

INMUNOLOGIA DEL HALOTANO

*SARA CASTAÑEDA-ZÁRATE

**EMILIO GARCÍA-PROCEL

***MA. DE LOURDES-IRIGOYEN

****LUIS PÉREZ-TAMAYO

RESUMEN

Se realizó un estudio para establecer una posible interrelación inmunológica entre halotano y una reacción del aparato inmune. Se elaboró un antígeno (albúmina-halotano), al cual se determinaron sus límites de toxicidad cutánea y celular así como la concentración óptima para llevar al cabo la metodología inmunológica apropiada.

Se integraron dos grupos cada uno de 10 pacientes: el grupo I sin antecedentes anestésicos con halotano y el grupo II con antecedentes anestésicos positivos con halotano, en los últimos cinco años. En ambos grupos se determinaron los niveles de histamina plasmática antes de inhalar el halotano, a los 15 minutos y 8 días después. La desgranulación de basófilos y la inhibición de la migración de leucocitos fue valorada a los 60 minutos y 8 días después.

En los dos grupos se observó una elevación de la histamina plasmática a los 15 minutos este incremento comparado con ambos grupos no fue estadísticamente significativo. En la desgranulación de basófilos observamos diferencias significativas en el grupo I y en el grupo II fue más significativa y en ninguno de los dos grupos la inhibición de la migración de leucocitos (L.I.F.) no fue estadísticamente significativa.

En ambos grupos las pruebas de funcionamiento hepático no fueron estadísticamente significativas y solo en el perfil enzimático se observó que en ambos grupos la TGO fue estadísticamente significativa.

Palabras clave: Anestésicos volátiles, halotano, inmunología, hepatotoxicidad.

SUMMARY

This study was performed in order to determine a possible immunologic interrelation between the halothane and some reaction of the immunologic system. An antigen (halothane-albumine), was elaborated in the laboratory and its was analysed its cutaneous and cellular toxicity where as the optimus concentration to achieve the apropieted immunological methodology.

Two groups were inclued with ten patients each one, the first group without anesthetic antecedents for halothane and the second group with positive halothane antecedents during the last five years in both groups were determined the hystamine plasmatic levels before the halothane inhalation at the fiftieenn minutes and eight days later. The basophiles degranulation and the leucocithe migration inhibition were observed at the sixty minutes and eight days later.

In both groups was observed an elevation of the hystamine plamatic levels at the fifteen minutes; this increase compared with the two groups wasn't stadistically significative.

In the basophile degranulation, we observed significative differences between the first and the second group. The second group was more significative and nome of the two groups. The leucocithe migration inhibition was stadistically significative.

In both groups the hepatic functional test wasn't stadistically significative and only the hepatic enzymes, particularly te OGT was stadistically significative.

Key words: Anesthetics, volatile, halothane, immunology, hepatotoxicity.

*Médico becario.

**Jefe del Departamento de Inmunología y Alergología.

***Química Farmacobiológica, Centro Médico La Raza.

****Jefe del Departamento de Anestesiología.

Trabajo recibido del Departamento de Anestesiología del Hospital de Especialidades del Centro Médico "La Raza", I.M.S.S.

Recibido: 20 de febrero de 1984. Aceptado: 10 de junio de 1984.

Sobretiros: Luis Pérez Tamayo. Hospital de Especialidades Centro Médico "La Raza", Calzada Vial y Jacarandas, México, D.F.

EL halotano (Br, Cl, 1, 1, 1, trifluoroetano), es un anestésico volátil halogenado que fue sintetizado e introducido a la práctica clínica en 1956 y debido a sus ventajas sobre otros anestésicos alcanzó popularidad llegando a ser el anestésico volátil más comúnmente utilizado,¹⁻² a pesar de la disfunción hepática que puede desencadenar (necrosis hepática).³⁻⁴ En relación a esta complicación existen varias teorías o hipótesis que relacionan el mecanismo de acción del halotano; de ellas las más comúnmente utilizadas son las siguientes:⁵⁻⁶

Teoría Tóxica: el mecanismo probable de la lesión hepática puede ser explicado en relación al metabolismo del halotano, ya que en circunstancias normales al ser inhalado se degrada en bromuros, cloruros, trifluoroacetatos (T.F.A.) y trifluoro-acetil-etanol-amina (T.F.A.E.L.), dentro de los microsomas del hepatocito y posteriormente son eliminados por la orina. Una forma de metabolismo anormal por una variante genética puede producir acumulación tóxica del halotano o sus metabolitos.⁸⁻⁹⁻¹⁰

Teoría inmunológica: la sensibilidad inmunológica al agente anestésico es posible desde el punto de vista teórico, ya que sus moléculas y o sus metabolitos, por ser de peso molecular bajo (197.3) son capaces de actuar como **haptenos**, al combinarse con las macromoléculas del individuo: fosfolípidos, proteínas de los microsomas, albúmina, hemoglobina, triglicéridos, etc.¹¹⁻¹² Estas macromoléculas pueden inducir un mecanismo antigénico en algunos pacientes y producir reacciones de hipersensibilidad, dando lugar a diferentes reacciones. Mathieu (1975), describe una respuesta típica de hipersensibilidad inmediata de tipo anafilácticoide, producida después de una exposición a halotano que semeja una reacción medicamentosa.⁵⁻⁶

Algunos autores señalan que consecutivamente a la exposición de halotano se presentan casos de fiebre inexplicable, asociada a eosinofilia en pacientes con ictericia previa o pacientes que muestran datos de disfunción hepática.²⁻¹³⁻¹⁴ Otros investigadores correlacionan la hipersensibilidad tardía mediada por células; al encontrar con la transformación blastoide normal y al factor de inhibición de la migración de leucocitos (L.I.F.) Otros autores sugieren que la prueba del L.I.F. con halotano, sería de gran utilidad diagnóstica de positividad cuando se correlaciona con factores de hipersensibilidad hepática.^{15, 16}

Mathieu estudió la hipersensibilidad cutánea de tipo tardía de manera experimental en animales: se observó eritema, induración y necrosis en algunos de ellos. Otras pruebas diagnósticas de positividad es la autoinmunidad en la cual el huésped desarrolla sensibilidad hacia sus mismos componentes alterados, al conjugarse con el halotano o sus metabolitos.¹³⁻¹⁷ En resumen, los datos disponibles en la actualidad, indican que la hipersensibilidad puede ser de importancia etiológica en la hepatitis por halotano.

Teoría viral: Cousins (1979),¹⁸ relaciona la hepatitis viral A, B, C, al citomegalovirus o virus de Epstein Barr latentes en el individuo, los cuales son capaces de reactivarse con el halotano y llegar a desencadenar una hepatitis. Se sabe que el virus Epstein-Barr (Hb₈ag), puede actuar con los linfocitos T, en la superficie del hepatocito infectado, provocando una destrucción celular y producir la hepatitis aguda.⁷⁻⁸⁻⁹

Aunque hasta la fecha no se ha encontrado un anestésico volátil con las características ideales, el halotano es el anestésico más comúnmente utilizado en México. El propósito de este estudio es investigar el papel de la respuesta inmunológica que nos permitiría diagnosticar e interpretar la disfunción hepática causada por el halotano.

