llevan a cabo en el metabolismo de los anestésicos inhalados en mayor proporción son: deshalogenación y O-dealquilación, otro tipo de oxidación menos común es la epoxidación aunque su importancia es mayor por el grado de toxicidad que esta última representa.⁹

Inducción Enzimática. - Tal evento ocurre cuando el número de moléculas de una enzima específica se incrementan debido a una síntesis acelerada o a su degradación rápida. Los sistemas enzimáticos de función mixta oxidasa para el metabolismo de drogas son generalmente inducibles.¹⁰ El fenómeno de inducción enzimática no es común a todas las drogas y parece ser independiente de la estructura química de las drogas y no se relaciona a la naturaleza de su actividad farmacológica y toxicológica. Las sustancias que producen inducción enzimática son altamente liposolubles y son metabolizadas por el citocromo P-450 al cual inducen. Se piensa que la inducción está determinada en gran parte por el grado y duración de la interacción de el fármaco (agente inductor) con la enzima correspondiente. Parece ser factible que la inducción de las enzimas que metabolizan drogas, sea el resultado de un incremento en la síntesis y/o disminución de la degradación de enzimas en las células hepáticas de animales tratados con medicamentos. Algunos investigadores han reportado la estimulación no específica de las enzimas que intervienen en el metabolismo de las drogas, por parte de los anestésicos inhalados.^{11, 12}

La actividad enzimática puede aumentar sin que haya un incremento en su cantidad, un ejemplo de ello es la inducción que presenta el hígado crónicamente enfer-

mo, donde hay disminución de las células hepáticas, las cuales incrementan su capacidad de metabolizar mayores cantidades de fármacos. Muchas clases de drogas entre las que se incluyen los anestésicos contienen uno o más miembros considerados como inductores enzimáticos.

Es importante hacer una consideración; si una droga es tóxica, su metabolismo aumentado puede disminuir su toxicidad, sin embargo, si sus metabolitos son tóxicos, el incremento de su metabolismo, aumentaría su toxicidad. La inducción enzimática no siempre trae como consecuencia la producción de metabolitos nuevos o tóxicos, o el incremento del metabolismo de todas las drogas. Aunque se sabe que varios de los metabolitos de los anestésicos pudiesen ser tóxicos para el hombre, un estudio en pacientes quirúrgicos cuyas enzimas fueron inducidas, no mostró incremento de los efectos tóxicos en estos pacientes, lo cual podría atribuirse a un fenómeno de inducción enzimática.¹³ La exposición prolongada a concentraciones subanestésicas de halotano da como resultado un incremento de su metabolismo en animales de experimentación.¹⁴ Ha sido demostrado el incremento en la actividad de las enzimas hepáticas microsomales después de anestesia administrada con halotano.¹⁵

Inhibición Enzimática. - Muchos sistemas pueden inhibir la actividad del sistema enzimático metabolizante de drogas. Tal inhibición puede dar como resultado un incremento en la duración o en los efectos tóxico-farmacológicos, así como acumulación de compuestos tóxicos normalmente no acumulados, o la disminución de los efectos tóxico-farmacológicos.

Un tipo de inhibición es por competencia; donde dos drogas compiten por la misma enzima y otro tipo de inhibición es aquella en que disminuye la cantidad de citocromo P-450 capaz de metabolizar la droga, ejemplo de esto serían los inhibidores de síntesis de proteínas como la ciclohexamida y sustancias químicas que destruyen al citocromo P-450, como el metoxifluorano, enflurano y halotano en concentraciones nM.¹⁶

Variaciones Genéticas Metabólicas. - Las variaciones en el metabolismo de las drogas en las diferentes especies son el resultado de las diferencias genéticas. Las diferencias cualitativas generalmente son por presencia o ausencia de enzimas específicas en una especie en particular. Las diferencias cuantitativas pueden ser la consecuencia de variaciones en la cantidad y localización de las enzimas, de la presencia de inhibidores naturales o de la competencia de las enzimas por el substrato.

