

Necrosis hepática postoperatoria

Presentación de un caso

DR. JOSÉ CARLOS GÓMEZ DE LA CORTINA RAMÍREZ*

EL caso que se presenta ocurrió en el Servicio de Oncología del Hospital General de la S.S.A. en el mes de enero próximo pasado y es, tal vez, el primero de que tenemos conocimiento en esta institución. Por eso creo que tiene particular interés ya que vuelve a poner de actualidad un hecho ya conocido desde hace mucho tiempo, pero que el exceso de confianza nos hace olvidar a menudo, o por lo menos restarle importancia.

Se trata de la tan discutida y sospechada hepatosensibilidad al halotano. La interrogante que nos viene siempre a la mente es la siguiente: ¿Es, el agente anestésico, en realidad, la causa o es la coincidencia o uno de tantos factores desencadenantes de esta desafortunada agresión al hepatocito?

Resumen de Historia Clínica

(Paciente femenina de 48 años)

Antecedentes quirúrgicos, traumáticos, alérgicos, tumorales negativos, transfusionales negativos, Gineco-obstétricos: Menarca a los 15 años. Ritmo de 30x3 sin alte-

raciones. V.S.A. a los 18 años. Gesta VII, Pare VII, Abortos 0, Cesáreas 0. Dio de lactar a todos sus hijos. Última Para hace 11 años (37 de edad) F.U.R. 18 de junio de 1971.

Padecimiento actual. Inició su padecimiento en enero de 1971 con flujo vaginal de color amarillento, de olor fétido, hemorragia sin coágulos desde mayo de 1971 y dolor en cuadrantes abdominales inferiores irradiado a región dorsolumbar. Dolor que disminuía con el reposo y aumentaba con el ejercicio y la deambulacion. Aparentemente esta fue toda la sintomatología.

Terapéutica Extrahospitalaria. Analgésicos ocasionalmente. También como paciente externa se le aplicó radioterapia en ciclo vaginal con mala respuesta a ella. Se indica que hay actividad tumoral, al parecer en cuello uterino así como, en toda la extensión de parametrio izquierdo. Se tomó biopsia.

Evolución. El resultado de la biopsia mostró carcinoma epidermoide moderada-

* Médico Anestesiólogo del Hospital General de México, S.S.A. México 7, D. F.

mente diferenciado, residual o recurrente postradiación del cuello uterino. Se le sugirió internamiento para exenteración pélvica.

Se interó la paciente con los siguientes estudios de laboratorio y gabinete: Telerradiografía de tórax normal. Dos urografías excretoras mostrando ureteropielocaliectasia izquierda y el informe de interconsulta del Servicio de Urología delata fondo vesical rechazado. La tumoración extrínseca dificulta el paso del panendoscopio Nº 20, y hay estrechez del meato y uretra. Mucosa vesical de aspecto normal. Sin infiltración aparente. En el cuello vesical aparecen numerosas formaciones de tipo papilar que corresponden a proceso inflamatorio crónico.

Los análisis de laboratorio, excepto la biometría, resultaron todos normales. Se ordenó una transfusión para subir su cifra de hemoglobina ue en esa fecha era de 11%. Se prepara a la paciente para la intervención quirúrgica ya planeada que consistió en exenteración pélvica y formación de vejiga ileal.

Descripción de la operación. Diagnóstico preoperatorio: Ca. C.U. recurrente postradiación. Operación realizada: Exenteración pélvica anterior y formación de vejiga ileal. Bajo anestesia general, previa asepsia de la región se procedió a efectuar laparotomía media supra e infra umbilical de 30 cm. Se llegó a cavidad por planos. Se revisó ésta sin encontrar extensión del primario fuera de la pelvis. Se colocaron segundos campos, separador de Finochietto y se aisló el campo operatorio con tres compresas. Se procedió a efectuar la disección del lado derecho con la disección de vasos ilíacos primiti-

vos, se continuó con los ilíacos externos hasta su salida por el orificio crural. Se disecaron los obturadores con ligadura de vasos correspondientes. Se seccionó hipogástrica a 2 cm de su orgine. Se desarrolló el espacio pararectal y el plexo hipogástrico, hasta el piso pélvico. Se efectuó el mismo tiempo operatorio del lado opuesto encontrándose íntima relación del tumor con vena ilíaca externa y nervio obturador, del que se liberó. Se disecaron uréteres y se seccionaron a tres cm de su desembocadura en la vejiga. Se liberó el recto y se seccionaron ambos ligamentos úterosacros. Se separó la vejiga de la grasa preperitoneal parietal y se procedió a seccionar y extraer la pieza en un solo bloque, previo corte en tercio inferior de vagina. Se revisó hemostasia y se procedió en seguida a efectuar vejiga ileal con técnica de Bricker. Se cerró la pared por planos en la forma ordinaria.

