

HALOTHANE Y NECROSIS HEPATICA

DR. CLEMENTE ROBLES²

Se presenta una observación personal de necrosis hepática mortal después de la administración de Halothane en un enfermo en excelentes condiciones de salud, en que se practicó una operación de neurocirugía. Se discuten los aspectos fundamentales del tema, y parece que del estudio del mismo se puede concluir que pese a que las relaciones entre Halothane y necrosis hepática se han estudiado con extraordinaria amplitud, y en grandes grupos de enfermos, el asunto no está todavía completamente resuelto; y que la necrosis es una complicación rara, pero no tan rara que no pueda ocurrir en la práctica de un cirujano activo. Parece indudable que el Halothane es responsable de lesiones hepáticas, aun cuando el mecanismo por el cual estas lesiones se producen no está todavía suficientemente aclarado. Se sugiere que toda observación al respecto, debe ser publicada procurando que el estudio sea lo más completo posible con el objeto de que la acumulación de este material clínico, sirva de base para profundizar el estudio del tema y llegar a conclusiones firmes. (GAC. MÉD. MÉX. 97: 1484, 1967).

DESDE 1956, después de amplios estudios farmacológicos se introdujo a la práctica quirúrgica un nuevo agente anestésico, el 2 bromo, 2 cloro, 1, 1, 1, trifluoroetano. Se trata de un hidrocarburo halogenado que se designó con los nombres comerciales de Halothane^(R) o Fluothane^(R). Las principales ventajas que ofrece son dos: su alto poder anestésico y el no ser explosivo; vino a llenar una necesidad, pues de los anestésicos conocidos unos son potentes pero explosivos, como el ciclo propano y otros no son explosivos,

pero de bajo poder como el óxido nitroso.

Pronto su aplicación se generalizó, gozando de la predilección de los cirujanos, especialmente de aquéllos que usan con amplitud de la electrocoagulación.

En 1958, Virtue y Payne,¹ señalaron el caso de un enfermo en quien se practicó colecistectomía usando Halothane y que murió con necrosis hepática y pancreática; en este enfermo el procedimiento quirúrgico pudo también haber causado la complicación mortal.

El mismo año, Burnap² reportó 2 casos más que fueron diagnosticados como necrosis hepática; los 2 habían recibido anestesia con Halothane y uno de ellos murió.

¹ Trabajo presentado en la sesión ordinaria del 7 de junio de 1967.

² Académico numerario, Hospital General de México, Secretaría de Salubridad y Asistencia.

Nuevos casos de necrosis hepática, aparentemente causadas por el Halothane, siguieron apareciendo en la literatura médica; ya para 1964 había cerca de 40 casos publicados.³

Posteriormente, han aparecido cuando menos otros 50 casos de enfermos que desarrollaron ictericias graves y que habían recibido Halothane, ya como único agente anestésico, ya como componente de la mezcla de anestésicos administrados. Se trata de informes individuales de casos habitualmente, aún cuando no siempre, fatales.

Entre nosotros no sé que se haya publicado alguna observación de esta naturaleza. El objeto de esta comunicación es dar a conocer un caso personal y discutir el tema.

CASO CLÍNICO

E. G., natural de Agua Blanca, Edo. de México, de 21 años de edad, soltero, comerciante, consultó por primera vez en noviembre de 1966.

Antecedentes. Sin importancia.

Su padecimiento se inició 3 meses antes, con los siguientes síntomas: crisis epileptiformes de tipo gran mal, en número de tres que dejaban como fenómeno post-crítico confusión mental pasajera; cefaleas persistentes y ligeros trastornos visuales.

El estudio general demostró que se trataba de un adulto joven, extraordinariamente vigoroso, con temperatura de 36.7°C, pulso 72 por minuto, tensión arterial de 120/80 y 16 respiraciones por minuto. El examen físico general fue negativo.

El estudio neurológico señaló como único dato de interés reducción ligera de los sectores temporales, del campo visual. Las radiografías simples del cráneo señalaron ligero ensanchamiento de la silla turca por hipertensión endocraneana. El angiograma carotídeo derecho parecía dentro de límites normales, pese a ligera separación hacia afuera de las arterias cerebrales anteriores. Se practicó neuromiografía fraccionada, que demostró defecto de llenado en la parte anterior del tercer ventrículo, y dilatación de

los ventrículos laterales. Estos cambios se consideraron compatibles con un quiste del tercer ventrículo. El electroencefalograma resultó normal.

Los exámenes de laboratorio de rutina fueron normales. No se hicieron pruebas de funcionamiento hepático por no juzgarse necesarias.

Se propuso y se aceptó, la realización de una intervención quirúrgica que fue realizada tres días después de la angiografía carotídea que a su vez se practicó con Halothane, aparentemente sin complicaciones.

Bajo anestesia general con Halothane, administrado según la técnica habitual con intubación endotraqueal, se hizo craneotomía frontal derecha y por vía transventricular, del lateral correspondiente, se visualizó el agujero de Monro derecho que estaba casi totalmente ocluido por una masa quística, de color blanquecino, como de 2.5 cms. de diámetro, que ocupaba la parte anterior del ventrículo medio y se encontraba adherido al epéndimo, y surcado por 2 venas que fueron electrocoaguladas. A continuación el tumor se disecó cuidadosamente para liberarlo del piso ventricular. Al practicar estas maniobras, se rompió la pared, dejando escapar su contenido coloide, que se aspiró con lo cual se facilitó la resección completa de la cápsula. Se verificó la hemostasis y se cerró por planos sin dejar canalización. La duración de la operación fue de tres horas. Se transfundieron 1,000 c.c. de sangre total y durante toda la duración del acto operatorio no se registraron accidentes ni complicaciones; la tensión arterial se mantuvo dentro de límites normales sin registrar bajas de importancia.