En el hombre los factores genéticos parecen ser más importantes en el metabolismo de las drogas que aún los factores ambientales. Estudios del metabolismo de las drogas hechos en gemelos, han mostrado que existe una variación metabólica muy baja en gemelos idénti-

cos, respecto a la de gemelos fraternos, o en la población general, en el metabolismo de fármacos y esta observación es muy consistente aún en individuos sometidos a un ambiente diferente.¹⁷

Estudios sobre mutagenicidad de los anestésicos. - En años recientes ha aumentado el interés acerca del potencial mutagénico de los anestésicos inhalados y para ésto se ha hecho uso de algunas pruebas en las que son utilizados diversos sistemas biológicos. (Cuadros I y II).

Kundomal y cols.¹⁸ expusieron a la mosca de la fruta *Drosophila melanogaster* a concentraciones de 1% y 2% de halotano, enflurano, isoflurano, fluoroxeno y óxido nitroso; mostrando que halotano y fluoroxeno producían un incremento en la tasa de mutaciones letales por arriba de los grupos control. Dicho efecto fue dosis-dependiente y todas las etapas de desarrollo germinal celular mostraron igual sensibilidad a los efectos mutagénicos del halotano y fluoroxeno, no para los otros anestésicos en cuestión. Sin embargo hay estudios previos que han sido positivos para óxido nitroso en *Drosophila* y la planta *Tradescantia* conocida como hierba del pollo,^{19, 20} que no han sido plenamente corroborados en bacterias como *Salmonella Typhimurium*.²¹

A pesar de lo referido no ha sido posible definir claramente la mutagenicidad de los anestésicos inhalados y su probable carcinogenicidad, aunque las evidencias señalan que constituyen un riesgo potencial.

Se ha señalado que en la ocurrencia de los efectos tóxicos de los anestésicos, intervienen factores genéticos relacionados al metabolismo de fármacos en cada individuo.¹⁷

Manifestaciones clínicas de la toxicidad de los anestésicos. A la administración de halotano se le atribuye una entidad clínica conocida como necrosis hepática masiva, con una frecuencia de 1 en 35,000 anestesiadas,⁷ cuyo mecanismo de daño tisular aún no está bien esclarecido.

Hematopoyéticamente los anestésicos inhalados inhiben la multiplicación de leucocitos en una relación dosis-dependiente.²³

Se desconoce el mecanismo por el que es más frecuente en mujeres expuestas a la alteración de la función renal y en los hombres el daño hepático.²⁴ En personal

CUADRO II
PRUEBAS DE MUTAGENICIDAD EN ANESTESICOS²

Anestésico	Positivo	Negativo
Halotano	D	A, 8AzG, D, ICH
Oxido Nitroso	D, T	A, 8AzG, ICH
Cloroformo	—	A, 8AzG, ICH
Enflurano	—	A, 8AzG, ICH
Metoxifluorano	—	A, ICH
Isoflurano	—	A, ICH
Ciclopropano	—	A
Diethyl Eter	—	D, ICH
Tricloroetileno	A, R, L	A, ICH
Fluoroxeno	A, D, ICH	—
Divinil Eter	A, ICH	—

Abreviaturas: Ames (*Salmonella*). *Escherichia c.* = A 8 Azaguanina- fibroblastos de pulmón de Hamster chino = 8 AzG. *Drosophila melanogaster* = D. Levaduras = L. Intercambio de cromátides hermanas = ICH. *Tradescantia paludosa* = T. Ratón = R.

CUADRO I
TIPOS DE DAÑO GENETICO DETECTADO POR SISTEMAS DE PRUEBA PARA MUTAGENICIDAD (22)

Categoria	Sistema de Prueba Organismo	Tipo de Dano Detectado					Mutaciones Génicas	
		Dominantes Letales	Aberraciones Cromosómicas Translocación	Deleción	No Disyunción	Múltiples Loci específicos	Recombinaciones Inducidas	
Bacterias	<i>Salmonella typhi</i> <i>murium</i>							
	<i>Escherichia coli</i>							
Hongos	<i>Neurospora crassa</i>			+	+	+		
Plantas	<i>Vicia faba</i>		+	+	+			
	<i>Tradescantia paludosa</i>		+	+	+			
Insectos	<i>Drosophila melano gaster</i>	+	+	+	+	+	+	+
	<i>Habrobracon juglandis</i>	+	+			+	+	+
	<i>Bombyx mory</i>	+				+	+	+
Cultivos en células de mamíferos	Hamster chino		+	+	+			
	Linfoma de Ratón		+	+	+			
Mamíferos	Ratón	+	+	+	+			
Intaños	Rata	+	+	+	+			
	Hombre		+	+	+			

expuesto diariamente en lapsos cortos de tres a seis meses, se muestran cambios y alteraciones en las globulinas alfa 1, 2 beta y gamma, que están asociadas a enfermedades crónicas.²⁵

