



## LECTURA CRÍTICA DE ARTÍCULO

## Óxido Nitroso: Implicaciones en la morbi-mortalidad a largo plazo

**Artículo original:** Leslie K, Myles P, Chan M, Forbes A, Paech M, Peyton P, et al. Nitrous oxide and long-term morbidity and mortality in the ENIGMA trial. *Anesthesia-analgesia* 2011;101(2):387-393. ([PubMed](#)) ([pdf](#))

Hidalgo C, Sánchez A, Palacios E.

Hospital Virgen de las Nieves, Granada.

### Resumen

Existe una relación fisiopatológica entre la exposición al óxido nitroso y los efectos a largo plazo en la morbilidad y mortalidad postoperatoria. Sin embargo esta relación no ha sido evaluada estadísticamente. Con los datos del estudio ENIGMA se ha demostrado que la administración de óxido nitroso está asociada con un incremento a largo plazo en el riesgo de infarto agudo de miocardio (IAM) pero no en la mortalidad ni en la incidencia de accidente cerebrovascular agudo (ACV).

### Introducción

Existe una relación fisiopatológica entre la exposición al óxido nitroso y los efectos a largo plazo en la morbilidad y mortalidad postoperatoria. Sin embargo esta relación no ha sido evaluada estadísticamente. Con los datos del estudio ENIGMA se ha demostrado que la administración de óxido nitroso está asociada con un incremento a largo plazo en el riesgo de **infarto agudo de miocardio (IAM)** pero no en la **mortalidad** ni en la incidencia de **accidente cerebrovascular agudo (ACV)**.

### Resumen

La hipótesis de los autores es que el uso intraoperatorio de óxido nitroso durante la cirugía no cardíaca podría aumentar el riesgo de muerte, IAM y ACV.

El óxido nitroso disminuye la actividad de la metionina, altera la síntesis de la vitamina B12 causando un incremento

dosis-dependiente de las concentraciones de homocisteína en sangre en los días posteriores a la cirugía. El aumento en los niveles de homocisteína afecta a la función endotelial y a la estabilidad de la placa de ateroma. La hiperhomocisteinemia está relacionada con un incremento en el riesgo cardiovascular <sup>1</sup>.



Se trata de un estudio retrospectivo que toma como muestra los pacientes incluidos en el ensayo clínico multicéntrico, ENIGMA trial, realizado previamente <sup>2</sup>; en el que incluyeron

2050 pacientes mayores de 18 años que se sometieron a cirugía no cardíaca con una duración mayor de 2 horas, aleatorizando entre dos grupos: los que recibieron un 70% de óxido nítrico con un 30% de oxígeno y un segundo grupo expuesto a un 80% de oxígeno y un 20% de nitrógeno. Además se seleccionó un subgrupo de pacientes en los que se determinó el nivel de homocisteína preoperatorio y postoperatorio.

Se definió IAM cuando se demostraron cambios típicos de la curva enzimática y alguno de los hallazgos siguientes: síntomas típicos de isquemia, cambios electrocardiográficos (aparición de onda Q o cambios en el segmento ST), o necesidad de intervención coronaria. El ACV se definió como nuevo déficit neurológico que persistía 24 horas o más, confirmado por un Neurólogo, TAC o RMN. La supervivencia fue definida como el tiempo hasta el último contacto o la fecha de fallecimiento.

La recogida de datos se realizó a través de entrevistas telefónicas y si no había respuesta por parte del paciente (después de 3 intentos) se ponían en contacto con los familiares o con su médico.

Se recogieron las siguientes variables: la edad, sexo, peso, clasificación ASA, historia de cardiopatía isquémica, carácter urgente de la cirugía, anemia, cirugía abdominal, mantenimiento con propofol o con anestésicos volátiles, la monitorización del índice bispectral, la duración de la anestesia y el uso de óxido de nítrico.

