

Necrosis hepática postoperatoria

Comentario histopatológico

Caso del Dr. José C. Gómez de la Cortina

DRA. ARCELIA MORA TISCAREÑO *

MATERIAL ESTUDIADO

EN la Sección de Patología Postmortal de la Unidad de Anatomía Patológica del Hospital General S.S.A., se tuvo oportunidad de efectuar el estudio de la paciente cuya historia clínica se ha presentado. Los hallazgos macroscópicos fueron los siguientes: Se practicó autopsia en el cadáver de una mujer moderadamente obesa, con ictericia acentuada, ileostomía derecha y una herida quirúrgica supra e infraumbilical medioabdominal. El hígado pesó 2150 gramos, era de color café rojizo y consistencia disminuida (Fig. 1). Los riñones de color verde, grandes, pesaron 225 gramos cada uno; el uréter y la pelvecilla izquierda mostraron dilatación moderada y ambos uréteres estaban permeables y desembocaban en la vejiga ileal la cual contenía 50 c.c. de orina de color verde oscuro (Fig. 2). En el estómago había contenido hemático, así como cuatro ulceraciones superficiales de 0.2 a 0.4 cm. (Fig. 3). El

resto de los órganos no mostraron patología macroscópica.

Los cortes histológicos del hígado mostraron: necrosis focal irregularmente distribuida con notable predominio en los hepatocitos cercanos a la vena centrolobulillar, observándose que con frecuencia los hepatocitos de la placa hepática estaban respetados; en otras áreas, se vieron hepatocitos edematosos con pigmento biliar en su citoplasma y ruptura de membranas celulares. Los sinusoides estaban dilatados y las células de Kupffer edematosas y con pigmento café intracitoplásmico. Existía colestasis manifestada por pigmento libre e intracelular así como en conductos dilatados. En los espacios porta había discreto infiltrado inflamatorio inespecífico de células redondas (Figs. 4, 5, 6 y 7).

En el riñón los glomérulos no mostraron alteraciones y en los túbulos colectores y contorneados distales se observó pigmento biliar. En el pulmón algunos bronquiolos estaban ocupados por material hemático

* Médico R-III de la Unidad de Anatomía Patológica del Hospital General, S.S.A., México 7, D. F.

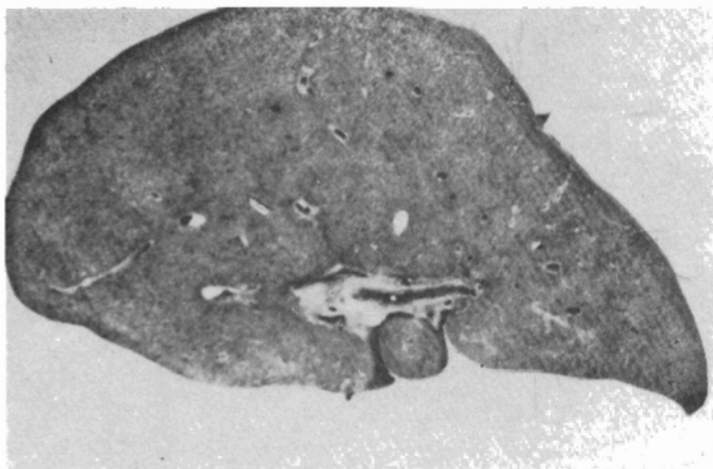


FIG. 1. *Aspecto macroscópico del hígado el cual sólo mostró alterada su consistencia y coloración.*

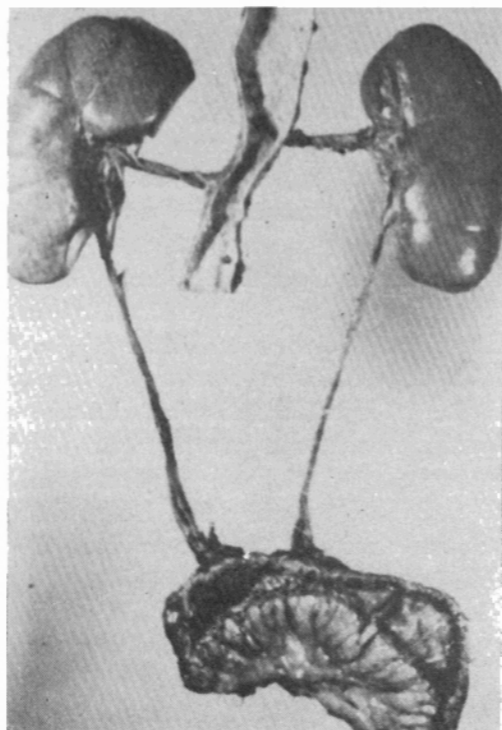


FIG. 2. *Vejiga ileal con buena irrigación, anastomosis ureterales permeables y los riñones con moderada dilatación en el uréter izquierdo.*