Hallazgos operatorios: Lesión infiltrante del cuello con extensión a ambos parámetros, fundamentalmente con el izquierdo donde se continuaba hasta sus cercanías con el sacro.

Accidentes y complicaciones: Ninguno.

Manejo anestésico. En el caso que nos ocupa no hubo problemas especiales pues se trataba de una mujer medianamente obesa, en la cuarta década de la vida sin otra patología aparente que su Ca. C.U. que aún no había comprometido grandemente su estado general.

La medicación preanestésica fue la ordinaria a dosis también acostumbradas: 75 mg de meperidina y 2 mg de aminóxido de atropina por vía I.M.

La inducción se llevó a cabo con una asociación de 250 mg de propanidid y 5 mg de diacepam. Usando 60 mg de succinilcolina para intubación rápida.

El mantenimiento se hizo sin incidentes y de manera muy uniforme con una mezcla de halotano-oxígeno mediante vaporizador calibrado (fluotec) colocado fuera del circuito y pasando concentraciones de 0.8 a 1.3% en circuito semicerrado. La relajación se mantuvo mediante dosis fraccionadas de triyoduro de gallamina. (100 mg 40 y 20 respectivamente según se hizo necesario). La duración de la anestesia fue de tres horas 45 minutos, durante los cuales se transfundieron, mediante dos venoclisis por punzocat, un total de 4,100 ml de líquidos; correspondiendo 2,000 a sangre de su tipo y Rh (A+) a la velocidad que se fue necesitando según las pérdidas apreciadas en el campo operatorio, gasas, compresas, aspirador; 1,500 correspondieron a solución Hartman y 600 a solución glucosada al 5%. En postoperatorio se transfundieron 500 ml más de sangre por indicación del cirujano.

No hubo cambios ostensibles en los signos vitales, pues la T.A. se mantuvo constante entre 130/80 120/90 siendo la mayor cifra registrada de 140/90 en algunas tres ocasiones y la mayor de 90/70 durante diez minutos solamente. La frecuencia cardíaca osciló entre 92 y 112 por minuto. La respiración fue controlada mecánicamente con Ventilador Bird y manual casi al final de la intervención dejando que la paciente recobrara su automatismo unos 5 minutos antes de extubar. No hubo evidencia clínica de hipoventilación y/o hipercarbia.

Pasó a recuperación 3 horas 45 minutos

después de haber empezado con sus dos venoclisis permeables en goteo lento. Con buenos signos vitales reflejos presentes e incluso respondía a estímulos auditivos obedeciendo órdenes, como que abriera la boca para aspirar secreciones o de que no moviera su brazo izquierdo para conservar las venoclisis. Pasó a su pabellón por la tarde anotándose recuperación satisfactoria para empezar a notar la aparición de ictericia 10 y media horas después de la operación; dicha ictericia fue acentuándose en el curso de la madrugada presentándola ya en forma intensa a las seis de la mañana del primer día postoperatorio. Había coluria directa, diuresis satisfactoria. La paciente se encontró tranquila y consciente quejándose de dolor abdominal como único síntoma. El estoma de la vejiga ileal funcionó satisfactoriamente. En aparatos respiratorio y cardiovascular no hubo datos patológicos; se tomaron muestra de sangre para el banco y para el laboratorio de Energía Nuclear así como para pruebas de funcionamiento hepático y tendencia hemorrágica.

Resultados. Fenotipo sanguíneo ratificado como A+. Las unidades transfundidas habían sido extraídas de los donadores 2 y 3 días antes de la intervención. Las pruebas de compatibilidad se ratificaron en medio proteico y con empleo de bormelina y en ninguna se detectaron anticuerpos irregulares. La prueba de Coombs indirecta con el suero postransfusional fue negativa. La methemalbúmina sérica no mostró datos de hemólisis intravascular importante.