La evolución postoperatoria fue completamente satisfactoria durante las primeras 48 horas, al cabo de las cuales apareció fiebre hasta de 39.5°C y edema importante de la cabeza y del cuello que dificultaba la respiración, por lo cual se practicó traqueostomía con lo cual hubo mejoría notable normalizándose la temperatura; dos días después, la temperatura subió esta vez hasta 40°C, manteniéndose alrededor de esta cifra de manera continua, pese al uso de agentes físicos; apareció entonces coluria, luego subictericia y al día siguiente ictericia franca. Al quinto día se registró una crisis grave de hipotensión arterial con tensión arterial máxima de 70 y mínima de 40, que se explicó por la aparición, unas horas más tarde, de abundante melena; se repuso la sangre perdida, transfundiéndose 1,500 c.c. de sangre total; a partir de entonces las hemorragias del tubo digestivo se repitieron, sin poder llegar a controlarse, obligándonos en cada

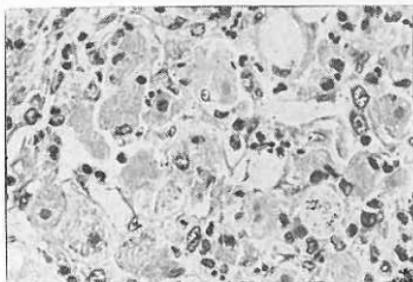


FIGURA 1

ocasión a reponer los volúmenes perdidos. Al octavo día se practicó laparotomía exploradora que demostró que el sangrado se efectuaba en el intestino delgado, no en el estómago ni en el duodeno, y que el hígado presentaba el aspecto característico de la necrosis amarilla aguda. Se tomó biopsia hepática que se envió al Dr. Jorge Albores, quien informó:

"La arquitectura hepática se encontró alterada por la presencia de áreas irregulares de necrosis eosinofílica (Fig. 1), que eran más extensas en la porción centrolobulillar. Los hepatocitos necrosados habían perdido sus núcleos y en algunos sitios se observaron globos hialinos en la luz de los sinusoides hepáticos (Fig. 2). Existía un infiltrado inflamatorio mononuclear, tanto en los espacios porta como en los lobulillos (Fig. 3). Había esteatosis irregular y signos de regeneración hepática."

Las pruebas de funcionamiento hepático arrojaron los siguientes resultados: bilirrubinas en suero sanguíneo: directa, 6.2 mg.; indirecta, 4.5 mg.; bromosulfonolftaleína a los 3 minutos, 25%; fosfatasa alcalina, 4

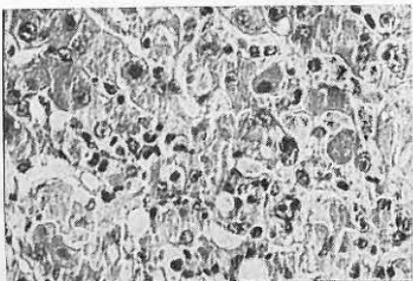


FIGURA 2

unidades Bodansky; transaminasa glutámico-oxalacética, 640 unidades; transaminasa glutámico-pirúvica, 1,820 unidades; proteínas totales, 5.8 g.; albúminas, 2.8 g.; globulinas, 3 g. %; cefalina colesterol, +++; timol, +++; colesterol total, 96 mg.; colesterol esterificado, 35%; tiempo de protrombina, 27 segundos; en la orina había pigmentos biliares.

El estudio histopatológico de la pieza fue interpretado como "quiste coloide del tercer ventrículo".

El enfermo murió al iniciarse el décimo día de su evolución postoperatoria, con crisis convulsivas y otras manifestaciones de ataque severo al sistema nervioso. No hubo autopsia.

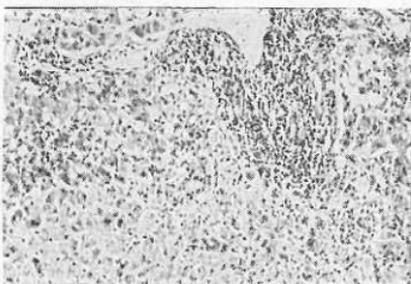


FIGURA 3

DISCUSIÓN

La aparición de complicaciones hepáticas graves de origen iatrogénico, es bien conocida; se sabe que algunas sustancias medicamentosas gozan de efecto tóxico específico sobre la celdilla hepática, como el cloroformo y el tetracloruro de carbono; otros medicamentos son capaces de inhibir la acción de la monoaminoxidasa, tales como la hidrazida y otras mas producen colestasis como la clorpromazina.¹⁵

La aparición de informes en la literatura que señalaba la aparente relación de efecto a causa entre el Halothane, y la necrosis hepática, tuvo como efecto inmediato el que muchas insti-

tuciones hospitalarias restringieran su uso de manera drástica, a lo menos hasta que esta situación se aclarase debidamente. No todos los anestesiólogos siguieron esta línea de conducta, y muchos continuaron usando el Halothane en la forma habitual.

Sin embargo, organizaciones responsables, especialmente en los Estados Unidos se echaron a cuestras la difícil tarea de definir el poder hepatotóxico del Halothane y definir cuáles son sus peligros y hasta qué punto puede considerársele un anestésico seguro.

Ya en diciembre de 1961 el Comité de Anestesia de la Academia de Ciencias (N.A.S.) y el Consejo de Investigación Nacional (N.R.C.) designaron un grupo para dar atención especial a todos los aspectos clínicos de la anestesia con Halothane y a su posible asociación con necrosis hepática postoperatoria. En octubre de 1962 se designó un comité de tres personas para estudiar las relaciones entre la anestesia por Halothane y la necrosis hepática.

A principios de 1963 los fabricantes del gas, realizaron una encuesta mandando un cuestionario a 1,500 anestesiólogos distinguidos repartidos en todo el mundo con el objeto de hacer un estudio estadístico retrospectivo; contestaron cerca de 1000 y se llegó a conclusiones que después señalaremos.