Cascorbi²⁶ muestra que de cinco anestesiólogos, cuatro de ellos tienen una excreción mayor de metabolitos en las dos horas siguientes a la exposición, en comparación con la gente no expuesta, para lo que aduce un mecanismo de inducción enzimática.

La frecuencia de cáncer en el personal femenino expuesto es mayor que en el sexo masculino sin que se haya aclarado la fisiopatogenia de tal hallazgo.²⁷ Corbett²⁸ encontró en personas con práctica anestésica de 1 a 31 años, tumores malignos de tipo poco frecuente, tales como timoma, carcinoma hepatocelular y leiomiomasarcoma de tejido subcutáneo, al comparar sus hallazgos en el registro tumoral de Connecticut, con la población general, observó que en su grupo de estudio había una frecuencia de tumores hasta tres veces mayor. El mismo autor reporta adenomas pulmonares y neoplasmas hepáticos en ratones Swiss/ICR con el uso de isoflurano.²⁹ Bruce³⁰ analiza las causas de muerte en anestesiólogos en el lapso de 20 años, encontrando una alta tendencia a la malignidad de los tejidos linfoides y reticuloendotelial.

Sobre sistema nervioso central se refieren en forma aguda, la frecuencia de cefalea, náusea, fatiga e irritabilidad. En forma crónica se observa de acuerdo al tiempo de exposición una disminución en la habilidad de resolución de las pruebas psicométricas³¹ y una alta incidencia de suicidios en los anestesiólogos.³⁰

Efecto de la inhalación subanestésica crónica sobre la reproducción. Los efectos comenzaron a estudiarse en 1966 a través de encuestas epidemiológicas efectuadas a

médicos anestesiólogos y de otras especialidades, en ambos sexos, en las que se hizo aparente que en los primeros existía una mayor frecuencia de infertilidad no voluntaria, abortos espontáneos y productos con malformaciones congénitas.³²⁻⁴²

En un estudio realizado por Vaisman³² en 303 anestesiólogas soviéticas, con edades de 24 a 38 años, señaló una frecuencia de abortos del 58%. Quienes cursaron con anormalidades durante su embarazo tenían un promedio de exposición semanal a los anestésicos inhalados de 25 horas o más. Este fue el primer estudio que alertó a la población mundial sobre si tales hallazgos serían aplicables al total de personas expuestas a la inhalación crónica de anestésicos o si se trataría de un fenómeno local.

Askrog y Harvald³³ en Dinamarca encontraron también una mayor frecuencia de abortos espontáneos en mujeres anestesiólogas, así como en matrimonios de varones anestesiólogos cuya pareja no tuvo exposición a tales fármacos. Posteriormente en Norteamérica, Inglaterra, Finlandia y Suecia se corroboraron tales hallazgos.³⁴⁻⁴² (Cuadro III).

Los estudios referidos dieron origen a la realización de estudios experimentales, en los que se sometió a animales de laboratorio, a condiciones de exposición similares a las del anestesiólogo, observando el efecto de tales sustancias sobre dichos animales y sus descendientes. (Cuadro IV y V).

Aun cuando en tales experimentos las concentraciones de halotano y óxido nítrico fueron variables, los descendientes de los animales que no eran abortados, presentaron mayor número de muertes fetales, malformaciones esqueléticas en vértebras y costillas, paladar hendido y muy bajo peso al nacer.⁴³⁻⁴⁸