(contenido gástrico aspirado) y en el parénquima vecino no existían alteraciones de neumonitis química, por lo que suponemos que el hallazgo arriba mencionado correspondió a un proceso terminal.

Los diagnósticos histopatológicos finales fueron: Hepatitis tóxica por halotano. Ictericia. Nefrosis colémica. Ausencia quirúrgica de útero, ovarios, oviductos y vejiga urinaria (Historia de exenteración pélvica anterior por carcinoma cérvico-uterino, 5 días, informe B-71-43). Vejiga ileal. Hidrouréter e hidronefrosis izquierda. Anastomosis terminoterminal ileal. Herida quirúrgica supra e infraumbilical media-abdominal. Gastritis erosiva aguda (úlceras agudas). Aspiración de contenido gástrico.

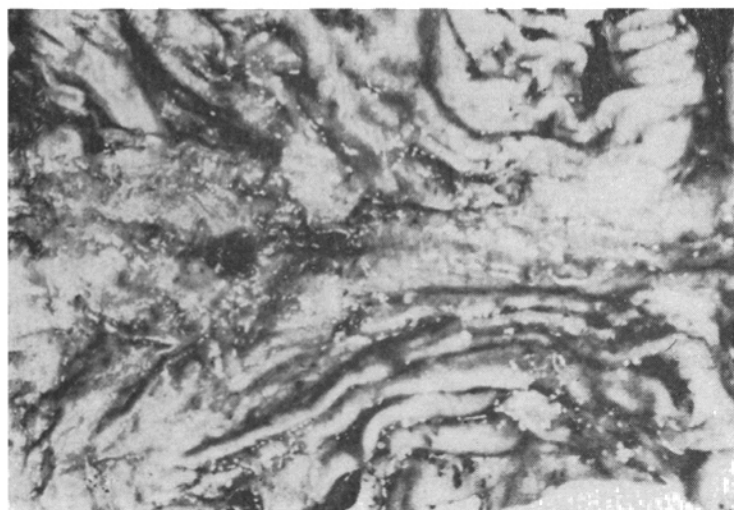


FIG. 3. *Estómago.—Obsérvense las ulceraciones sangrantes y superficiales.*

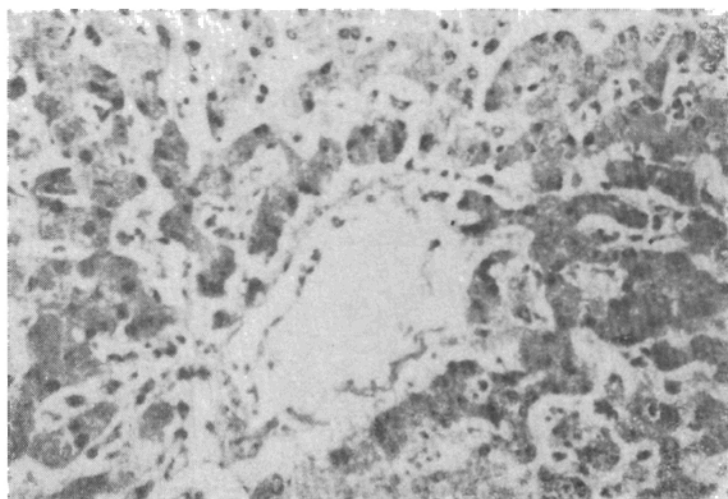


FIG. 4. *Microfotografía de hígado. Véase una vena centrolobulillar y los hepatocitos cercanos alterados por necrosis (H E seco débil).*