Los otros análisis de laboratorio informaron:

B.D. 32 mg
 B.I. 1.6 mg
 T.G.P. 39.5 U
 .G.O. 116 U
 Fosfatasa alcalina 9.0 U
 Proteínas totales 7.45

Seroalbúmina 4.15 gr %
 Seroglobulina 3.3 gr %
 Relación A/G 1.2/1
 Timol 5.5
 Plaquetas 144,000
 Tiempo de protrombina 29.5%

Examen General de Orina:

Albúmina huellas
 Hemoglobina ++
 Bilirrubina +

Con estos datos se pensó en tres posibilidades diagnósticas:

1. Ictericia obstructiva por litiasis coledociana de instalación brusca; 2. Colangitis; 3. Hepatitis tóxica postanestésica.

Por las incongruencias de tener bilirrubina directa sumamente elevada y en cambio la bilirrubinuria de + y el aspecto poco colúrico de la orina se investigó la existencia de ictericia hemolítica.

El segundo día postoperatorio la paciente estuvo seminconsciente, quejumbrosa y apareció gingivorragia, ligera edema de miembro inferior izquierdo. Tendencia a la cianosis en zonas declives. Signos vitales estables. Hb. 8.5, Ht. 26. Se pasó paquete globular. Por la noche presentó hemorragia a través de la sonda nasogástrica. En campos pulmonares se auscultaron leves estertores bronquioalveolares basales y la respiración era de tipo acidótica.

Tercer día postoperatorio más o menos en las mismas condiciones del segundo pero con tendencia a agravarse.

Cuarto día, precomatosa, inquieta y no respondía a órdenes. La ictericia persistía igual. La sonda nasogástrica drenando material serohemático. Hemorragia de encías

continua y huellas de hematomas en los sitios en que se vendaba a la paciente para sujetarla a su cama debido a su inquietud. Apareció hiperreflexia osteotendinosa. A la 1 de la madrugada se presentó hemorragia franca de tubo digestivo cuantificándose en 250 ml. Persistió la respiración acidótica y aparecieron zonas de estertores más amplias. Ruidos cardíacos rítmicos de 110 por minuto.

Quinto día, estado de coma. T.A. 80/50 frecuencia cardíaca 100 por minuto. La ictericia era sumamente intensa. No había respuesta a estímulos dolorosos. Aparecieron algunas crisis convulsivas. La diuresis fue de 10 c.c. en 8 horas. Había desviación de la comisura labial hacia la derecha así como de los globos oculares. Se presentó paro cardiorrespiratorio a las 11:20 a. m. y es hasta este momento cuando el Departamento de Anestesia tuvo conocimiento del accidente en la evolución postoperatoria.

Durante estos días de postoperatorio se dieron soluciones Hartman, glucosadas al 5% e hipertónicas, paquete globular, manitol, bicarbonato de sodio, succinato de hidrocortisona, Vit. K, Vit. C, penicilina, analgésicos, antiespasmódicos y los cuidados generales.

COMENTARIO

La presentación de casos de necrosis hepática en el humano, se asoció por primera vez en 1895 después de anestias por cloroformo,¹ y no se volvió a convertir en tema de actualidad, hasta que en 1956 el halotano empezó a ganar tal popularidad que se le llegó a considerar como el anestésico universal.^{2,3} Sin embargo, el hecho de que los ataques hepáticos y renales achacados a los anestésicos halogenados, y por tener el halotano 3 átomos de fluor, 1 de cloro y 1 de bromo en su molécula, hizo que algunos médicos supusieran, a priori, que se comportaría como otros agentes de su grupo.⁴ La amplia experimentación en animales y la gran cantidad de anestias en humanos con este agente, permitió asegurar que este temor era excesivo y con fundamentos poco válidos.

Pero los informes de la ocurrencia de algunos casos de ictericia y muerte postoperatoria^{1,2,3,4,5,5",11} hicieron recaer nuevamente las sospechas de que fuera el agente anestésico el causal y esto motivó que en el mundo entero se hicieran estudios encaminados a dilucidar hasta qué punto podría responsabilizarse al anestésico como único factor etiológico de tal necrosis de las células hepáticas.