MATERIAL Y METODOS

Se estudiaron dos grupos de pacientes de sexo masculino y femenino de edades comprendidas entre la segunda y sexta décadas de la vida, con un peso de 50 a 90 Kgrs. sometidos a diferentes tipos de intervenciones quirúrgicas, con estado físico I-II de acuerdo a la clasificación de la Sociedad Americana de Anestesiología (ASA).

En el primer grupo se integraron diez pacientes con antecedentes negativos en cuanto a enfermedades hepáticas agudas o crónicas, alérgicas, transfusionales, ingestión de productos tóxicos (tranquilizantes, alcoholismo y tabaquismo crónico), así como antecedentes anestésicos con halotano negativos.

El segundo grupo se incluyó el mismo número de pacientes con características similares, pero con antecedentes anestésicos positivos con halotano de 5 años a la fecha de iniciación del estudio.

Se visitó los pacientes la noche anterior a la intervención quirúrgica para solicitar su cooperación y obediencia su consentimiento para ser incluidos en el estudio. Todos los pacientes recibieron medicación preanestésica con diazepam (10 mg) y sulfato de atropina (1 mg) intramuscular, un hora antes de iniciar la anestesia. La técnica anestésica fue de tipo inhalatoria, en sistema circular semicerrado; la ventilación fue controlada con un ventilador Bird modelo Mark 4 '7. Se utilizó a una presión de 20 centímetros de agua, con una frecuencia de 10 a 12 respiraciones por minuto. Se utilizó como inductor tiopental sódico de 8 a 9 mg/kg de peso y como relajante muscular bromuro de pancuronio (80 a 100 mic'grs de peso). El mantenimiento anestésico fue a base de óxido nítrico/oxígeno al 50%, flujo de 4 litros por minuto y las concentraciones de halotano variables de 2 a 0.5%.

De acuerdo al modelo de estudio se tomaron muestras de sangre a distintos estadios con el fin de valorar el estado inmunológico y bioquímico de la siguiente manera.

El estado inmunológico se evaluó la histamina plasmática, desgranulación de basófilos y la inhibición de la migración de leucocitos (L.I.F.).

La prueba de la histamina plasmática fue realiza-

da por el método de May y Lyman modificada que evalúa la hipersensibilidad inmediata. La histamina es una amina-vasoactiva que causa contracción del músculo liso y se encuentra almacenada en las células cebadas y gránulos de los basófilos, es extraída del plasma y reacciona con el dialdehído orto-ftálico produciendo un producto que se cuantifica por espectrofluorometría utilizándose 10 ml de sangre heparinizada; antes de la anestesia a los 15 min. de iniciada y 8 días post-quirúrgico.

La desgranulación de basófilo por el método de Morton M. Soifer M. Roger Hirsch esta determinación evalúa la hipersensibilidad humoral, en donde los basófilos al incubarse con el antígeno o alérgeno específico se induce la liberación de histamina por la IgE, produciendo la desgranulación la cual es detectada histoquímicamente. Se tomaron 10 ml de sangre heparinizada; antes de la anestesia, a los 60 minutos y 8 días post-quirúrgico.

La inhibición de la migración de leucocitos (L.I.F.), fue realizado por el método de Wolfson y cols., el cual determina la hipersensibilidad celular y cuyo fundamento consiste en detectar un factor soluble que se encuentra en los linfocitos T sensibilizados después de la estimulación por antígenos específicos. Se tomaron 20 ml de sangre heparinizada antes de la anestesia, a los 60 min. de iniciada y 8 días postquirúrgico.

El estado bioquímico hepático fue valorado por las pruebas de funcionamiento hepático: proteínas totales, albúmina, globulina, transaminasa glutámica oxalacética (TGO), transaminasa glutámica pirúvica (TGP) y fosfatasa alcalina (FA), estas tres enzimas forman parte del perfil enzimas hepático; estas determinaciones se realizaron en el laboratorio de alergia e inmunología del Hospital de Especialidades del Centro Médico "La Raza", enviando los diferentes muestras de suero pre-anestésica, post-anestésicas y 8 días post-quirúrgico.

De acuerdo con los reportes obtenidos al halotano no se considera un antígeno y su posible participación inmunológica se ha planteado en términos de hapteno con la capacidad conjugatoria a diversas moléculas de albúmina humana y establecer un complejo albúmina-halotano.

Una vez realizada la conjugación la cual consistió en unir mediante agitación magnética y a una saturación de 37°C durante 2 hrs. 10 ml de una solución albúmina al 4% en un Buffer de fosfato con un pH 7.2 al-0.01 mol, 1 ml del anestésico halotano.

Se realizaron pruebas de toxicidad del hapteno a diversas concentraciones así como el halotano puro y disuelto con solución fisiológica, siendo valoradas por intrademorreacción en cinco cobayos no inmunizados con un peso aproximado de 450 a 500 grs., obteniendo los siguientes resultados. Cuadro No. I.

De acuerdo con los resultados establecidos el complejo albúmina-halotano aplicados en los cobayos (albúmina 4% - halotano 5% con pH 7.2 en amortigua-

CUADRO I. REACCIONES CUTANEAS A LAS 48 HORAS

Sustancia aplicada	*MCgrs.	Eritema	Induración	Necrosis
Halotano puro	100	+	+	negativo
Halotano con solución salina	100	+	+	negativo
Albumina 4% Halotano 5% pH 9.4	500	++	+	negativo
Albumina 4% Halotano 5% pH 7.2	500	+	negativo	negativo
Solución salina (control)		negativo	negativo	negativo

dor fosfato 0.01 mol), no era tóxico y podía ser utilizado en las pruebas inmunológicas.

Restaba determinar las concentraciones óptimas del complejo para realizar las pruebas de: Desgranulación de basófilos y el factor de inhibición de la migración de los leucocitos, por lo que se procedió a establecerlo a diferentes concentraciones: 2.5%, 5% y 10% con células procedentes de personas sanas, obteniendo los siguientes resultados (cuadro II y figura 1).

CUADRO II. CONCENTRACION OPTIMA PARA LA DETERMINACION DE DESGRANULACION DE BASOFILOS

Concentración albúmina-halotano	% desgranulación
2.5%	0
5.0%	8
10.0%	38

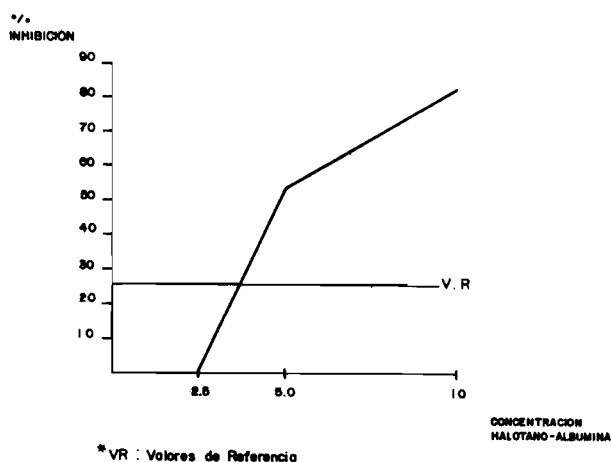


Figura 1. Concentración óptima el antígeno.

De acuerdo con las gráficas obtenidas se concluye que la concentración óptima para valorar hipersensibilidad era de 2.5% albúmina halotano.

También se valoraron otros parámetros clínicos

como son la frecuencia cardiaca y tensión arterial durante el preanestésico, trans-anestésico y post-anestésico.