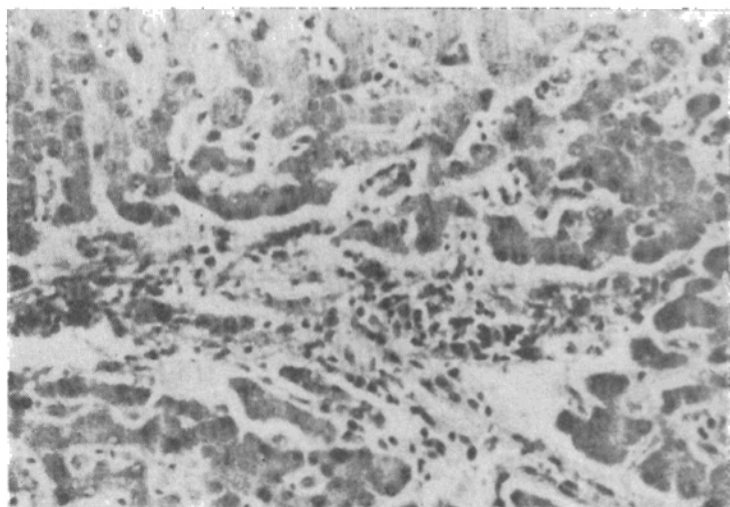


FIG. 5. *Espacio porta que muestra infiltrado inflamatorio inespecífico. (H E seco débil).*

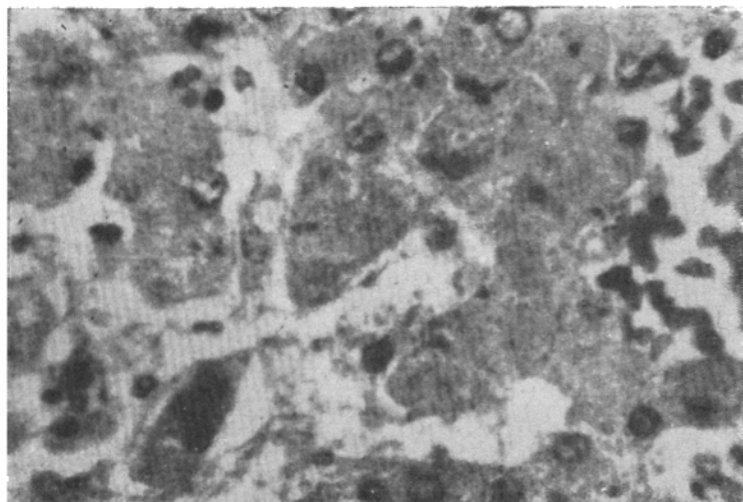


FIG. 6. *Necrosis focal y pigmento biliar dentro y fuera de los hepatocitos. (H E seco fuerte).*

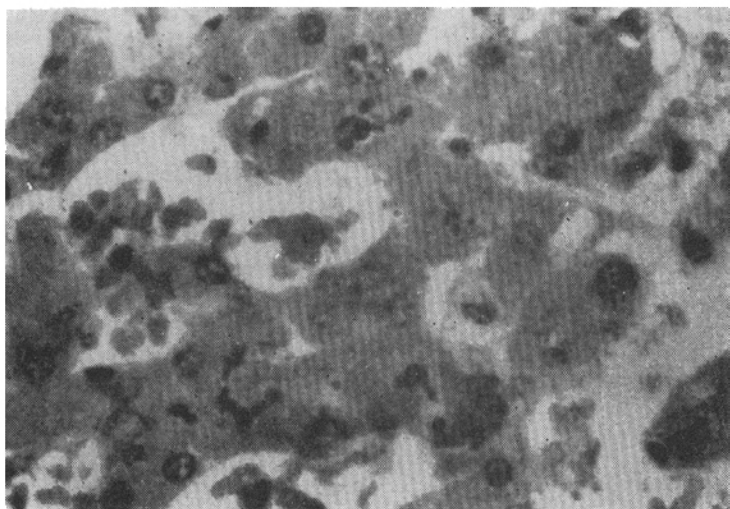


FIG. 7. *Area de necrosis coagulativa focal. Obsérvese la dilatación senusoidal. AH E seco fuerte).*

