

ARTÍCULO DE REFLEXIÓN

Oxido Nitroso: ¿Su uso se ha vuelto obsoleto?*

Hans-Joachim Priebe¹

Un número creciente de Anestesiólogos Europeos han ido limitando el uso rutinario del Óxido Nitroso (N_2O) desde hace varios años y muchos de ellos no lo están utilizando más. En algunos Departamentos de Anestesia ya no existe central de N_2O . ¿Cuáles son las razones para este cambio en la práctica rutinaria de la anestesia?

Las desventajas del N_2O son numerosas. Su empleo ha sido asociado con efectos adversos sobre varios sistemas orgánicos. Causa expansión de los espacios que contienen gases e hipoxia por difusión en post operatorio inmediato; tiene efecto emetizante, produce daño genético, contamina el medio ambiente, aumenta al riesgo de explosión, excluye el uso de flujos bajos y metabólicos en el circuito anestésico. Sin embargo, el mayor problema está (por su condición potencialmente letal) en los efectos tóxicos sobre los sistemas nervioso y hematológico, como en la imposibilidad de usar una FiO_2 alta.

I. El N_2O interfiere el metabolismo de la vitamina B12. Inactiva, en forma irreversible, la metionina-sintetasa por inactivación de la cianocobalamina mediante oxidación irreversible de iones cobalto (Co^{+2} a Co^{+3}). Cerca del 50% de la metionina-sintetasa es inactivada, después de 1 hora de exposición al N_2O ; luego de esto, la formación de nueva metionina-sintetasa requiere de 3 a 4 días en el humano. De esta manera, la insuficiencia de vitamina B12 puede conducir a severo deterioro neurológico (Ej.: degeneración sub-aguda de la medula espinal y/o encefalopatía)¹, o hematológico (Ej.: anemia megaloblástica).

La severidad del daño producido depende de la duración de la exposición y de la concentración del N_2O , como del estado de la cobalamina del paciente. En éste con deficiencia de vit. B12 subclínica es usual que concentraciones no tóxicas de N_2O puedan producir deterioro neurológico, como neuropatías en el post-op. Por lo menos, 10 casos de mielosis funicular han sido reportados en pacientes con esta anomalía. La durabilidad de la anestesia ha sido entre 1.5 y 3.5 horas (no es necesario que sean de larga duración) y los síntomas neurológicos pueden presentarse entre 2.5 y 8 semanas después. Tres de estos pacientes se recuperaron totalmente y siete sufrieron dificultad permanente para la marcha.²

Existen reportes de deficiente hematopoyesis en pacientes expuestos al N_2O . Éstos varían desde leves efectos bioquímicos megaloblásticos en la medula ósea, hasta depresión severa de ella con anemia y muerte. Esto puede producirse aún en exposiciones cortas al N_2O . Leves deficiencias de la síntesis de DNA en células de la medula ósea, tomadas para trasplantes se han observado en donantes que han sido expuestos al N_2O , por períodos tan cortos como 75 a 120 minutos.

Ha sido ampliamente difundido el hallazgo, a mediados de los años 50, sobre la similitud entre la toxicidad del N_2O y la deficiencia de vitamina B12, lo cual condujo al uso de este último en un estudio de la anemia perniciosa, en ratas como modelo de experimentación, observándose que el N_2O era mucho más potente como inductor de la anemia perniciosa en un grupo de ratas, que la dieta pobre en vit. B12 en otro grupo.

II. El uso de N_2O impide la administración de FiO_2 altos (0.7 – 0.8). Esto es de enorme importancia clínica ya que tal posibilidad es benéfica: (a) como factor de seguridad; y (b) mejora el comportamiento del paciente a bajo costo y sin ningún riesgo.

* Conferencia dictada en NYSSA 57th POSTGRADUATE ASSEMBLY – Diciembre de 2003, New York.