CUADRO III

ENCUESTAS EPIDEMIOLOGICAS SOBRE LOS EFECTOS REPRODUCTIVOS ADVERSOS EN EL PERSONAL QUIRURGICO*

Autores	Año	País	Resultados			
			Mujeres Expuestas		Esposas de Hombres Expuestos	
			Aborto Espontáneo	Malformaciones Mayores	Aborto Espontáneo	Malformaciones Mayores
(32) Vaisman**	1966	URSS	Pos.	Neg.	—	—
(33) Askrog y Harvald**	1970	Dinamarca	Pos.	Neg.	Pos.	Neg.
(34) Cohen y cols.*	1971	E.U.	Pos.	—	—	—
(35) Knill Jones***	1972	Inglaterra	Pos.	Pos.	—	—
(36) Rosenberg & Kirves*	1973	Finlandia	Pos.	Neg.	—	—
(37) Corbett y cols.***	1974	E.U.	—	Pos.	—	—
(38) A.S.A.****	1974	E.U.	Pos.	?Pos.	Neg.	?Pos.
(39) Knill Jones****	1975	Inglaterra	Pos.	Neg.	?Neg.	Neg.
(40) Pharoa y cols.**	1977	Inglaterra	Neg.	Pos.	—	—
(41) Tomlin**	1979	Inglaterra	Pos.	Neg.	Neg.	Neg.
(42) Axelsson y Rylander**	1982	Suecia	Pos.	Pos.	—	—

*Modificado de Baden y Rice (2).

Pos = positivo (p. 003)* y (p 0.05)** y (p. 001)*** y (p. 01)****

Neg. = resultados negativos.

— = La encuesta no fue diseñada para realizar tales hallazgos.

En sistema nervioso central se encontraron complejos sinápticos anormales y degeneración neuronal.^{49, 50}

En las células germinales se comprobó el efecto tóxico de los anestésicos inhalados, así en ratas macho LEW/f Mai Kripke⁵¹ reportó que a los 14 días de expo-

sición ya había lesión de túbulos seminíferos, reducción en número de espermatozoides y aumento de formas multinucleadas.

Land⁵² realizó experimentos similares encontrando un incremento de anomalías morfológicas en los es-

CUADRO IV
ESTUDIOS RELATIVOS AL EFECTO DE LA INHALACION DE HALOTANO Y OXIDO NITROSO SOBRE LA REPRODUCCION EN ANIMALES DE LABORATORIO

RESULTADOS

Autores	Año	Anestésico utilizado	Animal de experimentación	Hallazgos Anatómo- Patológicos en las crías de los animales expuestos
Fink	1967	N ₂ 0-50%, O ₂ 21 y 25% de 2 a 6 días N ₂ 0-70%, O ₂ 30%	Ratas Sprague-Dawley el 8o. día de gestación y días 5 a 11.	Resorción embrionaria y malformación ósea de vértebras y costillas con N ₂ 0 al 50%.
Basford y Fink	1968	Halotano 8000 ppm. O ₂ 21% y 25% 12 hs.	Ratas Sprague-Dawley el día 6 a 10 de gestación.	Resorción embrionaria y malformaciones esqueléticas.
Smith	1971	Halotano 1 a 1.5% 3 hs/día, 3 días seguidos y alternadamente.	Ratones C-57, día 6 a 15 de la gestación.	Malformaciones óseas, hematomas en extremidades. Paladar hendido.
Corbett	1973	N ₂ 0-100, 1000 y 15 000 ppm. 8 a 24 hs.	Ratas (Lab. Simmonson) varios días durante la preñez.	Mayor frecuencia de muertes fetales a 1000 y 15000 ppm.
Bussard	1974	Halotano 0.6%, O ₂ 40%, N ₂ 0-60%. 3 hs/día.	Hamsters, días 9, 10 y 11 de la gestación.	Bajo peso y longitud los días 10 y 11. Día 11 más resorciones embrionarias.
Chang	1974	Halotano 10 ppm 8 hs/d. 5 d./sem.	Ratas Sprague-Dawley después de la concepción.	Complejos sinápticos anormales en SNC. Dano renal y Hepático.