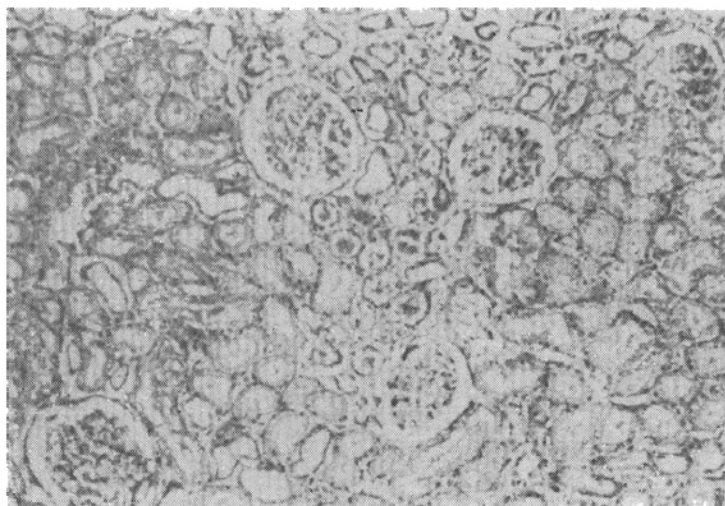


FIG. 8. *Parénquima renal con glomerulos normales y pigmento biliar dentro de los túbulos (H E seco débil).*

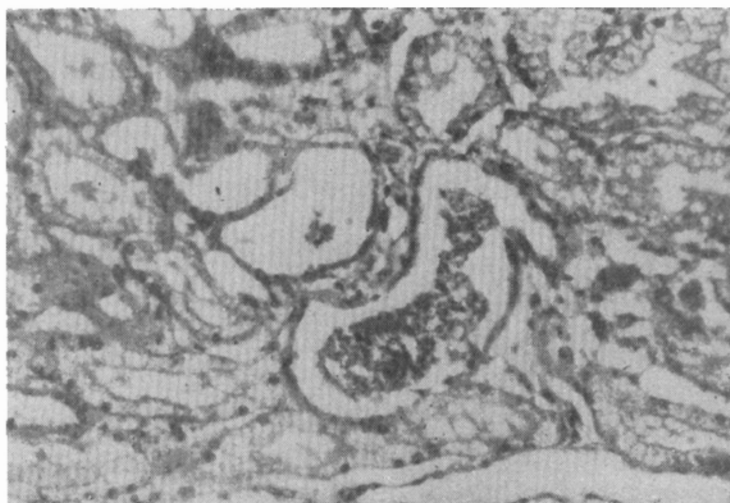


FIG. 9. *Acercamiento de un tubo colector con pigmentos biliares. (H E seco fuerte).*



FIG. 10. *Mucosa gástrica ulcerada superficialmente y con infiltración inflamatoria inespecífica. (H E seco débil).*

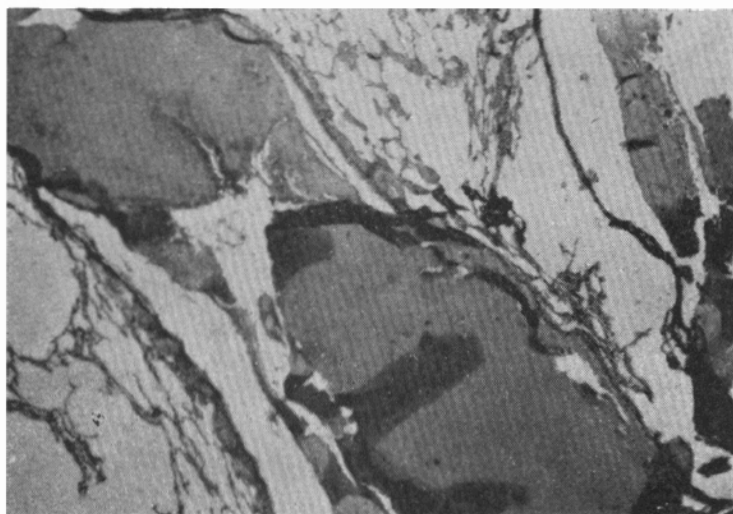


FIG. 11. Un bronquiolo que muestra material hemático parcialmente digerido; en el parénquima vecino no se observan alteraciones de neumonitis. (H E seco débil).

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

A continuación vamos a exponer los diferentes métodos que se han empleado para la investigación de los mecanismos de patogenicidad del halotano. La totalidad de los estudios realizados, han enfocado el problema desde tres puntos de vista: A) estadístico y anatomopatológico¹, B) experimentación clínica y C) inmunológicos y de radioautografía; dos de ellos son definitivamente demostrativos.