1. Hans-Joachim Priebe, MD, FRCA, FFARCSI
Professor of Anesthesiology
Department of Anesthesiology
University Hospital

a) Dependiendo del paciente y otros factores quirúrgicos, una FiN_2O de 0.6-0.7 puede resultar en una PaO_2 de 110-150 mmHg. En cambio, una FiO_2 de 0.7-0.8 en aire puede resultar en una $\text{PaO}_2 > 350$ mmHg. **Pregunta No. 1:** ¿en cuál de las dos situaciones quisiéramos estar al afrontar una aguda y potencial catástrofe de la ventilación? (Ej.: extubación accidental en un paciente boca abajo o durante una cirugía maxilo-facial mayor, intubación difícil inesperada). Cuando estamos usando una alta FiN_2O , se tarda sólo 30 a 45 segundos en llegar a una $\text{PaO}_2 < 60$ mmHg.; cuando estamos utilizando una FiO_2 alta, esto puede tardar alrededor de 90 segundos. En ambos casos, el "pre-desastre" transcurre igual con una SpO_2 entre 98 y 100%. **Pregunta No. 2:** ¿Seremos capaces de evitar la posibilidad de un imprevisto, repentino y letal problema ventilatorio? Desde luego que NO. Exactamente, por esto es que pre-oxigenamos a nuestros pacientes antes de la inducción de la anestesia, para crear una "reserva" de oxígeno útil.

b) Una FiO_2 alta (0.7-0.8) mejora el comportamiento del paciente. Ésta activa defensas inmunológicas en el alvéolo³ y disminuye a la mitad el riesgo de infecciones quirúrgicas (de 11 a 5%)⁴. Algo importante, una FiO_2 alta no es causa de atelectasias, ni dificultad de intercambio gaseoso pulmonar.⁵

III. El N_2O difunde a los espacios de contenido gaseoso. Causa expansión indeseable de pequeños neumotórax, bulas enfisematosas, neumoencéfalo, embolia aérea y de CO_2 . Distensión intestinal que, además, de incomodar al cirujano, podría ser causa de náuseas y vómito p.o., demora en la recuperación de la función, con retardo en la salida después de una cirugía de colon. El aumento de presión en el oído medio, probablemente está asociada con NVPO, ruptura del tímpano o expulsión del injerto timpánico. El aumento de presión en el manguito del tubo endotraqueal puede producir lesiones en la mucosa traqueal.

IV. El N_2O tiene numerosos efectos adversos sobre el cerebro. Consecuencias tóxicas sobre el tejido neuronal en el cerebro, isquémico o no, en modelos de experimentación en animales. En el humano puede inducir actividad pseudo-convulsiva en el EEG.

V. El N_2O es teratogénico. Es un hecho irrefutable que es el único anestésico volátil, con el cual se ha podido demostrar que es causa de teratogénesis en modelos de mamíferos. El riesgo de aborto en las mujeres embarazadas, que se exponen al N_2O en su trabajo, no se ha podido

demostrar con certeza, pero se ha reportado disminución de la fertilidad en aquellas que trabajan como Asistentes Dentales, expuestas a altas concentraciones de N_2O . Definitivamente: la exposición ocupacional al óxido nitroso no es propiamente cosa de risa. La potencial teratogénesis en el embarazo, no es suficientemente conocida ni por el anestesiólogo ni por las pacientes. Existiendo técnicas anestésicas alternativas disponibles, rutinarias en la práctica, ¿por qué asumir el riesgo? Se han retirado del mercado drogas con menos evidencia de producir lesiones.

VI. El N_2O puede causar ceguera. Recientemente se han reportado dos casos de ceguera, después del uso de N_2O .

VII. El N_2O ha disparado explosiones intra-operatorias durante cirugía laparoscópica.* Es la razón por la cual ya no se usa más como medio de expansión en estas cirugías.