En mayo de 1963, los propios fabricantes publicaron una advertencia basada en la observación de doce casos fatales de necrosis hepática, algunos después de la realización de colecistectomía u otras operaciones sobre las vías biliares. En dicha advertencia se señala

la administración de Halothane a enfermos con "padecimientos del hígado o de las vías biliares, no es de recomendarse".

En junio del mismo año, con fondos del National Institute of General Medical Sciences, se constituyó el llamado National Halothane Study. Se partió de la base de que el estudio sería largo y difícil, pero que debería hacerse por tratarse de una droga muy valiosa en la práctica diaria.

He consultado cuidadosamente los informes respectivos y la literatura que he podido encontrar, y creo que los puntos más importantes a discusión son los siguientes:

I. ¿Cuál es la incidencia de la necrosis hepática después de la administración del Halothane?

II. ¿Cuál es la patogenia de dicha necrosis?

III. ¿Es realmente el Halothane el agente responsable de la necrosis hepática o bien ésta obedece a otras causas?

IV. ¿Qué conducta se deriva del estudio de los puntos anteriores?

I. *Incidencia.* Si tomamos en cuenta la gran frecuencia con que se usa el Halothane, podríamos señalar que los accidentes señalados constituyen una complicación rara. Es así que hasta 1963, los accidentes que hasta entonces se habían señalado y que no pasaban de 50, correspondían cuando menos a 15.000,000 de anestias.

Las cifras de morbilidad varían mucho según los autores que se han ocupado del tema:

Gingrich y Virtue,⁵ revisaron las estadísticas del Medical Center de la

Universidad de Colorado, entre julio de 1953 y julio de 1963. Seleccionaron todos los casos en que se presentó ictericia o hepatitis postoperatoria, desecharon aquellos en que estos síntomas existían desde antes de la cirugía y encontraron las siguientes cifras:

Anestésias por inhalación. . . . 24,112
Anestésias por Halothane. . . . 3,073

Hubo pacientes que presentaron lesión hepática aguda, algunas acompañadas de necrosis pancreática; todos fueron comprobados por el examen postmortem y correspondieron en la siguiente forma:

Caso No. 1, a ciclopropano.

Caso No. 2, a óxido nitroso y barbiturados.

Caso No. 3, a hipotermia.

Caso No. 4, a ciclopropano.

Caso No. 5, a Halothane en un enfermo en que se practicó colecistectomía y exploración de las vías biliares.

Caso No. 6, a anestesia epidural con hidrocaína.

Caso No. 7, a ciclopropano y éter.

Hubo además dos pacientes que después de la colocación de válvulas aórticas utilizando como anestésico el Halothane, tuvieron manifestaciones de insuficiencia cardíaca, e hipotensión arterial durante el postoperatorio inmediato.

De los datos anteriores, concluyen lo siguiente:

La incidencia en la necrosis hepática en pacientes quirúrgicos y sin antecedentes hepáticos, es de 1 por 4,380; después de la anestesia con productos hi-

drocarbonados fluorinados, de 1 por 3,790; después de otros agentes por inhalación, de 1 por 4,064; después de la anestesia por conducción, de 1 por 6,550; necrosis hepática en pacientes no quirúrgicos, 1 por 2,850.

Dykes, Waltzer y cols.⁶ estudiaron la incidencia del sufrimiento parenquimatoso agudo del hígado después de 46,923 casos en que se administraron anestésicos generales; en este grupo hubo 18 casos de necrosis hepática:

Incidencia después de la administración de Halothane, 1 por 1,836. Incidencia después de la administración de otros anestésicos generales, 1 por 3,224.

Consideran que esta diferencia no tiene significado estadístico. Pero es importancia señalar que cuatro pacientes recibieron subsecuentemente nueva administración de la droga que nos ocupa, y ninguno de ellos presentó síntomas de disfunción hepática después de la segunda administración.

Wilson, Tarrow y cols.⁷ estudiaron una serie de 10,129 enfermos en quienes se usó Halothane:

Seis pacientes presentaban ictericia en el momento de usar el anestésico, los seis sobrevivieron; y ciento diez pacientes recibieron tres o más anestésias con Halothane y seguidos hasta 3 meses después, en ninguno de ellos se señaló daño hepático.

Slater, Gibson y cols.⁸ estudiaron las estadísticas del Massachusetts General Hospital, entre el 1o. de enero de 1959 y el 31 de diciembre de 1962, encontrando que se habían practicado 64,162 operaciones de las cuales se habían usado el Halothane en 14,865; dentro de

este grupo hubo 1,148 muertos, mas de 12 horas y menos de 6 semanas después de la operación. Se hizo el estudio histopatológico del hígado en 708, de los cuales habían recibido Halothane 142. Se eliminaron todos los casos en que había habido padecimiento hepático previo y quedaron 9 casos de necrosis central y uno de necrosis masiva de todo el hígado, de los cuales uno recibió ciclopropano, seis anestésicos generales distintos al Halothane y tres Halothane; uno de estos casos fue el de necrosis masiva o sea encontraron incidencia de necrosis hepática con Halothane, tres por 14,865, lo que equivale a 1 por 4,895; incidencia de otros anestésicos, 7 por 32,238, que equivale a 1 por 4,605.

Green y Mungabin⁹ concluyen, después de estudiar las respuestas a la encuesta ya señalada, y que fue realizada por los fabricantes del gas, que la incidencia de la necrosis hepática es de 1 por 100,000 anestесias.