CUADRO III. CONCENTRACION OPTIMA PARA LA DETERMINACION DEL L.I.F. (INHIBICION DE LA MIGRACION DE LEUCOCITOS)

Concentración albúmina-halotano	L.I.F.
2.5%	0% de inhibición
5.0%	54% de inhibición
10.0%	82% de inhibición

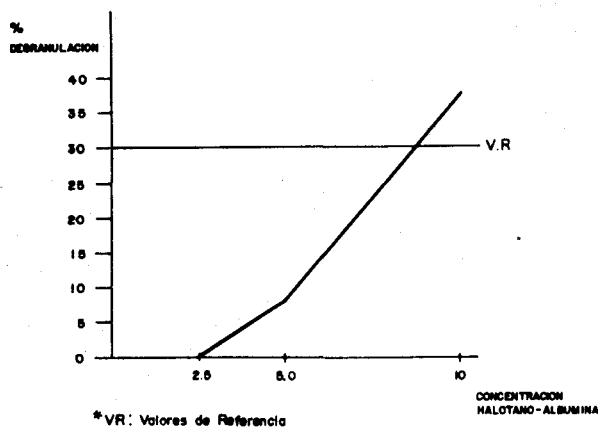


Figura 2. Concentración óptima del antígeno.

RESULTADOS

El acoplamiento de albúmina-halotano fue comprobada por la electroforesis, observando que la albúmina-halotano emigró a la misma distancia que la albúmina sola, esto hace pensar que el halotano tiene gran facilidad de reaccionar con la albúmina. Se for-

maron antígenos a diversas concentraciones (cuadro I) y se procedió a realizar los límites de toxicidad cutánea con cinco cobayos de peso aproximado de 450 a 500 grs., aplicando los antígenos preparados por vía intradérmica (8U.) en la región ventral previamente rasurada; valorándose a las 12.24 y 48 horas, el antígeno albúmina-halotano al 4% y 5% respectivamente con pH 7.2 fue el menos tóxico a las 48 hrs. ya que solo presentó discreto eritema. Posteriormente se procedió a valorar la toxicidad celular (cuadro II y figuras 1 y 2), siendo la concentración óptima albúmina-halotano al 2.5% debido a que a concentraciones más altas revasaban los valores de referencia en la desgranulación de basófilos y la inhibición de la migración de leucocitos.

Los pacientes estudiados tuvieron una edad mínima de 22 años y máxima de 60 años ($\bar{X}$ - 40), no hubo diferencias entre los grupos.

El tipo de cirugía realizada en los dos grupos fue la siguiente: fundoplastias, colecistectomías, histerec-tomías y safenoeexeresis. El tiempo anestésico quirúrgico varió entre 90 y 180 minutos ($\bar{X}$ = 126 min.) y la concentración promedio de halotano varió de 0.5% mínima y máxima 2% ($\bar{X}$ - 0.8%).

Se determinaron las siguientes pruebas: desde el punto de vista inmunológico, histamina plasmática, desgranulación de basófilos y la inhibición de la migración de leucocitos. Los resultados correspondientes se observó de manera casi constante un incremento en la histamina plasmática en casi todos los casos a los 15 minutos de haberse iniciado la anestesia. El incremento triplica sus valores basales y tiende a disminuir significativamente en la tercera muestra tomada una semana después. Sin embargo esta disminución fue diferente en el grupo I debido a que regresaban a sus niveles basales en la tercera muestra; mientras que el grupo II tendían a mantenerse discretamente por arriba de sus cifras basales.

CUADRO IV. DESGRANULACION DE BASOFILOS

	GRUPO I			GRUPO II			P
	Sin antecedentes anestésicos por halotano $\bar{X}$	DS	Rango	Con antecedentes anestésicos por halotano $\bar{X}$	DS	Rango	
Basal	9.5	13.4	0 - 43	8.5	12	0-39	$P < 0.05$
60 minutos	18	19.3	0-60	16	14.6	0-39	$P < 0.01$
8 días	9.5	13.4	0-43	8.5	12	0-30	$P > 0.05$

CUADRO V. INHIBICION DE LA MIGRACION DE LEUCOCITOS

Tiempo	Grupo I			Grupo II			P
	Sin antecedentes anestésicos por halotano $\bar{X}$	DS	Rango	Con antecedentes anestésicos por halotano $\bar{X}$	DS	Rango	
Basal	0.3	7.9	0-16	10	17.3	0-27	$P > 0.05$
60 minutos	12	6	0-18	7	12	0-18	$P > 0.05$
8 días	8.3	7.9	0-16	10	17.3	0-27	$P > 0.05$

Casi de manera paralela la desgranulación de basófilos se encontró una $P < 0.05$ en el grupo I en relación con el grupo II $P < 0.01$ siendo estadísticamente significativo y no nos fue posible determinar este mismo fenómeno.

Los resultados frente a la inhibición de la migración de leucocitos (L.I.F.) no fue estadísticamente significativa.

Desde el punto de vista bioquímico las pruebas del funcionamiento hepático como proteínas; albúmina (alb), globulina (glob), en ambos grupos no fue estadísticamente significativa, así como la bilirrubina

directa e indirecta. En el perfil enzimático la transaminasa glutámico oxalacética en ambos grupos fue $P < 0.05$, mientras que la transaminasa glutámico pirúvica (TGP) y la fosfatasa alcalina (FA) no fueron estadísticamente significativa en ambos grupos (Cuadro IV al IX y figuras 3 a la 14).

DISCUSION

Existe gran interés en establecer el mecanismo que determina el que un paciente sometido a la inhalación de halotano presente reacciones tanto locales como sistémicas.

CUADRO VI. HISTAMINA PLASMATICA

Tiempo	Grupo I Sin antecedentes anestésicos por halotano			Grupo II Con antecedentes anestésicos por halotano			P
	$\bar{X}$	DS	Rango	$\bar{X}$	DS	Rango	
Basal	0.20	0.11	0.07-0.037	0.45	0.37	0.10-0.56	$P < 0.05$
15 minutos	0.64	0.28	0.05-0.78	0.63	0.28	0.25-1.26	$P < 0.05$
8 Días	0.38	0.24	0.04-0.67	0.62	0.22	0.07-0.75	$P < 0.05$

CUADRO VII. TENSION ARTERIAL

Grupo I Antecedentes anestésicos negativos por halotano				Grupo II Antecedentes anestésicos positivos por halotano			
	Rango		X	Rango		X	
	Sistólica	Diastólica		Sistólica	Diastólica		
Basal	90-140	70-110	+ 104	100-160	60-90	+ 102	
Tras anestésico	70-110	60-90	+ 81	90-130	50-70	+ 63	
Postanestésico	100-160	70-110	+ 100	100-140	70-90	+ 96	

CUADRO VII. TENSION ARTERIAL

CUADRO VIII. GRUPO I (CON ANTECEDENTES NEGATIVOS)
DATOS BIOQUIMICOS

Variable	TIEMPOS		
	Pre anestesia $\bar{X}$	Post anestesia $\bar{X}$	Postquirúrgico (8 días) $\bar{X}$
Bilirrubina directa	0.47	0.65	0.54
Bilirrubina indirecta	0.26	0.36	0.26
Albúmina	3.6	3.4	3.6
Globulina	2.8	2.5	2.9
*T.G.O.	10	19	17
**T.G.P.	10	14	16
***F.A.	2.0	2.0	2.0

*TGO transaminasa glutámico oxalacético
**TGP transaminasa glutámico pirúvica
***FA fosfatasa alcalina.