Uno de los estudios más completos y que presenta una de las estadísticas más impresionantes es el que se hizo en el Hospital General de Massachusetts y la Escuela de Medicina de Harvard.¹

En ese hospital se revisaron los casos de muerte postoperatoria que hubieran ocurrido en un término de 12 horas como mínimo y 6 semanas de postoperatorio como máximo. El estudio comprendió a todos los enfermos operados a partir del 1o. de

enero de 1959 al 31 de diciembre de 1962. Se seleccionaron todos los casos de muerte por necrosis hepática, dividiendo a esta en central y masiva. Esta revisión arrojó las siguientes cifras:

Número total de operaciones	64,162
Con anestesia general	46,923
Se empleó halotano en	14,685
Número total de defunciones	1,148
Autopsias que se pudieron realizar	750
Habían recibido halotano	142

De estos 142 casos mortales se descartó para el estudio a todos aquellos que presentaron ictericia preoperatoria, cirrosis, patología de vías biliares y trombosis portal. Así, quedaron nueve casos de necrosis hepática de etiología "inexplicable" y de estos solamente tres habían recibido halotano como anestésico. Los otros seis casos recibieron anestésicos diferentes. Así pues, la incidencia fue de 3 por 14,685. Cabe recordar que la necrosis hepática masiva se ha presentado por toxinas en general y por los halogenados en particular, pero también se observa sin que haya habido exposición a este tipo de toxinas celulares. La necrosis hepática puede resultar de hepatitis viral.²⁴ A pesar de este estudio estadístico tan amplio y como se siguieran presentando casos de muerte por ictericia y necrosis hepática postoperatoria, aunque en casos aislados, esto motivó que se hiciera un estudio nacional del halotano en los Estados Unidos de América y se nombrara un Jurado que estudiaría los casos que se presentaran en los 34 hospitales generales más grandes de la Unión Americana.²⁵

En este estudio se clasificó a la necrosis hepática de acuerdo con su extensión, con una, dos, tres o cuatro cruces tomando en

cuenta las alteraciones celulares parenquimatosas, autólisis, degeneración grasa, exudación inflamatoria, colestasis, y anomalías ductales; descartando los casos de infarto hepatocelular, neoplasias, abscesos y obstrucciones. Con estas consideraciones el grado de necrosis hepática se calificó como mínima, intermedia y masiva. Descartando los casos de necrosis hepática por otras causas diferentes de las anestésicas se encontró que de entre 10,171 autopsias revisadas hubo 19 casos de muerte por necrosis inexplicable correspondiendo 9 a masiva y 10 a intermedia. Se usó halotano en 14 casos. 7 de ellos reportaron necrosis masiva y 7 intermedia. Un caso fue por óxido nitroso-barbiturato, 2 por éter, 1 por ciclopropano y otro por etileno.⁶ Gall, autor de la revisión que se hace en este artículo cita también una gran lista de medicamentos que han producido necrosis hepática de menor o mayor extensión. Entre esos productos se encuentra la tetraciclina, penicilina, sulfasuxidina, antifímicos, barbitúricos, diuréticos mercuriales, tolbutamida y otros.

Posteriormente se buscó un patrón histológico que fuera característico y específico de los efectos del halotano pero la imagen histológica es semejante en todos los casos de hepatitis tóxica y a veces también en la hepatitis viral. De tal manera que hasta la fecha se sabe que el daño hepático provocado por medicamentos se ha hecho cada vez más frecuente pero su patogénesis no es clara y su clasificación sigue siendo difícil y nada definitiva.^{7,7'}

También Raymond Herber y Norman Specht⁸ del White Memorial Hospital de Los Angeles, Calif. encontraron que de entre 20,000 anestias 12 ofrecieron sufrimiento hepático con ictericia postanestésica entre el 1o. y el 32o. día postoperatorio.

Diez habían recibido halotano, 1 ciclopropano y otro caso óxido nitroso-pentotal-succinilcolina. En el caso del ciclopropano la insuficiencia hepática fue marcada pero el paciente se recuperó. De los 10 restantes que habían recibido halotano, tres murieron por necrosis hepática masiva. La duración de la anestesia varió entre 20 minutos la de menor duración y 7 horas y media la de mayor. Las concentraciones de vapor fueron entre 0.3 y 2%. No hubo correlación entre la duración o la concentración de la anestesia respecto de la presentación y severidad del daño hepático.