De todas las estadísticas publicadas, seguramente la que permite sacar mejores conclusiones, es la del estudio realizado por el National Halothane Study¹⁰ que comprende un período de 4 años, en que reunieron las estadísticas de 34 hospitales, en que se procuró hacer la necropsia del mayor número posible de casos y en que los estudios fueron realizados por un grupo de clínicos, patólogos, estadígrafos, bacteriólogos, etc., y en que lograron reunir datos que correspondían a 856,500 anestесias. Dentro de este grupo hubo 16,840 muertos; en 11,289 se practicó la necropsia que fue completa en mas del 60% de los casos. En esta serie se estu-

dió la morbilidad de Halothane, comparándola con la de otros anestésicos que fueron los siguientes: óxido nitroso y barbitúricos, ciclopropano, éter, y un grupo en que bajo la denominación de otros, se incluyeron todos los otros anestésicos que no corresponden a los capítulos anteriores.

Se advierte desde luego que el uso del Halothane se ha incrementado de manera notable en todo el mundo, pasando del 11% en 1959, hasta el 48.5% en 1962. Actualmente seguramente este porcentaje es mucho mayor y existen instituciones en que el más del 60% de las anestесias se administran utilizando el Halothane.

Se tomó en cuenta además el estado físico de los enfermos, siguiendo para esto la clasificación de la Sociedad Americana de Anestесiólogos, que los divide en los siguientes grupos:

1. Sin complicaciones sistémicas.
2. Con moderadas complicaciones sistémicas.
3. Con severas complicaciones sistémicas.
4. Con complicaciones sistémicas extremadamente graves.
5. Emergencias del grupo 1 y 2.
6. Emergencias del grupo 3 y 4.
7. Enfermos moribundos.

Las biopsias de hígado fueron examinadas por un grupo de patólogos que desconocían la historia clínica; dicho grupo sospechó necrosis masiva del hígado en 946 casos, la confirmó sin dudas en 222, en que además encontraron que se podía eliminar la autólisis del tejido hepático, la existencia de tumo-

res, infarto o abscesos; en 82 fueron clasificados como necrosis masiva, en 115 como necrosis mediana y en 25 como necrosis mínima. Los 82 casos fueron colectados de 10,171 necropsias, lo que equivale a 1 por 125 y a 1 por 10,000 administraciones de anestésicos.

Las operaciones fueron agrupadas para fines del análisis, en de baja, mediana y alta mortalidad; las de baja mortalidad incluyen operaciones sobre los ojos, la boca, herniorrafias, dilatación y curetaje uterino, histerectomía, cistoscopia y operaciones plásticas; las de alta mortalidad incluyen craneotomías, operaciones de corazón abierto, laparotomías por síndrome abdominal agudo y grandes resecciones viscerales; las de mediana mortalidad comprenden arbitrariamente todas las otras operaciones que no han sido señaladas.

Llama la atención desde luego, que la necrosis hepática ocurre más a menudo en operaciones de alta mortalidad: tres necrosis después de 366,992 operaciones de baja mortalidad es decir, 0.1 por 10,000; cuarenta y siete necrosis después de 427,355 operaciones de mediana mortalidad, lo que equivale a 1.1 por 10,000; treinta y dos necrosis después de 61,719 operaciones de alta mortalidad, es decir 5 por 10 000. La complicación se presentó especialmente

después de grandes intervenciones neuroquirúrgicas o de tórax con corazón abierto, pero hubo también casos de cirugía abdominal; especialmente aquellos complicados con choque, hemorragia, o infección grave.

Contrariamente a lo esperado, no hubo mayor incidencia después de operaciones sobre las vías biliares; 27,677 pacientes sufrieron colecistectomía o exploración quirúrgica de las vías biliares y sólo hubo seis casos de necrosis masiva.

La cifra mas alta de necrosis hepática ocurrió después de la administración de ciclopropano.

Hubo 80,600 pacientes que tuvieron dos o mas operaciones con anestesia general en el mismo o subsiguientes meses, y se advierte claramente que la incidencia de la necrosis masiva, es considerablemente mayor, (24 por 80,600, o lo que es lo mismo, 3 por 10,000), en pacientes que habían sufrido múltiples operaciones, contra 0.7 por 10,000 en enfermos que habían recibido una sola anestesia. Esto fue particularmente claro con el Halothane, que en operaciones múltiples motivó una incidencia de 10 por 14,000, lo que equivale a 7.1 por 10,000. A continuación, se presentan algunas tablas que aclaran estos conceptos:

TABLA I
DISTRIBUCION DEL USO DE ANESTESICOS POR AÑO

Año	Hal.	ON + B	Ciclo	Eter	Otros	Núm. total
1959	11.0	35.5	20.5	17.3	15.7	207,261
1960	22.7	28.4	18.8	14.3	15.8	211,421
1961	35.1	23.4	16.4	9.6	15.5	210,728
1962	48.5	15.5	13.4	6.9	15.7	227,105

TABLA 2
DISTRIBUCION POR INSTITUCIONES

<i>Hal.</i>	<i>ON + B</i>	<i>Ciclo</i>	<i>Eter</i>	<i>Otros</i>
29.8	25.5	17.2	11.9	15.6

TABLA 3
ESTIMACION DEL NUMERO DE NECROSIS HEPATICAS
EN DIVERSAS OPERACIONES

Cifras × 10,000				
1.02	0.69	1.70	0.49	0.82

TABLA 4
CIFRAS BRUTAS DE MORTALIDAD (SEIS SEMANAS)

1.87	1.49	2.54	1.35	2.51
------	------	------	------	------

TABLA 5
CIFRAS DE MORTALIDAD EN OPERACIONES SEGUN EL RIESGO
DEL ENFERMO (SEIS SEMANAS)