CUADRO IX. GRUPO II (CON ANTECEDENTES POSITIVOS)
DATOS BIOQUIMICOS

Variable	TIEMPOS		
	Preanestesia $\bar{X}$	Postanestesia $\bar{X}$	Postquirúrgico (8 días) $\bar{X}$
Bilirrubina directa	0.67	0.64	0.59
Bilirrubina indirecta	0.54	0.73	0.36
Albúmina	3.8	3.5	3.7
Globulina	2.9	3.1	3.0
*T.G.O.	11.1	19	17
**T.G.P.	13	16	15
***F.A.	1.0	1.8	2.3

*TGO transaminasa glutámico oxalacético
**TGP transaminasa glutámico pirúvica
***FA fosfatasa alcalina.

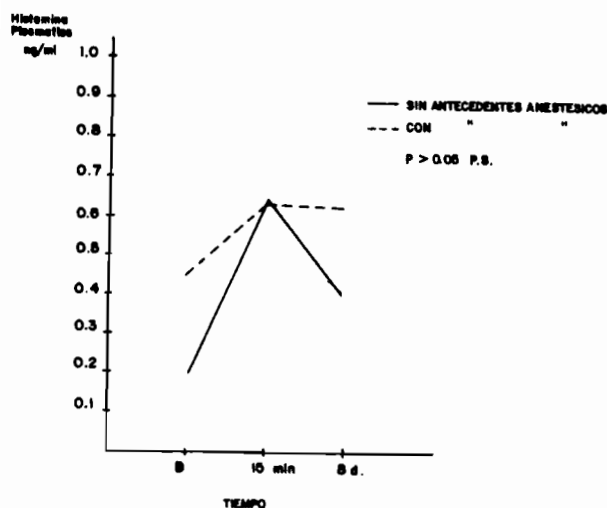


Figura 3. Efecto del halotano en la liberación de histamina plasmática.

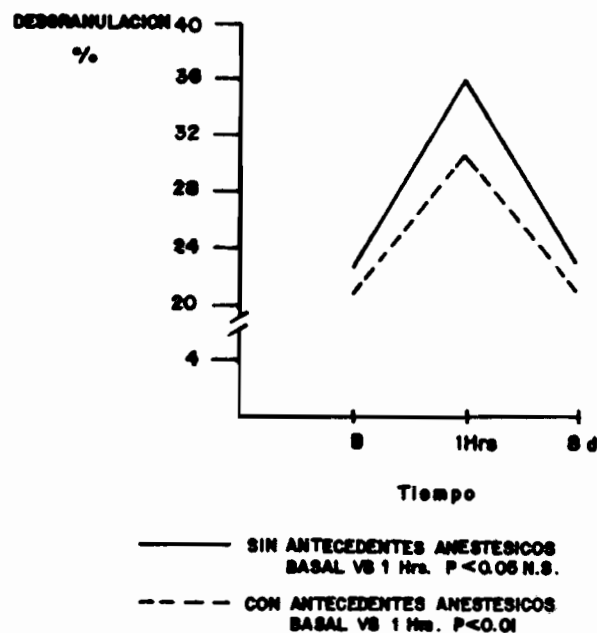


Figura 4. Efectos del halotano en la desgranulación de basófilos.

Los diferentes autores no se han puesto de acuerdo y como anteriormente se señaló, han establecido diversos mecanismos posibles que pretendan explicarlo invocándose fundamentalmente fenómenos tóxicos, inmunológicos y virales. Los inmunológicos se hacen recaer en relaciones similares a aquellos que se presentan en la alergia medicamentosa y los virales invocan posibles alteraciones celulares que son capaces de transformarse a su vez en órganos blancos de la respuesta inmunitaria.

El presente trabajo explora la interrelación inmunológica que puede establecerse entre un medicamento y la relación del aparato inmune. Por tal motivo el

diseño de la metodología del estudio, tuvo mucha importancia establecer relaciones de sensibilidad previa frente al halotano.

Antes de aplicar este modelo se deberían superar dos aspectos importantes, que consistían en acoplar una molécula protéica y determinar en una segunda fase, los límites de toxicidad cutánea y celular. El acoplamiento se decidió realizarlo con albúmina humana, ya que son conocidas sus características de molécula

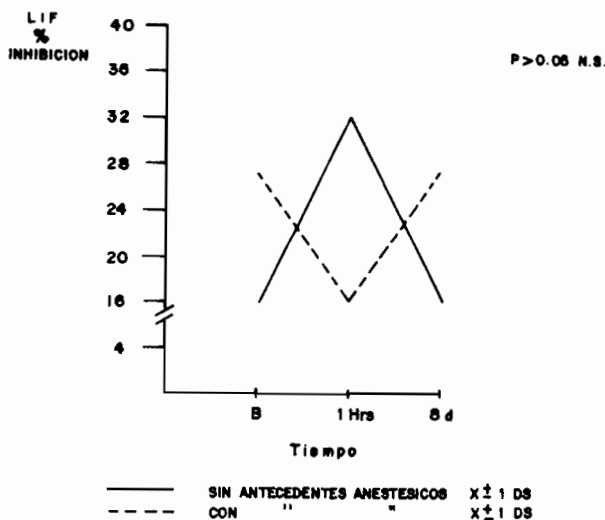


Figura 5. Efectos del halotano sobre inhibición de la migración de leucocitos.

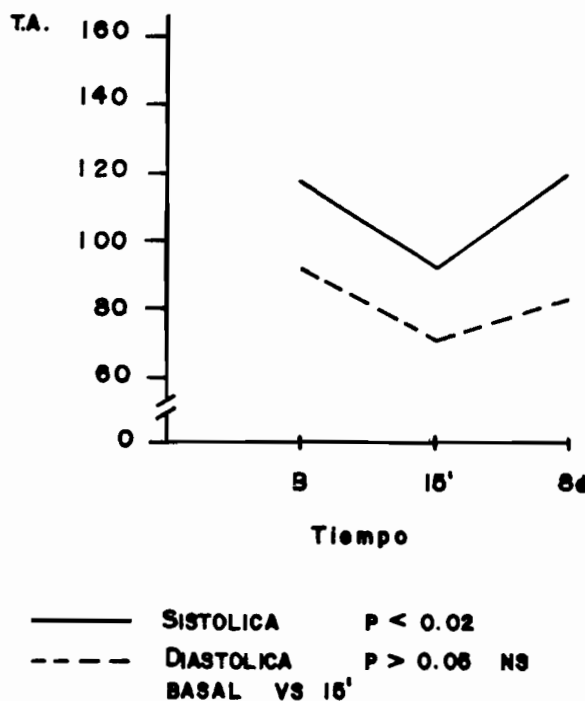


Figura 6. Sin antecedentes anestésicos.

acarreadora, de manera primaria o a la saturación secundaria del mecanismo de captura.

Se realizaron acoplamientos estableciendo diferentes concentraciones albúmina-halotano, encontrando que nuestra concentración óptima de trabajo podía establecerse en los siguientes límites: albúmina 4%, halotano 5%, pH 7.2. A partir de estas determinaciones se procedió a fijar los límites de reacción. Terminado este paso experimental se podía, razonablemente, continuar a la siguiente fase del estudio inmunológico.

