

Factores que favorecen la hepatotoxicidad del halotano

DR. VIRGILIO R. MÚZQUIZ SOBERÓN

PARA el paciente de nuestro medio hospitalario del Seguro Social en la Unidad de la ciudad de Torreón, Coah., es muy común que al enfermo quirúrgico se le proporcione anestesia general con halotano. Este agente anestésico puede ser considerado hasta nuestros días, como el único o el de primer lugar en su aplicación para efecto anestésico por las siguientes características de gran base en la especialidad: Una gran seguridad por su propiedad antiexplosiva;¹ de fácil manejo por su aparente tolerancia durante la inducción, mantenimiento regularmente uniforme y, rápida eliminación en la recuperación del paciente que ha sido anestesiado con halotano. Características todas ellas sin duda alguna motivadas fundamentalmente por la buena tolerancia que tiene este agente en los diferentes aparatos y sistemas que intervienen en su metabolismo.

Realmente, existe una gran diversidad de pacientes quirúrgicos a los que se les proporciona anestesia general con el agente inhalatorio resultante del halotano.¹ Es-

ta gran diversidad, es la consecuencia de la condición clínica misma del enfermo, de su sexo y edad; es decir, se le administra halotano al paciente con buen o mal estado general; al adulto mayor o al recién nacido; para la intervención quirúrgica breve y fácil, o la de mayor duración y complicada, en fin, desde su principio no hemos prescindido del halotano y al parecer existe tendencia a generalizarse, bien como agente único o como auxiliar a otras técnicas anestésicas, entre las que podemos mencionar: halotano óxido-nitroso, halotano complementando efecto de bloqueo peridural, halotano anestesia disociativa, etc., todas ellas sin duda alguna buscando fundamentalmente bienestar y seguridad máxima al paciente y de las que se ha obtenido la aportación valiosa de una considerable disminución en las cantidades de halotano necesarias para un buen manejo anestésico en el enfermo quirúrgico.

Desde su principio en el campo de la anestesiología, el halotano por ser un halogenado, despertó inquietud médica y gran

¹ Trabajo presentado en la Sociedad de Anestesiología de La Laguna, en la ciudad de Torreón, Coah. Enero, 1972.

discusión sobre la posibilidad de que pudiera ocasionar daño hepático.^{2,3}

El presente trabajo tiene fundamentalmente la finalidad de pretender exponer algunos aspectos que se sospechan intervienen como favorecedores de la posibilidad de causar daño hepático celular por halotano, cuando ha existido cuadro de ictericia en un paciente que recientemente ha sido sometido al estado anestésico en el que se ha proporcionado este halogenado.⁷

Se debe aquí mencionar que en la elaboración de este trabajo se ha tenido como motivación, precisamente, el informe de haber existido franca ictericia en dos pacientes del servicio de traumatología de esta unidad, posterior a la administración de anestesia general con halotano; haciendo la aclaración de que no se tuvo ninguna prueba de control definitiva y coadyuvante durante el pre y post anestésico sobre el funcionamiento hepático; pero que llama la atención la presencia de dicha relación y que nos hace pensar sobre los factores que pudieron tener acción o efecto para ocasionar la concentración de pigmentos biliares en mucosa y tegumentos.

Como agente anestésico el halotano fue introducido en Inglaterra en el año de 1956; y en América lo fue en el año de 1958. Por ser un halógeno es un hepatotóxico,⁴ y desde su principio se presentaron informes de necrosis hepática aguda después de su manejo; siendo el primer informe el de Burnap y colaboradores, precisamente en el año de 1958.⁴ Sin embargo, estudios retrospectivos demuestran que la ictericia postoperatoria aparece después de haber usado casi todos los agentes, y hubo casos en los que fue difícil eliminar enfermedad hepática concomitante, o bien, se-

pararla de ciertas drogas que dadas simultáneamente, pueden producir retención de pigmentos biliares; señalan algunos investigadores que la toxicidad del halotano es mayor que la que se observa en otros anestésicos como éter y ciclopropano.³

Dykes y colaboradores en 1965, informa en su revisión, un caso de necrosis hepática en 1,836 anestесias con halotano y uno entre 3,224 con otros agentes anestésicos.⁶

Cuando existen causas predisponentes señala Herber, como son la ictericia por enfermedad biliar o hepática, depleción de glucógeno hepático, hipotensión y tratamiento con corticoides principalmente, el halotano sí puede ser causa de daño hepático.⁷

De 1956 a 1962, en 34 hospitales de los Estados Unidos de Norte América, en 254,896 anestесias con halotano, tuvieron las conclusiones siguientes: 1. Fue rara la necrosis hepática masiva y puede explicarse en base a choque circulatorio, sepsis o enfermedad hepática previa. 2. En comparación a otros agentes, el halotano da mayor seguridad de control del paciente. 3. Existieron 22 casos de necrosis hepática verdadera y masiva.