	<i>Hal.</i>	<i>ON + B</i>	<i>Ciclo</i>	<i>Eter</i>	<i>Otros</i>	<i>Totales</i>
Desconocido	1.77	1.52	2.93	1.89	2.31	1.99
Grupo 1	0.19	0.17	0.33	0.26	0.35	0.24
Grupo 2	1.52	1.60	2.56	1.49	2.12	1.78
Grupo 3	6.92	6.92	10.56	5.52	6.89	7.24
Grupo 4	15.53	15.40	18.64	22.43	18.45	17.27
Grupo 5	1.12	1.23	1.36	2.08	2.33	1.46
Grupo 6	10.89	12.19	12.49	14.40	14.41	12.53
Grupo 7	25.19	23.72	33.75	28.51	38.60	31.48
Totales	1.72	1.71	3.40	1.86	2.98	2.20
Cifras corregidas	0.88	0.88	1.29	0.96	1.15	

TABLA 6
CIFRAS DE MORTALIDAD CORREGIDA SEGUN EL ESTADO FISICO, LA EDAD,
EL SEXO Y PORCENTAJE DE MUERTES DENTRO DE SEIS SEMANAS

<i>Mor. Proc. Quirúr.</i>	<i>Hal.</i>	<i>ON + B</i>	<i>Ciclo</i>	<i>Eter</i>	<i>Otros</i>	<i>Totales</i>
Bajo	0.23	0.16	0.26	0.18	0.34	0.22
Medio	1.92	1.97	2.77	1.85	2.58	2.21
Alto	8.54	9.23	12.58	9.30	10.84	9.33

Del estudio de estos análisis estadísticos, parece que puede concluirse que la necrosis hepática, es una complicación poco frecuente después de la administración de anestésicos generales, que cuando ocurre, intervienen otros factores, como choque, anemia, infección sobreañadida o padecimientos hepáticos preexistentes, que son ajenos a la anestesia. Existen sin embargo, casos en que la necrosis hepática no tiene ninguna explicación satisfactoria, y entonces es razonable pensar que pudo ser causada por el agente anestésico utilizado en el caso particular. En los casos señalados, el Halothane se encontraba precisamente en esa situación, pero parece claro también que el ciclopropano tiene una incidencia mayor de complicaciones hepáticas, en los cuales se acepta como mecanismo la vasoconstricción esplácnica, con disminución del aporte sanguíneo al hígado, como causa determinante, más que un efecto directo sobre la celdilla hepática.

La mortalidad global del Halothane, corresponde aproximadamente al 1.87% el promedio de otros anestésicos es de 1.93%. Parece no haber ninguna evidencia que permita concluir que el uso del Halothane en pacientes con padecimientos de hígado o de las vías biliares, favorece la necrosis hepática. En operaciones de mediana morbilidad, las cifras parecen corresponder al Halothane en un 2% y a otros anestésicos, en un 2.5%, o sea casi 25% mayor en estos últimos.

Del estudio de estas estadísticas se ha obtenido otra conclusión que nos parece de la mayor importancia, y es que

las diferencias de mortalidad comparada entre los distintos anestésicos, no es de ninguna manera tan acentuada, como las diferencias entre diversas instituciones que utilizan los mismos anestésicos apuntados. Parece que estas variaciones muy importantes, obedecen a lo que podríamos llamar el factor personal, que incluye la habilidad, el entrenamiento, la experiencia, etc. del cirujano, así como del personal a sus órdenes (enfermeras, técnicos, etc.).

II. *Patogenia.* Hay dos circunstancias desfavorables que no han permitido establecer con certidumbre, la patogenia de las necrosis hepáticas en los casos que nos ocupan:

La primera es la imposibilidad de reproducir las lesiones o el cuadro clínico en animales de experimentación.¹¹ Todos están conformes en que pocos medicamentos han sufrido pruebas tan exhaustivas, como el Halothane, previas a su introducción a la terapéutica humana, pero la experimentación en animales, ha permitido el producir lesiones muy discretas que de ninguna manera son comparables a las grandes necrosis observadas en la clínica humana.

La otra dificultad, no menor por cierto, es que hay graves escollos, para algunos imposibilidad, de distinguir las lesiones hepáticas que aparecen después de la administración de Halothane, de aquellas que son características de las hepatitis virales.¹²

Tomando en cuenta lo anterior, nos contentaremos con señalar que las explicaciones patogénicas que se han dado a las necrosis hepáticas que nos ocupan, son las siguientes:

1. Se trata de hepatitis virales y la administración de Halothane, simplemente ha agravado o ha coincidido en su aparición, con una hepatitis ya existente o que se encontraba en fase preclínica.

En apoyo de esta manera de pensar, se aducen dos argumentos: *a)* las lesiones anatomopatológicas, son exactamente las de las hepatitis virales; y *b)* las hepatitis virales son padecimientos muy frecuentes, y que lo son cada día más, de tal manera, que una coincidencia es factible y aún fácil.

Dentro de esta manera de pensar, más que de relaciones de causa a efecto entre la administración de Halothane y la aparición de necrosis hepáticas, cabría hablar de coincidencia entre una y otra.

Hay sin embargo motivos para suponer que la naturaleza no es viral:

a) tiempo de incubación menor de un mes; *b)* presencia de síntomas poco frecuentes en las hepatitis virales; *c)* aparición (estadística) después de la aplicación de Halothane.

2. Se trata de un problema de sensibilización especial de la celdilla hepática al agente anestésico Halothane,¹⁴ similar a la que existe para otros anestésicos, por ejemplo la novocaína. Johnstone piensa que el Halothane no llena los requisitos señalados por Klatskin para poder ser considerado como sustancia hepatotóxica y que los cambios encontrados en el hígado, más bien corresponden a "cambios alérgicos causados por sustancias antigénicas en un hígado sensibilizado".¹⁵

Esta tesis tiene a nuestro modo de ver, insuficientes bases clínicas y experimentales.