En 1974 Mathieu y cols.⁵ inducen hipersensibilidad en cobayos empleando al halotano y trifluoroacetato (metabolito del halotano), acoplando con albúmina homóloga. Observó reacciones de hipersensibilidad características como eritema, induración y necrosis a las 24 y 48 horas después de haber sido administrada por vía intradérmica. Golder y Anfisen también prepararon un conjugado de halotano con albúmina tanto humana como de cobayo y llevaron al cabo un programa de inmunización aplicando el conjugado con adyuvante de Freun'd. Cuatro semanas después observaron una respuesta de hipersensibilidad tardía, mayor con la albúmina homóloga en relación a la heteróloga.

En 1976 Bryan Walton y Hamblin¹¹ llevaron al cabo pruebas "in vitro" de inmunidad celular empleando sangre de pacientes con hepatitis por halota-

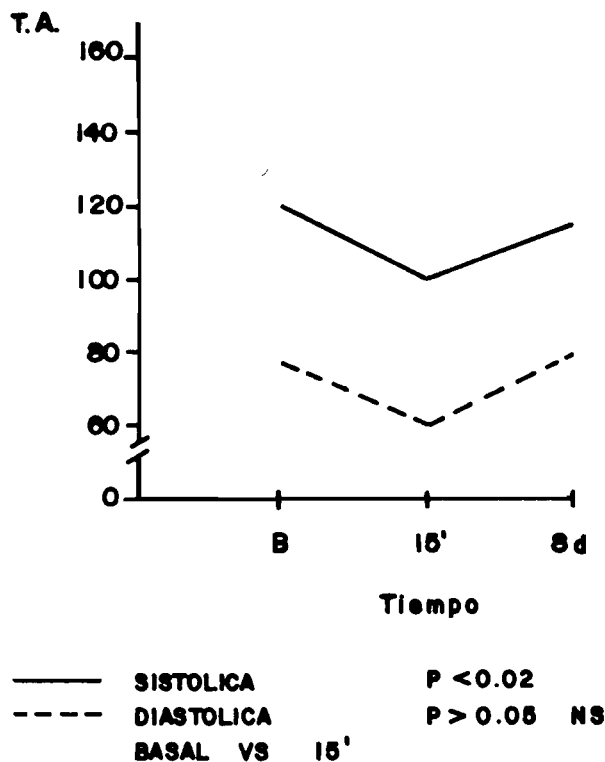


Figura 7. Con antecedentes anestésico.

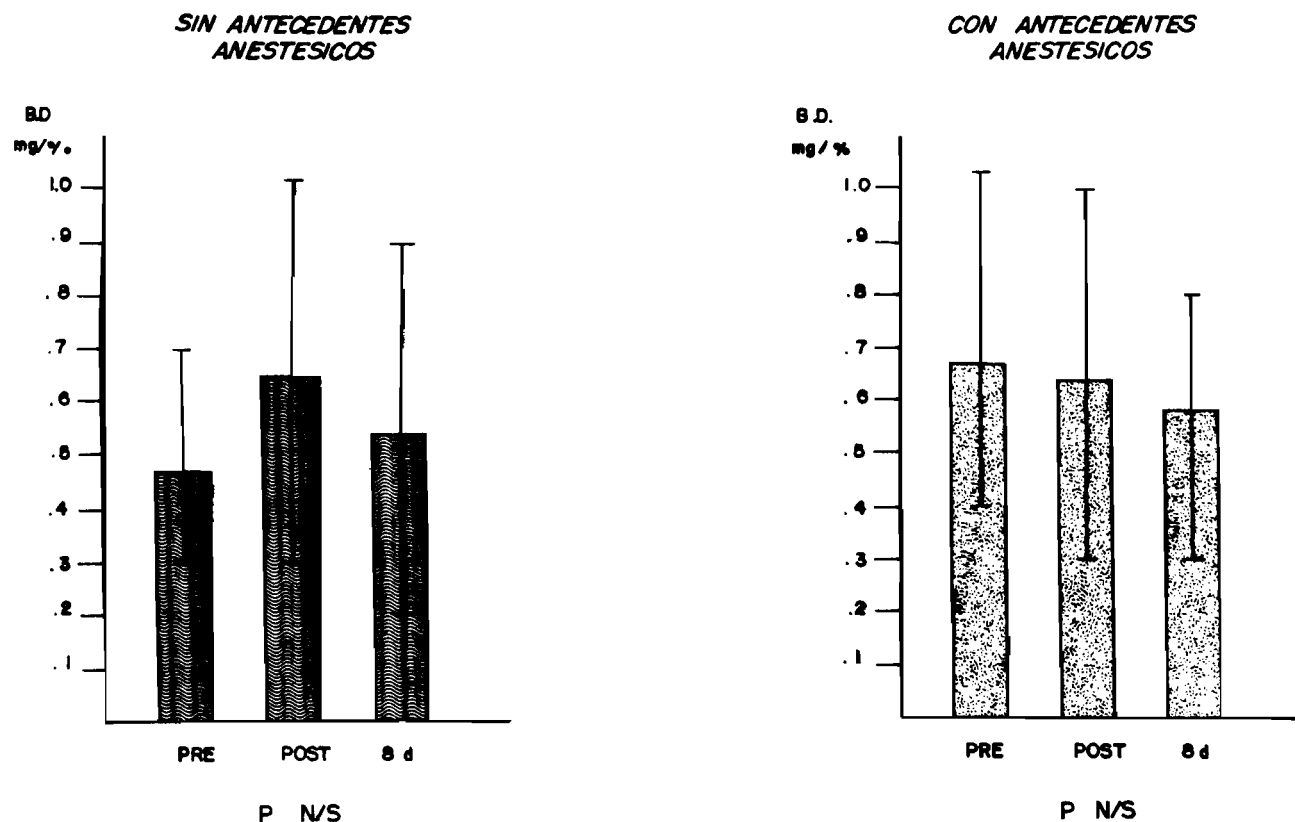


Figura 8.