Bunker, Allen, Sherlock y Herber entre otros, mencionan que en los casos de hepatitis o ictericia, existieron circunstancias que quizá contribuyeron o produjeron el cuadro clínico.^{2,3,7,9}

Cuando se perfundi6 halotano al hígado aislado del bovino (5 a 6%), Middleton y sus colaboradores, produjeron daño bioquímico y ultraestructural.⁸ El daño bioquímico se manifestó por una notable disminución en el consumo de oxígeno con la

elevación de la transaminasa glutámico-oxalacética. Las mitocondrias mostraron ruptura de la membrana externa; estos mismos hallazgos fueron observados por Trump en la autólisis, y en la anoxia por Bassi. El daño bioquímico y ultraestructural sobre el hígado aislado del bovino al ser perfundido por halotano al 5 y 6%, resultó ser irreversible. En cambio cuando la perfusión bajó al 3% no hubo lesión de mitocondrias, y al suspenderse, la utilización del oxígeno retorna a la normalidad. Además estos autores observaron vesiculación del retículo endoplásmico liso, sitio según ellos, donde se metaboliza el halotano.

Finalmente, en estudio experimental histológico e histoquímico sobre el hígado del perro anestesiado con halotano, en 1968, Treviño-García Manzo, reportó que el anestésico produce alteraciones en el hepatocito, y que la lesión está en relación con la dosis empleada.¹⁰

Histológicamente se encontró infiltrado inflamatorio, mitosis aislada y células hinchadas, esteatosis de intensidad variable con proliferación de células de Kupffer.

El estudio histoquímico demostró que las deshidrogenasas láctica, glutámico e isocítrica mostraban un gradiente descendente de intensidad en su actividad, aún mayor.

Ultraestructuralmente se observó cantidad de fibras colágenas y abundancia de células plasmáticas. Existió fragmentación e hinchazón del retículo endoplásmico liso y numerosos lisosomas. El aparato de Golgi mostró vesiculación importante de sus cisternas. Fue evidente la presencia de figuras de mielina.

Los cambios histoquímicos, ultraestructurales e histológicos encontrados en el hígado del perro anestesiado con halotano concidieron con estado de hipotensión arterial, y esto podría asumir la culpabilidad de las lesiones.¹⁰

Con base en las conclusiones de las estadísticas de revisión, y de los hallazgos comunicados en estudios de experimentación sobre el tema que se presenta, es conveniente señalar los factores que se cree intervienen sobre el efecto hepatotóxico del halotano; causas predisponentes como son la ictericia por enfermedad hepática o biliar, depleción del glucógeno hepático, hipotensión y tratamiento con corticoides; la necrosis hepática masiva puede explicarse en base al choque circulatorio y a la sepsia. La concentración administrada del halogenado estuvo en relación importante con las alteraciones histoquímicas, histológicas estructurales en el hepatocito, dependiendo en sí de la concentración, la irreversibilidad de las lesiones hepáticas.

CONCLUSIÓN

Según los resultados obtenidos, consideramos contar con un buen halogenado de efecto anestésico aceptable siempre y cuando sea empleado por profesionales especializados, conscientes de los riesgos y alteraciones que pudieran presentarse al intervenir cualquiera o varios de los factores arriba citados, bien para modificar el proyecto anestésico o eliminarlo si se desea, fundamentalmente para seguridad del enfermo, y secundariamente, por qué no decirlo, para la tranquilidad y paz profesional del anestesiólogo responsable.

SUMMARY

We count with a good halogenated substance with acceptable anesthetic effect if it is used by experienced professionals which know the possible risks.

REFERENCIAS

1. Adriani, J.: *Techniques and procedures of Anesthesia*, 3a. Ed. 231-239. 1966.
2. Allen, H. L.: *Anesth. Anal.* 43: 159-162. 1964.
3. Bunker, J. P.: *N. Engl. J. Med.* 268: 531-534. 1963.
4. Burnap, T. K.: *Anesthesiology*, 19: 307-320. 1958.
5. Davidson, C. S.: *N. Eng. J. Med.* 275: 1947, 1966.
6. Dykes, M. H. M.: *J.A.M.A.* 193: 339-344. 1965.
7. Herber, R.: *Arch. Int. Med.* 115: 266-272. 1965.
8. Middleton, M. D.: *Surgery*, 122: 817-825, 1966.
9. Sherlock, S.: *Proc. Roy. Soc. Med.* 57: 305-307. 1964.
10. Treviño, G. M.: *Est. Exp. C.M.N.* 1968.