3. Se trata de impurezas del Halothane,¹⁷⁻¹⁸ mejor que de dicho gas. En efecto, se ha señalado como una impureza frecuente del Halothane, el diclorohexafluorobuteno. En 1963 se señaló que aún concentraciones muy pequeñas de esta impureza y que son el resultado de la manufactura del gas, pueden aumentar peligrosamente dentro de los tanques de almacenamiento, y aún en los vaporizadores, llegando a adquirir concentraciones de 0.03% y en el mono pueden originar lesiones hepáticas graves.

Con base en estos estudios, se ha mejorado el proceso de fabricación del gas y a partir de 1965 los fabricantes norteamericanos (Ayerst Laboratories), manifestaron por escrito que el gas que se consume, a lo menos en los EE.UU., está completamente libre de impurezas; ya que nosotros recibimos únicamente gases manufacturados en dicho país, podemos considerar que a partir de esa fecha este peligro prácticamente ya no existe.

4. El Halothane tendría un poder citotóxico específico, para la celdilla hepática, similar al del cloroformo con el cual el Halothane tiene parentesco químico.¹³⁻¹⁶

Con base en estudios experimentales y en la descripción de las necrosis originadas por el cloroformo, que son distintas morfológicamente a las atribuidas al Halothane, pensamos que esta manera de pensar carece también de bases suficientes clínicas y experimentadas.

5. Por último, cabría la posibilidad de que el mecanismo por el cual el Halothane origina necrosis hepáticas, no estuviese todavía suficientemente aclarado.

III. *Causalidad.* Con base en los puntos señalados, resulta difícil afirmar que el Halothane es el agente responsable de las necrosis hepáticas que se presentan después de su administración, pero pensamos también que no se le puede excluir de toda culpabilidad. Es así como todos los autores hablan en términos un tanto cuanto vagos, en que se dice que se le puede considerar como un agente anestésico seguro, pero cuya administración puede ser seguida en un número muy reducido de casos, de necrosis con insuficiencia hepática mortal, insistiendo en que esta complicación aparece con una frecuencia similar o aún menor que la que ocurre cuando se administran otros anestésicos, como el ciclopropano por ejemplo.

Esta postura que parece lógica, choca sin embargo con el sentido común, ya que los informes han aparecido en diversas partes del mundo por distintos observadores, frecuentemente clínicos y cirujanos avezados y con amplia experiencia, y es natural que se piense que es demasiada coincidencia lo que ocurre.

Fue así como Popper,¹⁹ no satisfecho con los argumentos señalados y que parecen excusar al Halothane, pensó que la única prueba que sería irrefutable, sería el recurrir a lo que él llamó un "test provocativo", es decir tratar de provocar experimentalmente en el hu-

mano lesiones del parénquima hepático, utilizando para ello voluntarios.

La prueba ya se logró y su resumen es el siguiente:²⁰ se trata de un individuo del sexo masculino, de 32 años de edad, con antecedentes de rinorrea alérgica, que trabajó durante 3½ meses como anestesiólogo, estando por tanto expuesto a la inhalación de vapores de Halothane. En junio de 1965, notó fatiga y náuseas, en agosto su orina se hizo oscura y apareció ictericia; la ictericia duró tres semanas y las pruebas de laboratorio correspondieron a una ictericia hepato-celular con 7% de eosinofilia. El examen radiológico de las vías biliares fue considerado como normal. El paciente fue puesto en reposo, se le alejó de toda posibilidad de seguir inhalando vapores de Halothane, y con tratamiento médico se logró que sus pruebas de funcionamiento hepático se normalizaran y los síntomas clínicos desaparecieran. Se le propuso someterse a un "test provocativo" haciéndolo inhalar Halothane durante unos cuantos minutos. El enfermo aceptó; cinco horas más tarde presentó calosfrío, náuseas, dolor de cabeza, mialgias; la temperatura subió hasta 39.4°C. Al día siguiente no apareció ictericia pero sus pruebas de laboratorio demostraron un aumento significativo de la bilirrubinemia, y de las transaminasas en el suero; hubo eosinofilia de 1,238 eosinófilos por mm³ y ligera trombocitopenia. La bilirrubina en suero sanguíneo fue de 13 mg., la transaminasa glutámica pirúvica de 1,500 unidades, la transaminasa glutámica-oxalacética de 1,555 unidades, la deshidrogenasa láctica de

1,060 unidades, la fosfatasa alcalina de 7 unidades, la transpeptidasa de 31 unidades y la bromosulfufenoltaleína de 31%. Desgraciadamente, dos intentos de biopsia hepática fallaron. Las modificaciones de transaminasas duraron tres semanas. El ataque del hígado se consideró causado seguramente por el Halothane. Se sugirió la intervención de algún mecanismo alérgico por el alza de eosinófilos, quizás sensibilización previa por inhalación de Halothane. Afortunadamente la prueba correspondió a irradación de unos cuantos minutos; el cuadro no fue grave y el enfermo curó.

Independientemente del mecanismo, esta observación única, parece indicar que el Halothane indudablemente tiene efecto nocivo sobre el hígado y que aun dosis pequeñas son capaces de sensibilizar a las personas que lo inhalan. Esto parece tener especial importancia para los anesthesiólogos. Pensamos que toda observación de este tipo de patología debe ser publicada, procurando realizar un estudio completo de los pacientes, con el objeto de que de la acumulación de estos datos, surjan conclusiones firmes.