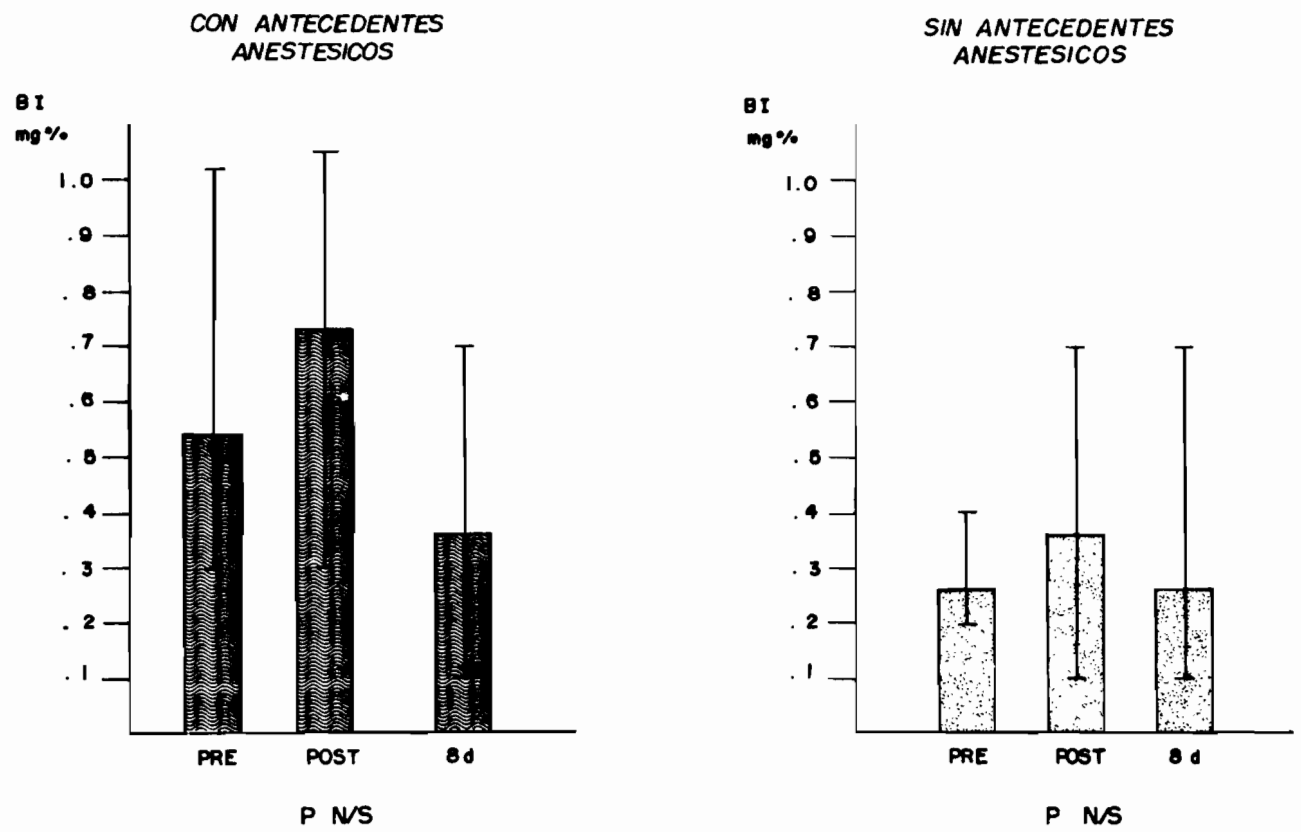


Figura 9.

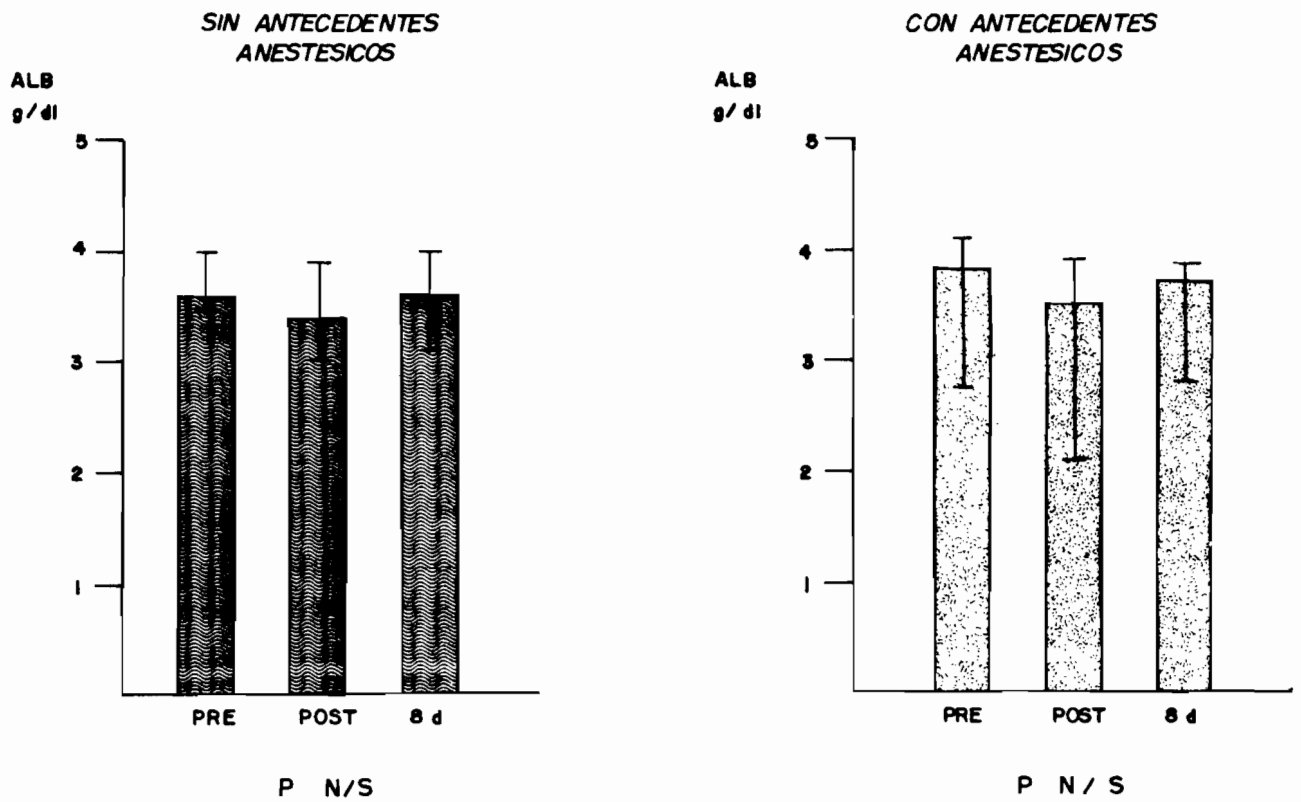


Figura 10.