CUADRO V
ESTUDIOS RELATIVOS AL EFECTO DE LA INHALACION DE HALOTANO Y OXIDO NITROSO SOBRE LA REPRODUCCION EN ANIMALES DE LABORATORIO

RESULTADOS

Autores	Año	Anestésico utilizado	Animal de experimentación	Hallazgos anatómo- patológicos	Hallazgos anatómo- patológicos en las crías de de los animales expuestos
Quimby	1974	Halotano 8-12ppm 8 hs/d. 5d./sem.	Ratas Sprague-Dawley. 0 a 60 días y 60-105d.		Degeneración neuronal. Sinapsis anormales. Déficit de aprendizaje en grupo de 0 a 60 días.
Doenicke	1975	Halotano, N ₂ O y O ₂ a diferentes concentraciones.	Ratas Sprague-Dawley. Día 6 a 10 de gestación.		Aumento en frecuencia de abortos proporcional a la cnc. de Halotano inhalada. Teratogénesis sobre costillas.
Kripke	1976	N ₂ O 0-20%, N 60%. 8-24 hs/d. más de 35 d.	Rata macho LEW/fMai.	Dano a túbulos seminíferos en 14 d. Disminución de espermatozoides maduros. Recuperación en aire ambiente (más de 3 días).	
Land	1979	Halotano 1-10 ppm. N ₂ O 50-500 ppm. 7 hs./d. 5d./sem.	Ratas macho LEW/fMai.	Anomalías morfológicas en espermatozoides	

permatozoides, planteando que los anestésicos además de ejercer probablemente un efecto tóxico sobre la espermatogénesis, podrían causar daño genético.

Aunque tales hallazgos no pueden ser completamente extrapolados a los seres humanos sin ser cautos, si brindan una orientación sobre lo que sería factible que ocurriese en el hombre ante la inhalación crónica de tales sustancias. Wyrobek⁵³ estudió las muestras seminales de un grupo de anestesiólogos con experiencia y otro grupo que iniciaba su especialidad con intervalo de un año sin encontrar cambios.

RECOMENDACIONES

De acuerdo a la revisión literaria referente al uso de anestésicos inhalados, se deben establecer medidas preventivas que permitan que el riesgo de la inhalación de anestésicos en forma crónica en bajas proporciones constituya un peligro para aquellos que están involucrados en las áreas de trabajo relativas a su empleo. También se hacen necesarios los estudios en grupos numerosos de personal expuesto a este problema para detectar la magnitud de los efectos adversos de la inhalación subanestésica crónica.