REFERENCIAS

1. Virtue, R. W. y Payne, R. W.: *Post-operative death after fluothane*. *Anesthesiology*. 19: 562, 1958.
2. Burnap, T. K.; Galla, S. J. y Vandam, L. D.: *Anesthetic, circulatory and respiratory effects of Fluothane*. *Anesthesiology*. 19: 307, 1958.
3. Allen, H. L. y Metcalf, D. W.: *A search for Halothane liver complication*. *Anesth. Analg.* 34: 159, 1964.
4. Mushin, W. W.: *Halothane and liver dysfunction: a retrospective study*. *Brit. Med. J.* 2: 239, 1964.
5. Gingrich, T. F., Virtute, R. W.: *Post operative liver damage; Is anesthesia involved?* *Surgery*. 57: 241, 1965.
6. Dykes, M. H. M., Waltzer, S. G., Slater M. E., Gibson, J. M. Ellis, D. S.: *Acute parenchymatous hepatic disease following general anesthesia*. *J.A.M.A.* 193: 339, 1965.
7. Wilson, R. D., Tarrow, A. B. y Garvin, S.: *Hepatic effects of Halothane*. *Anesthesia and Analg.* 34: 40, 1964.
8. Slater, E. M., Gibson, J. M., Dykes, H. M., y Walzer, S. G.: *Post operative liver necrosis*. *New Eng. J. Med.* 270: 983, 1964.
9. Green, K. G., y Mungavin, J. M.: *Halothane and the liver: retrospective studies*. *Proc. Roy. Soc. Med.* 57: 311, 1964.
10. *Cooperative study: summary of the National Halothane study*. *J.A.M.A.* 197: 275, 1966.
11. Babior, B. y Davidson, C.: *Hepatitis: drug or viral?* *Am. J. Med.* 41: 491, 1966.
12. Lucke, B., y Mallory, T.: *The fulminant form of epidemic hepatitis*. *Amer. J. Path.* 22: 287, 1946.
13. Rollason, W. N.: *Chloroform, halothane and hepatotoxicity*. *Proc. Roy. Soc. Med.* 57: 1964.
14. Sherlock, S.: *Halothane and the liver*. *Proc. Roy. Soc. Med.* 57: 305, 1964.
15. Cook, G. S., y Sherlock, S.: *Jaundice and its relation to therapeutic agents*. *Lancet*, i: 175, 1965.
16. Cohen, E. N.: *Impurity in Halothane anesthetic*. *Science* 141: 899, 1963.
17. Cohen, E. N.: *The chemistry and toxicity of dichloro hexafluorobutene*. *Anesthesiology*, 26: 140, 1965.
18. Popper, H.: *Therapeutic agents and the liver*. Mc. Intyre y Sherlock, Oxford, 1965.
19. Belfrage, S., Ingermar, A., y Stig, A.: *Halothane hepatitis in an anesthetist*. *Lancet*, II: 1946, 1966.

COMENTARIO OFICIAL

DR. HORACIO JINICH¹

EL INTERESANTE trabajo presentado por el Dr. Clemente Robles se presta a varios comentarios de tipo general y particular.

Conviene comenzar recordando y subrayando que el carácter tóxico se encuentra en la esencia misma de los medicamentos, la mayoría de los cuales han conquistado un lugar en la Farmacopea gracias, precisamente, a que ejercen alguna acción represiva sobre alguna función o proceso metabólico. En otras palabras, la toxicidad es, habitualmente, la propiedad más característica y valiosa de toda droga. Tiene, sin embargo, que ser selectiva, para que la substancia química pueda ser considerada como fármaco. Toxicidad selectiva significa capacidad de lesionar a cierta clase de materia viviente (a la que los farmacólogos denominan "forma no económica") respetando a otra clase (llamada "forma económica" por los farmacólogos), aunque las dos se encuentren en íntimo contacto. Ambas pueden estar relacionadas entre sí, como parásito y huésped, o como dos tejidos diferentes de un mismo organismo.

Los anestésicos generales ilustran de manera clara lo que se quiere decir por toxicidad selectiva: mientras más tóxico es el anestésico, mayor es su valor, pero sólo si su toxicidad es selectiva para el sistema nervioso central y sólo si esta toxicidad es completamente reversible.¹

A pesar de su indudable utilidad los fármacos son, de todas maneras, compuestos extraños al medio interno, que ponen en

peligro la conservación del organismo viviente y que deben, por ende, ser excretados. De ello se encarga el riñón, cuando son suficientemente hidrosolubles: son entonces filtrados por los glomérulos y eliminados con mayor o menor velocidad. Pero si son liposolubles, el problema es más difícil. Los peces y anfibios lo han resuelto eliminando las substancias liposolubles a través de los tegumentos cutáneos y las membranas de sus agallas. Pero los vertebrados superiores: reptiles, aves y mamíferos, al haber abandonado el mar y haberse vuelto terrestres, tuvieron que desarrollar enzimas especiales, capaces de hacer más polares, hidrosolubles, a los compuestos liposolubles. Estas enzimas se encuentran en el interior de las células hepáticas, en el retículo endoplásmico liso, sistema de canales que ponen en contacto al citoplasma con los flúidos extracelulares y en cuyas paredes se encuentran enzimas oxidantes, reductoras, hidrolíticas y conjugantes.²

Es el hígado, por lo tanto, el órgano encargado de actuar bioquímicamente sobre numerosas drogas, convirtiéndolas, mediante acción enzimática, en compuestos susceptibles de ser excretados. No es, por lo tanto, de extrañar que este órgano sea uno de los más vulnerables a la acción tóxica de las drogas. Esta es una consecuencia lógica de su localización anatómica y de su fisiología específica.