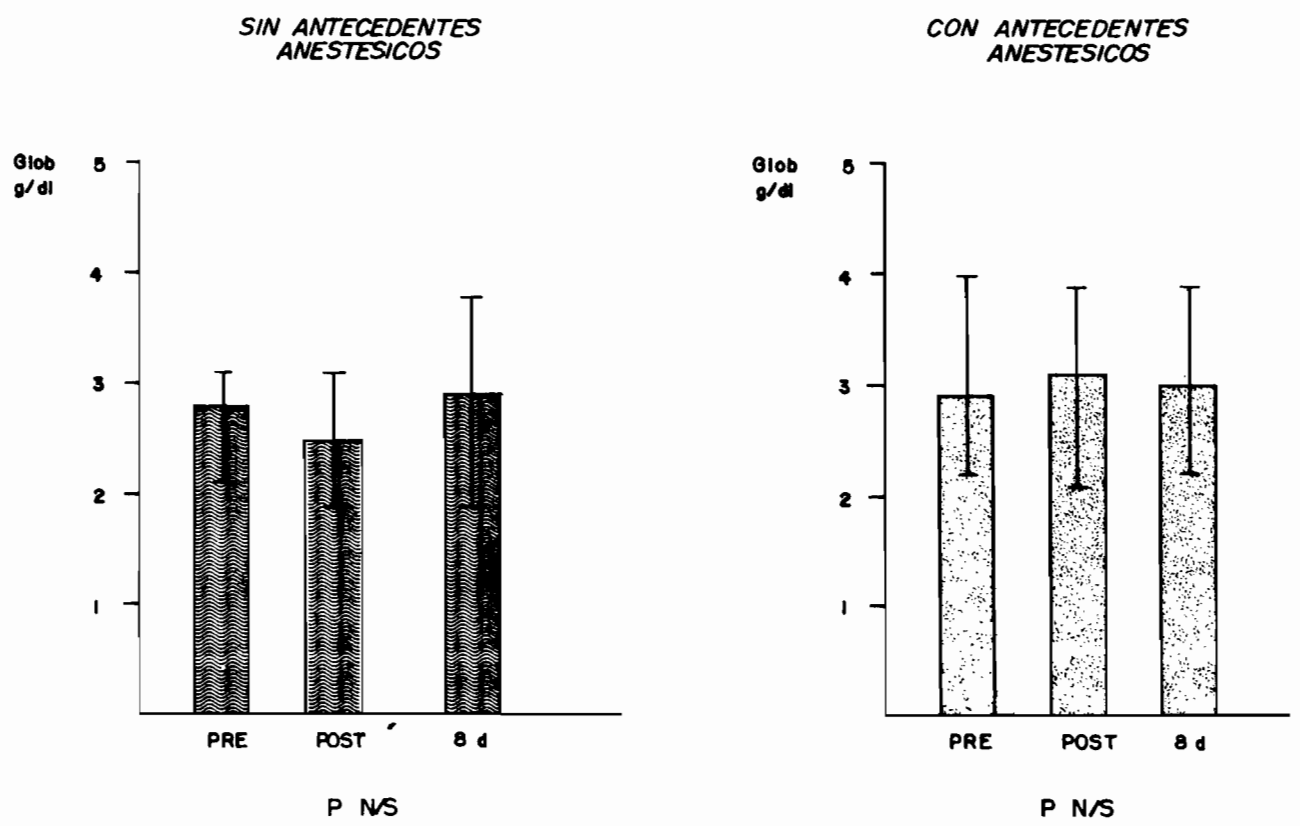


Figura 11

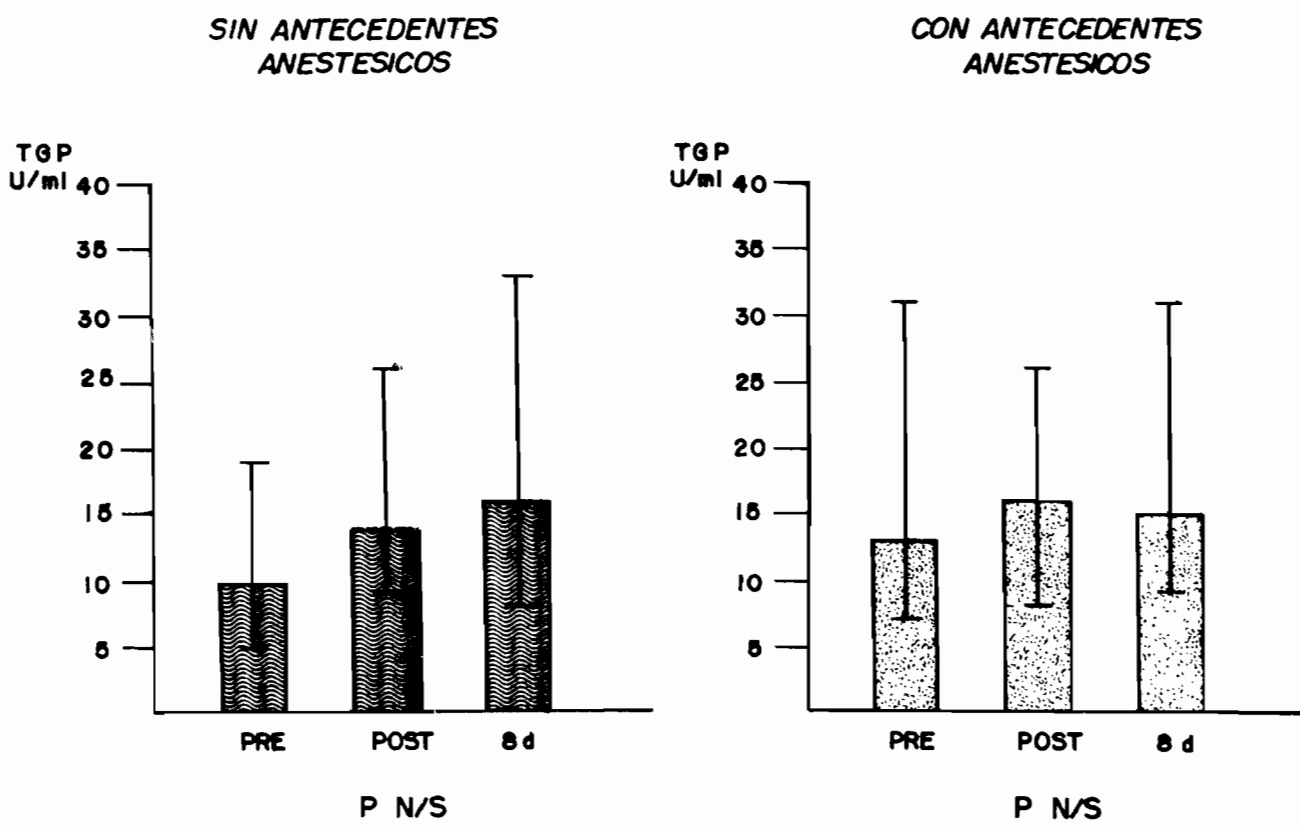


Figura 12.

