

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.