REFERENCIAS

1. CORTINAS C, OSTROSKY W P, GALVAN S. *Principios de Mutagénesis y su relación con carcinogénesis y Teratogénesis*. En: Manual de Métodos para la identificación de Mutágenos y carcinógenos Químicos Ambientales. Vol. 1. ed. México. Instituto de Investigaciones Biomédicas. U.N.A.M. pag. 5, 1980.
2. BADEN J M, RICE S A. *Metabolism and Toxicity of Inhaled Anaesthetics*. En: Miller R D. *Anesthesia*. Ch. 14, vol. 1. 1a. Ed. Churchill-Livingstone. pag. 383-424, 1981.
3. BOWMAN W C, RAND M J. *Farmacología*. 2a. ed. Interamericana, México, pag. 7.5 7.6 1984.
4. PÉREZ T R. *Membranas Biológicas*. En: Patología Molecular Subcelular y Celular. 1a. ed. Prensa Médica Mexicana. México, pag. 235-236, 1975.
5. BROWN B R. *Hepatic Microsomal Lipoperoxidation and Inhalation Anesthetics: A Biochemical and Morphologic Study in the Rat*. *Anesthesiol* 1972; 36:458-463.
6. NIOSH. *Criteria for a Recommended Standard. Occupational Exposure to Waste Anesthetic Gases and Vapors*. DHEW 1977; 77: 75.
7. COUSINS M J, PLUMMER J L, DE LA HALL P. *Toxicity of Volatile Anesthetic Agents*. *Clinics in Anesthesiology* 1984; 2:352.
8. RAO D S, MERIDIAN D J, TONG Y S. *Biochemical Toxicology of Chronic Nitrous Oxide Exposure*. *Pharmacology* 1979; 21:216-221.
9. VAN DYKE R A, GANDOLFI A J. *Anaerobic Release of Fluoride from Halothane. Relationships to the Binding of Halothane Metabolites to Hepatic Cellular Constituents*. *Drug Metab Dispos* 1976; 4:40-52.
10. PARKE D V. *Mechanism and Consequences of the Induction of Microsomal Enzymes of Mammalian Liver*. *Biochem* 1972; 130:53.
11. CONNEY A H. *Pharmacological implications of Microsomal Enzyme Induction*. *Pharmacol Rev* 1967; 19:317-329.
12. LINDE H W, BERMAN M L. *Non-specific stimulation of Drug-metabolizing enzymes by inhalation anesthetic agents*. *Anesth Analg* 1971; 50:656-662.
13. GREENE N M. *Halothane anesthesia and Hepatitis in a high risk population*. *N Engl J Med* 1973; 289:304.
14. ROSS W T, CARDELL R R. *Proliferation of Smooth Endoplasmic reticulum and Induction of Microsomal drug-metabolizing Enzymes after ether or halothane*. *Anesthesiol* 1978; 8:325-329.
15. LOFT S, BOEL J, KYST A, RASMUSSEN B O, HARSÉN S H, DOSSING M. *Increased Hepatic Microsomal Enzyme Activity after surgery under Halothane or Spinal Anesthesia*. *Anesthesiol* 1985; 62:11-16.
16. IVANETICH K M, LUCAS S, MARSH J A. *Organic Compounds. Their Interaction with and Degradation of Hepatic Microsomal. Drug-metabolizing enzymes in vitro*. *Drug Metab Dispos* 1978; 6:218-23.
17. CASCORBI H F, VESSEL E S, BLAKE D A. *Genetic and Environmental Influence on Halothane Metabolism in Twins*. *Clin Pharmacol Ther* 1971; 12:50-56.
18. KUNDOMAL Y R, BADEN J M. *Halothane and Fluoroxene are Mutagenic in Drosophila melanogaster*. *Anesthesiol* 1984; 61 (Suppl): 250.
19. GARRET S, FUERT R. *Sex-linked Mutations in Drosophila after Exposure to various Mixtures of Gas Atmospheres*. *Environ Res* 1974; 7:286-292.
20. SPARROW A H, SCHAIRER L A. *Mutagenic Response of Tradescantia to Treatment with X-Rays, EMS, BDE, Ozone, SO₂, N₂O and Several Insecticides*. *Mutat Res* 1974; 26:445-454.
21. BADEN J M, BRINKEMHOFF M, WHARTON R S. *Mutagenicity of Volatile Anesthetics: Halothane*. *Anesthesiol* 1976; 45:311-321.
22. *Environmental Mutagenic Society*. *Environmental Mutagenic Hazards*. *Science* 1975; 167:503-516.
23. DUNCAN P G, CULLEN B F. *Anesthesia and Immunology*. *Anesthesiol* 1976; 45:522-531.
24. COHEN E N, BROWN B W, BRUCE D L, CASCORBI H F, JONES T H, WHITCHER C E. *Occupational Disease Among Operating Room Personnel. A National Study*. *Anesthesiol* 1974; 41:321-340.
25. EVERS W, RACZ C B. *Occupational Hazards in Anesthesia, Survey of Blood Enzymes, Morphology and Serum Proteins in Anesthesia Residents*. *Anaesth Rean Intensive Ther* 1975; 2:179-181.
26. CASCORBI H F, BLAKE D A, HELRICH M. *Difference in the Biotransformation of Halothane in Man*. *Anesthesiol* 1970; 33:119-123.
27. BRUCE D L, EIDE K A, LINDE H W, ECKENHOFF J E. *A Prospective Survey of Anesthesiologists Mortality 1967-1971*. *Anesthesiol* 1974; 41:71-74.
28. CORBETT T H, CORNELL R G, LIEDING K, ENDRESS J L. *Incidence of Cancer Among Michigan Nurse-anesthetists*. *Anesthesiol* 1973; 38:260-263.
29. CORBETT T H. *Cancer and Congenital Anomalies Associated with Anesthetics*. *Ann NY Acad Sci* 1976; 271:58-66.
30. BRUCE D L, EIDE K A, LINDE H W, ECKENHOFF J E. *Causes of Death Among Anesthesiologists. A 20 year Survey*. *Anesthesiol* 1968; 29:565-569.
31. BRUCE D L, BACH M J. *Trace Effects of Anesthetic Gases on Behavioral performance of Operating Room Personnel*. H.E.W. Publication (NIOSH) 1976; 76:169.
32. VAISMAN A I. *Working Conditions in Surgery and their Effect on the Health of Anesthesiologists*. *Eksp Khir Anesthesiol* 1967; 3:44-49.
33. ASKROG V, HARVALD B. *Teratogenic Effect of Inhalation Anesthetics*. *Nord Med* 1970; 83:498-504.
34. COHEN E N, BELLVILLE J W, BYRON W, BROWN J R. *Anesthe-*