Veamos ahora una serie de argumentos tradicionales que han soportado el uso continuado del N_2O :

No. 1: Produce buenas analgesia y amnesia. Consideremos la siguiente información farmacocinética, para una hipotética droga anestésica intravenosa: EC_{50} 105ng/mL, EC_{50} alerta 60ng/mL, dosis máxima permitida 70ng/mL. ¿Podría ser ésta una droga anestésica útil, con futuro? Al contrario, altamente indeseable porque la concentración plasmática EC_{50} alerta (60ng/mL) y máxima permitida 70ng/mL, tienen un margen terapéutico muy estrecho y al mismo tiempo muy distante de la EC_{50} (105ng/mL).

Estimemos la información respectiva del N_2O : MAC incisión 105%, MAC alerta 60%, concentración máxima permisible 70%. **Pregunta No. 3:** ¿Encontramos alguna diferencia entre el comportamiento de la droga anestésica intravenosa descrita y el del N_2O ? Desde luego que NO.

No. 2: El N_2O es una droga barata. Sopesemos las consecuencias que tendría el abandono del N_2O : no habría necesidad de su almacenamiento en central de gases ni cilindros especiales, ni de mantenimiento técnico regular. Las máquinas de anestesia no tendrían apremio de equipos especiales ni detectores para evitar la administración accidental de 100% N_2O . Todo esto disminuiría los costos.

Además, el uso de flujos bajos en anestesia $< 0.5\text{L}/\text{min}$. preserva la temperatura y la humedad de la vía aérea. Reduce la necesidad de mantener activamente estos parámetros, lo cual también abarata costos.

A una FiN_2O de 0.6-0.7 la asimilación del N_2O es de 500-1000mL/min. Después de 5 a 10 minutos, disminuye a 200-400mL/min., y después de 20-30 minutos es de 100-200mL/min. En consecuencia, la transición del N_2O a flujos bajos ($\text{FGF} < 1\text{L/min.}$) o mínimos ($\text{FGF} < 0.5\text{L/min.}$) es posible solamente después de 15 a 20 minutos de iniciada la anestesia. El uso de flujos “metabólicos” (promedio 250mL/min.) es imposible. Todo esto aumenta los costos.

No. 3: El uso del N_2O aminora el riesgo del “despertar intraoperatorio”. Esto no ha sido soportado por ningún estudio controlado. Por el contrario, hay numerosos reportes de pacientes que han despertado durante anestesia con N_2O . Muchos de esos casos debidos a la administración de $\text{O}_2/\text{N}_2\text{O}$, relajante muscular, opioide, hiperventilación y “algo más” (injustificado), asumiendo que la amnesia está a cargo del N_2O . En contraste, con una mezcla de O_2 /aire será obvio que “algo más” se necesita para asegurarse de tener el paciente “dormido”.

No. 4: El N_2O tiene un significativo margen de seguridad. Es frecuente observar que muchos efectos colaterales leves se tomen a la ligera, y las consecuencias colaterales severas, indeseables se desprecien porque son “muy raras”. Sin embargo: ¿sabiendo de los muchos efectos colaterales y de cómo tratarlos, justifica la exposición continua de nuestros pacientes a ellos? El punto es: tomémoslo en conjunto, los efectos colaterales son muchos, algunos de ellos son severos, indeseables y a veces irreversibles. ¿Qué le puede decir usted a un paciente que presente daño neurológico irreversible, después de una exposición corta al N_2O ? ¿Qué esto es “muy raro”? ¿Su paciente aceptará que este es el primer caso de lesión neurológica, luego de emplear óxido nitroso observado por usted en su larga práctica como anestesiólogo? ¿Usted no sabía que se podría presentar?. Actualmente sabemos que existen mejores y más seguras alternativas.