El primer trabajo es un amplio estudio anatomopatológico efectuado en 1969 por Petters y Edmonson en el que se revisaron los protocolos de 81,535 necropsias, además de biopsias seriadas hepáticas de pacientes que presentaron cuadros de hepatitis e ictericia desarrollados después de la exposición al halotano. De este gran lote se seleccionaron 59 casos que fueron divididos en 4 grupos. El primero comprendió 8 pacientes que sobrevivieron al cuadro de

hepatitis. El segundo correspondió a 33 pacientes que murieron con necrosis hepática masiva en los que se había descartado el antecedente de haber recibido algún medicamento hepatotóxico señalándose al flurothane como único agente etiológico. Los 18 pacientes que formaron el tercer grupo fueron protocolos en los que no se pudo obtener las preparaciones histológicas y el cuarto grupo fue de control con necrosis hepática debida a otras causas etiológicas.

El que nos interesa comentar más ampliamente es el grupo 2, el cual a su vez fue reclasificado en 3 fases, dependiendo del tiempo transcurrido desde la exposición al anestésico hasta el día de la muerte:

1. Fase necrótica (5 a 8 días)...14 casos
2. Fase de reabsorción (9 a 15 días).11 casos
3. Fase regenerativa (11 a 77 días). 8 casos

Los hallazgos morfológicos en la primera fase consistieron en necrosis hepática predominantemente centrolobulillar que en

algunos casos abarcaba hasta tres cuartas partes del lobulillo, la que respetaba más o menos la placa hepática; comparativamente la necrosis hepática en la hepatitis viral fue más importante en la placa hepática. Notaron otros puntos de diferencia como por ejemplo el infiltrado inflamatorio de los espacios porta en la necrosis por halotano apareció tardíamente, no fue muy abundante y estaba representado principalmente por macrófagos y en la hepatitis viral el infiltrado inflamatorio es más abundante y temprano. Los hepatocitos mostraron degeneración de tipo coagulativo la que fue menos aparente en la hepatitis viral. En la necrosis hepática por anoxia no se observó infiltrado inflamatorio.

Sin embargo en los pacientes que fallecieron después del noveno día o sea en la que ellos clasificaron como fase de absorción, los hallazgos morfológicos fueron semejantes a los encontrados en la necrosis hepática de la hepatitis viral o de otras causas, existiendo áreas de colapso, necrosis y diferentes grados de proliferación de conductos, colágena en espacios centrolobulillares e infiltrado inflamatorio inespecífico; y los pacientes muertos en la tercera fase mostraron un cuadro morfológico que tampoco presentó diferencias importantes en relación con el grupo de control.²

El problema entonces seguía en pie, puesto que hasta esa fecha la hipótesis universalmente aceptada era de que posiblemente la necrosis hepática acaecida después de anestesiados por fluothane se trataría mas bien de hepatitis virales con un corto período de incubación que fueran transmitidas en el momento de la intervención quirúrgica en los casos en que hubiera transfusión sanguínea o de que fueran hepatitis

latentes que se manifestaran debido al trauma operatorio.

En 1969 con los estudios realizados por Popper y Col. se estableció la posibilidad de diagnóstico diferencial, entre las hepatitis virales y las hepatitis o ictericias posteriores a la administración de drogas.³ En donde se menciona la detección de anticuerpos antimitocondria con técnicas para anticuerpos fluorescentes en las hepatitis por drogas; este trabajo ya fue mencionado en la revisión efectuada por el primer ponente.

En el mismo año apareció un trabajo basado en la experiencia vivida por un anesestiólogo que sufrió las consecuencias de la hepatosensibilidad al halotano, inició su entrenamiento en 1961, misma fecha en que principia su contacto con el halotano; en 1962 se le diagnostica hepatitis y corroborada mediante exámenes de laboratorio, fue tratado y al regresar a su trabajo vuelve a presentar síntomas y pruebas de hepatofuncionalidad alteradas. Durante 1963 tiene períodos de recurrencia y en las épocas de vacaciones lapsos asintomáticos. En 1964 y 1965 permanece sin alteración aparente debido a que trabajó en un hospital en donde tuvo poca oportunidad de exponerse al anestésico. En 1966 se le practica biopsia hepática diagnosticándosele cirrosis posthepatítica no activa y al volver a trabajar y exponerse al contacto del fluothane regresa la sintomatología y se alteran los pruebas de funcionamiento hepático; en 1967 la biopsia mostró aumento de la fibrosis hepática y en ese mismo año se le informa la posibilidad de que su sintomatología esté en relación con el anestésico halotano y se le propone un posible cambio de profesión. El paciente en busca de un hecho contundente para tomar una deter-