Se hizo un análisis por intención de tratar. La media de seguimiento fue de 3,5 años, 380 pacientes fallecieron tras la cirugía (12 durante los primeros 30 días y 368 después). Las causas de la muerte fueron cáncer (76%), IAM (5%),

ACV (1%), otras muertes cardiovasculares (2%), fallo respiratorio (1%), sepsis (6%), otras causas (6%) y causas desconocidas (3%). La incidencia de infarto fue de un 4,5% (91 pacientes) y de ACV de 2,2% (44 pacientes).

Los niveles altos de homocisteína estaban presentes 11% de los pacientes sin IAM y en el 46% de los que padecieron IAM.

Se realizó un análisis univariante y multivariante relacionando las variables arriba descritas con el riesgo de IAM, ACV y muerte. El óxido nítrico no incrementó el riesgo de muerte, Odds Ratio (*OR*)=0,98 con un Intervalo de Confianza (*IC*) al 95% entre 0,8-1,2 y  $p=0,82$ . Tampoco incrementó el riesgo de ACV, *OR*=1,01, *IC* al 95%: 0,55-1,87,  $p=0,97$ . Sí hubo asociación entre óxido nítrico y la aparición de infarto agudo de miocardio, *OR* 1,59 (*IC* al 95%: 1,01-2,5,  $p=0,04$ ).

### Comentario

Como conclusiones se deduce que el óxido nítrico está asociado con un incremento a largo plazo de riesgo de infarto de miocardio pero no de fallecimiento o ACV. La fuerza de asociación entre el óxido nítrico y el IAM es baja, *OR* de 1,59. Se está llevando a cabo un ensayo clínico que incluye a pacientes con riesgo de enfermedad coronaria para aumentar esta relación, ENIGMA II<sup>3</sup> y si existe también un mayor riesgo de ACV y de muerte.

No se podrían extrapolar estos datos a otras situaciones en las que se usa el óxido nítrico, como en la cirugía menor, cirugía pediátrica o en la analgesia para el parto.

Una limitación potencial de este estudio es que las concentraciones de oxígeno

inspirado no son homogéneas en ambos grupos, con lo que las diferencias encontradas podrían deberse a este hecho y no la exposición de óxido nítrico.

Otras variables que no han sido incluidas y que podrían haber modificado los datos de este ensayo son la estabilidad hemodinámica intraoperatoria y la profundidad anestésica, las cuales influyen en las complicaciones postoperatorias.

Otro sesgo a considerar es que las variables resultado podrían estar infraestimadas al ser recogidas a partir de los pacientes o de su médico o por falta de datos en los registros médicos.

El uso rutinario de óxido nítrico en cirugía mayor en adultos podría estar cuestionado a la luz de los resultados de estos estudios, aunque son necesarios más ensayos clínico diseñados para demostrar este efecto.

## Bibliografía

- 1.- Myles P, Chan M, Leslie K, Peyton P, Paech M, Forbes A. Effect of nitrous oxide on plasma homocysteine and folate in patients undergoing major surgery. *Br J Anaesth* 2008;100:780–6. ([PubMed](#)) ([pdf](#))
- 2.- Myles P, Leslie K, Chan M, Forbes A, Paech M, Peyton P, Silbert B, Pascoe E. Avoidance of nitrous oxide for patients undergoing major surgery: a randomized controlled trial. *Anesthesiology* 2007;107:221–31. ([PubMed](#)) ([pdf](#))
- 3.- Myles P, Leslie K, Peyton P, Paech M, Forbes A, Chan M, Sessler D, Devereaux P, Silbert B, Jamrozik K, Beattie S, Badner N, Tomlinson J, Wallace S. Nitrous oxide and perioperative cardiac morbidity (ENIGMA-II) trial: rationale and design. *Am Heart J* 2009;157:488–94. ([PubMed](#))

---

### Correspondencia al autor

C. Hidalgo  
[autor@anestesiario.org](mailto:autor@anestesiario.org)  
Servicio de Anestesia y Reanimación.  
Hospital Virgen de las Nieves, Granada.

---

[Publicado en AnestesiaR el 6 de mayo de 2011](#)