De lo anterior se deduce: las contraindicaciones relativas y absolutas para el uso del N_2O , son múltiples. Incluyen neuroanestesia, pacientes con hipoxia potencial, lesión o trauma cerebral, cualquier condición en la cual se pueda manifestar embolia gaseosa, cualquier condición en la cual se pueda manifestar expansión de gas intracavitario, técnicas que incluyan dosis altas de opiodes para cirugía cardíaca, pacientes con posible deficiencia de Vit. B12, pacientes con anemia megaloblástica,

todas las mujeres en edad reproductiva, vegetarianos absolutos, pacientes con enfermedades malignas y sepsis severas, y posiblemente pacientes de edad avanzada. Son pocos los pacientes sin contraindicación.

Conclusiones: Es predecible que el uso del N_2O puede causar numerosos problemas, algunos de ellos de considerable relevancia clínica. No sólo esto, su aplicación es realmente peligrosa. El gran problema es que los pacientes con alto riesgo no pueden ser identificados sólo clínicamente. Lo más seguro, ante la duda, es simplemente: **¡¡NO USE N_2O !!** La única alternativa aceptable sería administrar Vit. B12 en el pre-operatorio a todos los pacientes que vayan a recibir N_2O , aunque sea en procedimientos cortos.

Con tantas contraindicaciones relativas y absolutas en una mano, y tantas alternativas disponibles y seguras en la otra: ¿para qué joder usando todavía el N_2O ? Si el N_2O puede tener un par de ventajas, estas son altamente cuestionables en la práctica anestésica moderna. Curiosamente, son aceptadas como ventajas solamente por quienes usan el N_2O rutinariamente, pero no tienen mucha experiencia en la administración de anestesia general en otras técnicas sin N_2O .

Cuando elegimos el N_2O , aceptamos los numerosos, algunos severos, efectos colaterales; **elegimos en contra del uso de FiO_2 altos** (y de su factor de seguridad y efecto benéfico sobre nuestro paciente); **desechamos el uso de flujos mínimos o “metabólicos” de gases frescos** (y la reducción concomitante de costos). El uso seguro del N_2O debe incluir más tests preoperatorios, que excluyan deficiencias sub-clínicas de vit. B12, y agregar la monitoría de presión en el manguito del tubo endotraqueal.

Conociendo todas las desventajas asociadas al uso del N_2O , dudando de sus posibles ventajas, y ante la presencia de nuevas drogas anestésicas altamente efectivas, seguras y de fácil manejo, con la experiencia personal, después de un período increíblemente corto, uno no necesita más el N_2O . Muchos anestesiólogos en Europa han abandonado su empleo. Están convencidos que el utilizar el N_2O no sólo es totalmente innecesario para lograr una óptima anestesia, sino que entorpece el logro de ella. Por lo tanto, consideran ciertamente que: **el uso del N_2O se ha vuelto obsoleto.**

BIBLIOGRAFIA

1. Hadzic A., Glab K., Sanborn KB., Thys DM.,. Severe neurologic deficit after nitrous oxide anesthesia. *Anesthesiology* 1995; 83:863-6
 2. Holloway KL., Alberico AM. Postoperative myeloneuropathy: a preventable complication in patients with B12 deficiency. *J Neurosurg* 1990; 72: 732-6
 3. Kotani N., Hashimoto H., Sessler DI., Muraoka M., Hashiba E., Kubota T., Matsuki A. Supplemental intraoperative oxygen augments antimicrobial and proinflammatory responses of alveolar macrophages. *Anesthesiology* 2000; 93: 15-25
 4. Greif R., Akca O., Horn EP., Kurz A., Sessler DI., for the Outcome Research Group. Supplemental perioperative oxygen to reduce the incidence of surgical-wound infection. *N Engl J Med* 2000; 342: 161-7
 - 5- Akca O., Podolsky A., Einsenhuber E., Panzer O., Hetz H., Lampl K., Lackner FX., Wittmann K., et al. Comparable postoperative pulmonary atelectasis in patients given 30% or 80% oxygen during and 2 hours after colon resection. *Anesthesiology* 1999; 91: 991-8.
- * Traducción con autorización del autor, por el Dr. Jorge Osorio Reyes, Miembro del Comité Editorial de la Revista Colombiana de Anestesiología.