No se han dejado de estudiar las pruebas de funcionamiento hepático en los períodos pre y postoperatorios en un intento de conocer las alteraciones causadas por los anestésicos en el hígado. Un grupo de investigadores⁹ reunió un lote de 30 enfermas a las que se iba a efectuar cirugía mayor o perineal e hicieron tres grupos de 10 cada uno, administrando éter, flutane y ciclopropano respectivamente.

Las anomalías postoperatorias de las funciones hepáticas se presentaron en 5 de 10 pacientes con halotano, en 4 de las 10 con ciclopropano y en 8 de las 10 con éter. Las anomalías en los resultados de estas pruebas de funcionamiento hepático tuvieron oscilaciones muy poco por arriba de lo normal por lo que no se pudo concluir categóricamente la acción nociva sobre el hepatocito de un anestésico dado.

Se estima que hasta mediados de 1970 se habían dado 12 millones de anestias con halotano en los EE.UU.¹⁰ y sabemos de muchos casos de muerte por ictericia y necrosis hepática. Sin embargo, se tiene en cuenta que por cada caso comunicado muchos otros quedan desconocidos y archivados en hospitales que no son de grandes

centros asistenciales y de enseñanza y por eso, en uno de tantos intentos de identificar la causa de un postoperatorio mortal por insuficiencia o daño hepático severo es importante tener en mente todas las otras posibilidades diferentes del anestésico y otros medicamentos. La ictericia secundaria hemólisis por transfusión de sangre total es bien conocida. La ictericia por suero homólogo debe presentarse entre 30 y 90 días después de la operación dada su amplio período de incubación y difícilmente se podría prestar a confusión con la hepatitis tóxica, que aparece siempre en el postoperatorio temprano; también ha sido ya mencionado en varias ocasiones que la intervención quirúrgica, el stress, la administración del agente anestésico y algunos medicamentos pueden ser la causa desencadenante de la aparición clínica de una hepatitis que se encontraba en período de incubación.

En nuestro caso, la enferma había recibido una transfusión 18 días antes de ser intervenida sin problemas postrasfucionales pero, pudo esto ser la iniciación de una hepatitis viral que se desarrolló por la agresión anestesia-cirugía?

A primera vista esto no parecería verosímil pero si se toma en cuenta que en un año hubo 75,000 casos reportados de hepatitis, se supone por cálculos de probabilidades y datos estadísticos que de 2,500.000 personas que reciben anestias con halotano en un X período de tiempo en los EE. UU. 1,000 personas padecerán hepatitis pre o postoperatoria y 15 a 20 pacientes la manifestarán durante los 10 primeros días postoperatorios. Ahora bien, la mortalidad de una hepatitis no complicada es ebaja (1%) pero es de tomarse en cuenta que la agresión quirúrgica en las fases subclínicas (anictéricas) puede dar lugar a un incremen-

to de la morbilidad. Se ha informado un 20% de mortalidad por hepatitis postransfusional.¹⁰

El estudio de las pruebas de funcionamiento hepático y su correlación clínica en los casos mortales y en los recuperados no ha podido demostrar tampoco ninguna diferencia importante entre los casos de halotano, otros anestésicos y otras alteraciones de funcionamiento.¹¹

Tradicionalmente se ha considerado que el halotano es inerte, pero datos recientes demuestran que se metaboliza^{12,13,14,15,16,17} en ácido trifluoroacético, bromo, cloro, que aparecen en cantidades altas en la orina, lo cual lo coloca entre los agentes halogenados de mayor metabolización contrariamente a lo que siempre se pensó. Esta metabolización ocurre en el hígado y es evidente que los metabolitos se acumulan en el cuerpo ejerciendo sus efectos sobre los órganos vitales. El hecho de que aparezcan las manifestaciones tóxicas depende de variaciones individuales de la actividad enzimática que a veces son errores genéticos de los sistemas enzimáticos complicados en ocasiones por otros medicamentos empleados en la inducción. Respecto de estos problemas metabólicos y de actividades enzimáticas también se ha estudiado la actividad de la dehidrogenasa isocítrica del suero como medio para detectar el daño hepatocelular agudo sin que se reflejara otro tipo de trastorno hepático o cardíaco como ocurre en el caso de las transaminasas.^{18,19}