- sia Pregnancy and Miscarriage: A study of Operating Room Nurse and Anesthetists. *Anesthesiol* 1971; 35:343-347.
35. KNILL-JONES R P, RODRIGUEZ L V, MOIR D D, SPENCE A A. *Anaesthetic Practice and Pregnancy. Controlled Survey of Woman Anaesthetists in the United Kingdom.* *Lancet* 1972; 1:1326-1328.
36. ROSENBERG P, KIRVES A. *Miscarriages Among Operating Theatre Staff.* *Acta Anesthesiol Scand* 1973; 53 (Suppl): 37-42.
37. CORBETT T H, CORNELL R G, ENDRESS J L, LIEDING K. *Birth Defects Among Children of Nurse-anesthetists.* *Anesthesiol* 1974; 41: 341-344.
38. ASA AD HOC COMMITTEE. *Occupational Disease Among Operating Room Personnel; A National Study.* *Anesthesiol* 1974; 41:321-340.
39. KNILL-JONES R P, NEWMAN B J, SPENCE A A. *Anaesthetic Practice and Pregnancy. A Controlled Survey of Male Anaesthetists in the United Kingdom.* *Lancet* 1975; 2:807-809.
40. PHARO A P O D, ALBERMAN E, DOYLE P. *Outcome of Pregnancy among Woman in Anesthetic Practice.* *Lancet* 1977; 1:34-36.
41. TOMLIN P J. *Health Problems of Anaesthetists and their Families in the West Midlands.* *Br J Med* 1979; 1:779-784.
42. AXELSON G, RYLANDER R. *Exposure to Anaesthetic Gases and Spontaneous Abortion: Response Bias in a Postal Questionnaire Study.* *Int J Epidem* 1982; 11:250-256.
43. FINK B R, SHEPARD T H, BLANDAU R J. *Teratogenic Activity of Nitrous Oxide.* *Nature* 1967; 214:146-147.
44. BASFORD A B, FINK B R. *The Teratogenicity of Halothane in the Rat.* *Anesthesiology* 1968; 29:1167-1173.
45. SMITH B E, USUBIAGA L E, LEHRER S B. *Cleft Palate Induced by Halothane Anesthesia in C-57 Black Mice.* *Teratology* 1971; 4:242.
46. CORBETT T H, CORNELL R G, ENDRESS J L, MILLARD R L. *Effects of Low Concentrations of Nitrous Oxide on Rat Pregnancy.* 1973; 39:299-301.
47. BUSSARD D K, STOELTING R K, PETERSON C, ISHAQ M. *Fetal Changes in Hamsters Anesthetized with Nitrous Oxide and Halothane.* *Anesthesiol* 1974; 41:275-278.
48. DOENICKE A, WITTMAN R, HEINRICH P, PAUSCH H. *Abortive Effect of Halothane.* *Anesth Analg* 1975; 32:41-46.
49. CHANG L W, DUDLEY A W JR, LEE Y K, KATZ J. *Ultrastructural Changes in the Nervous System after Chronic Exposure to Halothane.* *Exp Neurol* 1974; 45:209-219.
50. QUIMBY K L, ASHKENASE L J, BOWMAN R E, KATZ J, CHANG L W. *Enduring Learning Deficits and Cerebral Synaptic Malformations from Exposure to ten Parts of Halotane per Million.* *Science* 1974; 185:625-627.
51. KRIPKE B J, KELMAN A D, SHA N K, BALOGH K, HANDLER A H. *Testicular Reaction to Prolonged Exposure to Nitrous Oxide.* *Anesthesiol* 1976; 44:104-113.
52. LAND P C, OWEN E L, LINDE H W. *Mouse Sperm Morphology during early Spermatogenesis.* *Anesthesiol* 1979; 51 (Suppl): 259.
53. WYROBEK A J, BRODSKY J, GORDON L B S, MOORE D H, WATCHMAKER G, COHEN E N. *Sperm Studies in Anesthesiologists.* *Anesthesiol* 1981; 55:527-532.