minación se somete a una prueba aceptando el alto riesgo de que puede presentar hepatitis que puede llegar a ser fatal. El día 7 de diciembre de 1967, inhala 0.1 a 0.2 de halotano por 5 minutos, permanece alerta durante ese tiempo y a las 4 horas presentó síntomas consistentes en malestar, dolor de piernas y fatiga, por la noche se agregó alza térmica y a las 24 horas las pruebas de funcionamiento hepático estaban alteradas. El paciente estableció contrato con un hospital en que se le permitió no exponerse al halotano y permanece asintomático hasta 1969, fecha del presente informe.⁴

Finalmente los estudios de Popper y Paroneto⁵ con el empleo de técnicas inmunológicas y de radioautografía explican y comprueban los fenómenos inmunológicos relacionados con la toxicidad de este anestésico, demostrándose el aumento de la incorporación de timidina tritiada dentro del D.N.A. de linfocitos incubados en un medio que contenía fluothane a diferentes concentraciones. Se estudiaron 4 grupos, el primero correspondió a pacientes que habían tenido cuadros de hepatitis posteriores a la administración del anestésico, 3 de los cuales murieron. El segundo grupo fue de pacientes expuestos al halotano y que no habían desarrollado ictericia. El tercero, pacientes con enfermedades hepáticas de diferentes etiologías y el cuarto, personas saludables que sirvieron de control. Solamente el primer grupo mostró positiva la prueba de aumento de incorporación de timidina tritiada; los tres grupos restantes no mostraron dicha alteración. Esto indica sensibilización al halotano, pues éste no es un agente estimulador de los linfocitos, los cuales se comportaron como inmunoló-

gicamente comprometidos en presencia del halotano. Este trabajo presenta por lo tanto evidencia de que el daño hepático producido por el halotano es por sensibilización. Se sugiere que la sensibilización puede deberse a que el halotano o alguno de sus metabolitos se combina con las mitocondrias formando entonces un compuesto insoluble y antigénico que es el que daña el hepatocito. La sensibilización no es detectable antes de la aparición de la ictericia y parece ser temporal; de ahí que el nombre que se ha considerado que denota mayor precisión sea el de hipersensibilidad al halotano.⁶

CONCLUSIONES

1. Consideramos que el presente caso representa un ejemplo de hipersensibilidad al halotano, en base a los antecedentes clínicos y a los hallazgos *post-mortem*.

2. Asimismo nos parece que la signo-sintomatología si bien no es específico, debería ser incluida como elemento de diagnóstico diferencial al existir el antecedente de manejo anestésico.

3. Siendo un proceso debido a hipersensibilidad, se confirma una vez más la conveniencia de utilizar el término de hepatosen-sibilidad en sustitución al por tanto tiempo empleado de hepatotoxicidad.

4. Señalamos que los resultados del estudio anatomopatológico son altamente sugestivos de la entidad en cuestión, aunque conviene recalcar que carecen de especificidad.

5. Dada la importancia del diagnóstico oportuno de esta entidad para el paciente

mismo y para futuros estudios estadísticos deberán efectuarse pruebas de mayor sensibilidad; como la del aumento de incorporación de timidina tritiada dentro del D.N. A. de los linfocitos en presencia de halotano y la de anticuerpos antimitocondria que aunque no es específica, descartará los cuadros de etiología infecciosa.

SUMMARY

This case is an example of hypersensitivity to halothane as judged by clinical antece-

dents and post-mortem findings. Signs and symptoms should be included in the differential diagnosis with the antecedent of anesthetic handling. It is better to call this entity hypersensitivity instead of hepatotoxicity. Sensitivity tests are very important.

REFERENCIAS

1. *Med. J. Anest.*, 1:68, 71. 1966.
2. *Am. J. Med.*, 47:748. 1969.
3. *J.A.M.A.*, 208:148. 1969.
4. *New Eng. J. Med.*, 280:515,522. 1969.
5. *New Engl. J. Med.*, 283:177. 1970.
6. *New Engl. J. Med.*, 282:258. 1970.