Collins²⁰ en 1964 pensó ya, que los trastornos achacados al halotano podrían ser debidos a anomalías enzimáticas del hígado probablemente de naturaleza congénita y Klatskin²¹ divide a los agentes que poseen toxicidad hepática en dos grupos: Hepato-toxinas directas y los que ocasionan reac-

ción de hipersensibilidad. Esto ocasionó que se llevaran a efecto estudios más profundos y que en 1968 en el Laboratorio de Virología del Centro Hematológico de la Ciudad de Nueva York se descubriera la existencia de dos antígenos: El Australia y el SH²². Este último aparece en el período de incubación de una hepatitis aguda por suero homólogo y está ausente en el suero de pacientes con hepatitis infecciosa y no fue posible detectarlo en la fase de convalecencia. El antígeno Australia se encontraba en el suero de algunos pacientes con hepatitis viral.

Un año más tarde de describió que existían unos anticuerpos unidos a las mitocondrias celulares y se encontraron en pacientes que habían sido expuestos al halotano. Este interesante hallazgo indicó la necesidad de efectuar una correlación clínica, datos de laboratorio y hallazgos histológicos.²³ Se obtuvo el suero de pacientes ictericos a causa de drogas y a causa de otras enfermedades hepáticas. Se usó un grupo de sueros como control para cada prueba usando la técnica de la fluorescencia indirecta de los anticuerpos. Las diluciones de los sueros se aplicaron a los animales de experimentación seguidas de antisuero gamma globulina antihumano y también se hicieron reacciones de fijación de complemento lo cual sugirió la presencia de anticuerpos antimitocondria. Cabe informar que la persona que leía los resultados desconocía los diagnósticos de los pacientes, si habían sido intervenidos o no, y si el anestésico empleado había sido halotano u otro. Estos anticuerpos se encontraron en los casos de ictericia posthalotano y no en los casos de hepatitis viral, hepatitis tóxica por otras drogas ni en los casos anictéricos que habían recibido halotano. Esta reacción pa-

rece ser específica y la presencia de estos anticuerpos puede marcar el diagnóstico diferencial entre hepatitis viral y la hepatitis tóxica. Sin embargo, desafortunadamente estas observaciones indican, tan sólo, una reacción inmunológica concomitante al daño hepático y aunque la significación patogénica de estos anticuerpos es desconocida se antoja postular que algunas drogas, como el halotano, de quienes se sabe se combinan con las mitocondrias, puede, en algunas ocasiones, desencadenar una reacción inmunológica. A mayor abundamiento, también recientes observaciones demuestran la transformación de linfocitos provocada por el propio tejido hepático de pacientes ictericos que habían recibido halotano.

En el caso de nuestra presentación, como en casi todos los comunicados en la literatura mundial queda la duda de si fue el halotano único y exclusivo responsable del daño hepático y la muerte.

Para terminar, se me ocurre preguntar: ¿Qué podemos hacer para detectar la hipersensibilidad de los pacientes a este anestésico y cuál es la repercusión que sobre nosotros los médicos que trabajamos muchas horas diariamente y en todo el año encerrados en quirófanos en contacto con gases y vapores hepatonefrotóxicos?

¿Llegaremos a obtener, en nuestro medio, pruebas que detecten la sensibilidad a este agente anestésico que resulten sencillas de elaboración, de rápida interpretación y de bajo costo?

SUMMARY

A fatal case of postoperative liver necrosis attributable to halothane anesthesia is presented. The case history, as well as the description of the operation, the anesthesia

management and the post-operative course are described. A review of the literature concerning toxic hepatitis post-halothane is made. Other possible causes for liver necrosis are taken into account and mention is made of the role of the metabolism of this halogenated agent, the exymatic activity, the mithocondrial antibodies and the linphocitic transformation are pointed out. All of these phenomena taken place in the toxic hepatic. Histopathologic comment is done and the question is posed about the possibility to have the tests to detect the hipersensibility to this agent, tests available in our environment which could be easy to practice, not expensive and useful to the patients and to the surgical staff.