Compuestos químicos de efecto claramente letal son, habitualmente, fáciles de reconocer y no suelen convertirse en fármacos. Pero muchos medicamentos producen efec-

¹ Académico numerario. Instituto Nacional de la Nutrición.

tos tóxicos en un número limitado de individuos, particularmente susceptibles. Estos sujetos representan, probablemente, el extremo terminal de una curva de distribución de Gauss normal, o quizás formen un grupo separado, en una distribución bimodal. En todo caso, no debemos olvidar que la variedad en la respuesta y la aparición de reacciones raras, inesperadas, son la regla con casi todas las drogas y que esta falta de respuesta uniforme se debe a diferencias fisiológicas y bioquímicas que existen, no sólo entre especies diferentes, sino entre individuos de una misma especie, y muy especialmente entre los seres humanos. Una gran parte de esta variabilidad debe atribuirse a la singularidad, genéticamente determinada de cada individuo, singularidad que no se manifiesta solamente en sus rasgos exteriores sino, más importante aún, en su constitución bioquímica. La biotransformación de las drogas está mediada, como hemos dicho, por una serie de reacciones enzimáticas. La actividad de cada una de esas enzimas está determinada por un gene, cuando menos. La aplicación de técnicas bioquímicas y genéticas en terapéutica, farmacología y toxicología, está permitiendo una comprensión cada vez mejor del problema, a todas luces importante, de la variación en la respuesta a los agentes farmacológicos.³⁻⁴

Las lesiones hepáticas inducidas por medicamentos y toxinas han sido clasificadas en 4 grupos:^{5, 6, 7}

1. Alteración hepatocelular zonal, especialmente necrosis de las células hepáticas, a menudo asociada a metamorfosis grasa y ejemplificada por los efectos del tetracloruro de carbono. Este tipo de lesión es el resultado del empleo de drogas directamente hepatotóxicas.
2. Manifestaciones predominantemente colestáticas, como se observan en algunos pacientes que reciben clorpromazina, esteroides anabólicos, etc.
3. Manifestaciones que semejan hepatitis, aunque de pronóstico más grave.

Ejemplos de este tipo son los cuadros producidos por la iproniacida, el cincófeno y, probablemente, el halothane.

4. Grupo no clasificado, en el que las manifestaciones hepáticas, se asocian, y son resultado posible, de alteraciones en otros órganos, como médula ósea, piel, riñón, miocardio.

¿Cuál es la relación exacta entre halothane y necrosis hepática en el caso presentado por el Dr. Clemente Robles, en otros casos registrados pero aún no publicados en México, y en los casos de la literatura mundial? En realidad no lo sabemos. Pudo tratarse de individuos particularmente susceptibles, como consecuencia de mecanismos como los que hemos discutido, o de alergia. No podemos descartar la posibilidad de que se haya tratado de una hepatitis infecciosa por virus, independiente pero agravada, y quizás hasta desencadenada por el anestésico, o por el acto quirúrgico mismo.

¿Pudo haberse prevenido o evitado la lesión al hígado? Por desgracia, la respuesta es negativa pero vale la pena mencionar dos observaciones en relación con el tetracloruro de carbono que quizás puedan extrapolarse al halothane: Una de ellas se refiere a la importancia de la anoxia. Se ha observado que el oxígeno tiene un efecto protector sobre el hígado durante la anestesia con cloroformo⁸ y también se ha comprobado la acción similar del oxígeno frente al tetracloruro de carbono.⁹ La otra observación interesante es la realizada por Calvert y Brody¹⁰ de que los cambios en el hígado, producidos por tetracloruro de carbono, se deben a esitimulación de áreas simpáticas centrales, las cuales producen descargas del sistema nervioso simpático periférico, las cuales a su vez causarían una constricción de los vasos sanguíneos del hígado, dando lugar a necrosis anóxica. La descarga de catecolaminas produciría, a su vez, liberación de ácidos grasos no esterificados de los depósitos periféricos de grasa, y su acumulación en el hígado. La adre-

nalectomía previene la infiltración grasa, mientras que la sección de la médula espinal evita tanto la necrosis, como la infiltración grasa, en ratas a las que se administra el fármaco.

La revisión del problema, llevada a cabo por el Dr. Clemente Robles, nos deja muy poca duda de que el halothane es capaz de lesionar muy gravemente al hígado, ya que casi siempre el daño producido es incompatible con la vida. También parece evidente que, por fortuna, esta complicación es muy rara. ¿Debemos proscribir este agente terapéutico tan valioso? Por el momento, tenemos que aceptar la fuerza de las estadísticas y, basados en ellas, seguir aceptándolo, ya que no parece existir ninguno que lo supere en eficacia, morbilidad y mortalidad. El riesgo es inherente a nuestra profesión, como lo es a la vida misma, y tenemos que aceptarlo hasta que conozcamos mejor la manera de identificar oportunamente a los individuos susceptibles, el mecanismo de acción nociva de cada medicamento, y la forma de prevenirla o remediarla.

REFERENCIAS

1. Albert, A.: *Fundamental aspects of selective toxicity*. Ann. N. Y. Acad. Sci. 123: 5, 1965.
2. Remmer, H.: *Detoxification of drugs in the liver*. En: Popper, H. y Schaffner, F.: *Progress in Liver Diseases* Vol. II. New York y Londres, Grune & Stratton, 1965, p. 116.
3. Motulsky, A. G.: *The genetics of abnormal drug responses*. Ann. N. Y. Acad. Sci. 123: 167, 1965.
4. Kalow, W.: *Dose-response relationships and genetic variation*. Ann. N. Y. Acad. Sci. 123: 212, 1965.
5. Popper, H. y Schaffner, F.: *Drug induced hepatic injury*. Ann. Int. Med. 51: 1230, 1959.
6. Barroso, E.: *Alteraciones hepáticas por medicamentos*. GAC. MÉD. MÉX. En prensa.
7. García, S.: *Agresión hepática por toxinas y fármacos*. En: Jinich, H. (Coordinador): *Hígado y vías biliares*. Curso Monográfico. Imprenta Universitaria. En prensa.
8. Goldschmidt, S., Vars, H. M. y Raydin, I. S.: *The influence of the foodstuffs upon susceptibility of the liver to injury by chloroform, and the probable mechanism of their action*. J. Clin. Invest. 18: 277, 1939.
9. Himsworth, H. P.: *The liver and its diseases*. Cambridge, Harvard University Press. 1950.
10. Calverth, D. M. y Brody, T. M.: *Role of the sympathetic nervous system in CCl₄ toxicity*. Am. J. Physiol. 198: 669, 1960.