REFERENCIAS

1. Slater, E. M., Gibson, J. M., Dykes, M. H. y Walzer, S. G.: Post-operative hepatic necrosis: its incidence and diagnostic value in association with the administration of halothane. *New England J. Med.*, 270:983, 1964.
2. Brody, G. L. y Sweet, R. B.: Halothane anesthesia as possible cause of masve hepatic necrosis. *Anesthesiology*, 24:29, 1963.
3. Johnstone, M.: Halothane, the first five years. *Anesthesiology*, 22:591, 1961.
4. Vourc'h, G., Schnoebelen, E., Buck, F. y Fruhling, L.: Hépatonéphrite aiguë mortelle apres anesthésie comportant de l'halothane. *Anesth. Analg.* 17:466-475, 1960.
5. Lindenbaum, J. y Leifer, E.: Hepatic necrosis associated with halothane anesthesia. *New England J. Med.*, 268:525, 1963.
- 5'. Dola, S. Carol, N. E. y Benad, W. T.: An evaluation of the effect of halothane in liver function and disease. *Amer. J. Surg.* 114:5; 658,654, 1967.
- 5". Burnap, Galla y Vandam: Anesthetic circulatory and respiratory effects of fluothane. *Anesthesiology*, 19:307, 1958.
6. Gall, E. A.: University of Cincinnati, National Halothane Study. Report of the Pathology Panel. *Anesthesiology*, 29:231, 1968.
7. Popper, H., Rubin, E. y Paronetto, F.: Drug induced liver disease. A penalty for progress. *Arch. Inter. Med.* 115: 1965.
- 7'. Lucké, Popper y Franklin. Viral versus toxic hepatic necrosis. *Arc. Path.* 46:338.
8. Herber, R. y Specht, N.: Liver necrosis following anesthesia. *Arch. Inter. Med.* 115:266-271, 1965.
9. Little, D., M. Barbour, C. M. y Given, J. B.: Effects of Fluothane, cyclopropane and ether anesthetics on liver function. *Surg., Gynec. Obst.* 107:712-718, 1958.
10. Bunker, J. P. y Blumenfeld, C. M.: Liver necrosis after halothane anesthesia: cause or coincidence? *New England, J. Med.* 268:531, 1963.
11. Dykes, M. H., Sarita, G., Walzer, E. y Slater, E.: Acute Parenchymatous hepatopathy, Clinical evaluation of hepatotoxicity after fluothane administration. *J.A.M.A.* 193,5; 339, 1965.
12. Cohen, E. N.: Metabolism of halothane. *Anesthesiology*, 28:651, 1957.
13. Rehder, K., Forbes, J. y Hessler, O.: Halothane biotransformation in man. *Anesthesiology*, 28:711, 1967.
14. Van Dyke, R. A., Chenoweth, M. B. y Larsen, E. R.: Synthesis and metabolism of halothane I-14 C, *Nature (London)*, 204:471, 1964.
15. Stier, A.: Zur frage der Stabilität von halothan im stoffwechsel, *Naturwissenschaften*, 51:65, 1964.
16. Stier, A., Alter, H. y Hessler, O.: Urrinary excretion of bromide in halothane anesthesia, *Anesth. Analg.* 43:723, 1964.
17. Schweitzer, O. y Howland, W. S.: Some metabolic changes associated with anesthesia and operation. *Surg. Clin. N. Amer.* 49:2, 1969.
18. De Backer, L. J. y Longnecker, D. S.: Prospective and retrospective searches for liver necrosis followinw halothane anesthesia. *J.A.M.A.* 195:3, 157, 1966.
19. Wroblewski, F. y LaDue, J. S.: Serum Glutamic Pyruvic transaminase in cardiac and hepatic diseases. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 91: 569, 1956.
20. Collins, W. L. y Fabian, L. W.: Transaminase studies following anesthesia. *Southern. Med. J.* 57:555-559, 1964.
21. Klatskin, G.: Symposium on Toxic Hepatic Injury: Clinical aspects. *Gastroenterology* 38: 789, 1960.
22. Prinle, A. M.: Relation of Australia and SH Antigens. *Lancet*: 2,462, 1968.
23. Moravia, Rodriguez, Paronetto, F., Popper, H. y Schaffner, F.: Antimithocondria antibodies on jaundice following drug administration. *J.A.M.A.* 208:148, 1969.
24. Boyan, C. P. y Howland, W. S.: Immediate and delayed mortality associated with massive blood transfusions. *Surg. Clin. North Amer.* 49:2, 1969.
25. Summary of the national halothane study. *J.A.M.A.* 197:775, 1966.