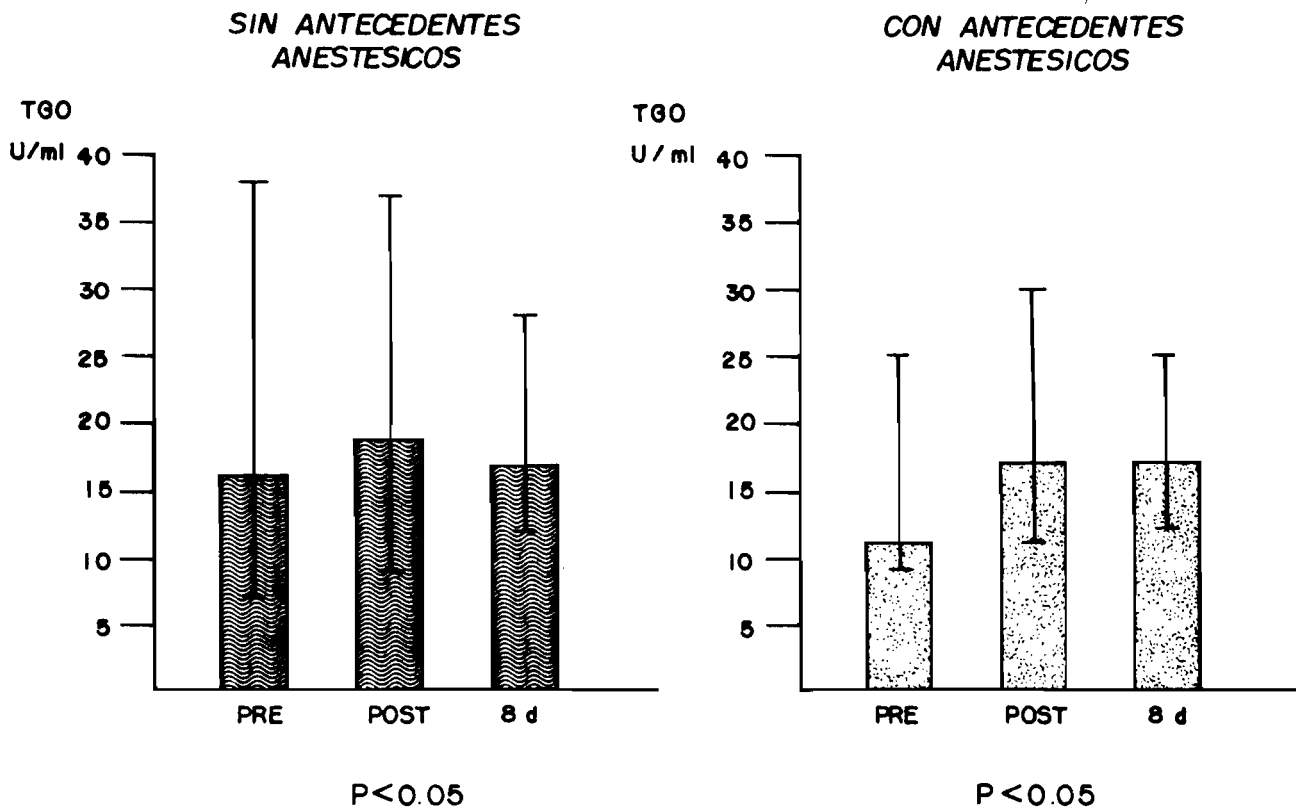


Figura 13.

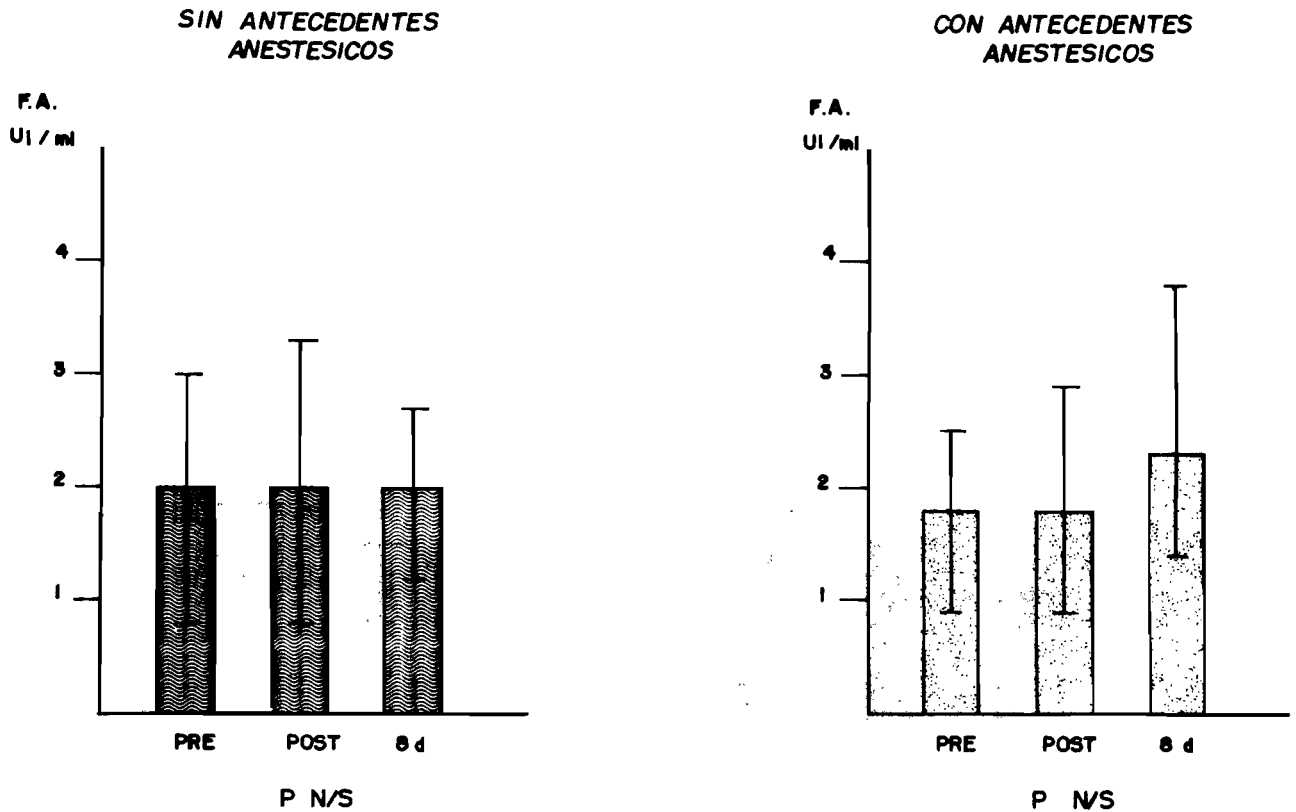


Figura 14.

no para buscar transformación blastoide y la inhibición de la migración de leucocitos (L.I.F.), usando como antígeno halotano acoplado en albúmina humana y proteínas del hígado, con resultados negativos. Por el contrario Paronetto y Popper¹² encontraron en pacientes con hepatitis por halotano transformación blastoide positiva y asimismo Jones Williams reportó un caso de L.I.F. positivo a halotano.

En 1980 Pang y Reid¹ estudiaron la interacción del halotano con cinco constituyentes de la sangre humana como: hemoglobina, albúmina, membrana de eritrocitos, triglicéridos y gama globulina. Mediante fenómenos de equilibrio de diálisis, encontraron que la gama globulina no tiene efecto demostrable en la solubilidad con el halotano; la unión de albúmina-halotano no podría ser efecto carga positiva cooperativa y para su saturación completa por los sitios de unión, los fantasmas de eritrocitos se acoplan a halotano en equilibrio de diálisis a temperatura de 37°C durante varias horas a un pH de 9.8. Por lo anteriormente expuesto nuestro diseño en la metodología trató de englobar todos los factores como antigenicidad, acoplamiento hapteno-proteína apropiada, toxicidad y concentración óptima del antígeno elaborado para ser confiable la evaluación inmunológica y buscar una interrelación entre el halotano similar a la que se observó en otros casos de alergia medicamentosa.

El elemento más significativo a lo largo de nuestro estudio consistió en encontrar de manera casi constante un incremento en la histamina plasmática en casi todos los casos a los 15 minutos de haberse iniciado el anestésico. El incremento global triplica su valor basal y tiende a disminuir significativamente en la tercera muestra tomada una semana después. Sin embargo, esta disminución fue diferente en aquellos casos que carecían de antecedentes anestésicos en términos generales puede afirmarse que aquellos casos sin antecedentes previos regresan en la tercera prueba a sus niveles basales; mientras que la población sometida al antecedente tendía en esta muestra a mantenerse por arriba de las cifras basales iniciales. Pensamos que valdría la pena establecer una serie de estudios intermedios a fin de determinar las posibles variaciones de sus concentraciones en aquellos individuos previamente expuestos.

Casi de manera paralela la desgranulación de basófilos se encontró con un ligero incremento en pacientes con antecedentes anestésicos negativos a halotano en relación con los que tuvieron antecedentes con halotano siendo más significativo en este grupo.

Se observó también que hay una disminución de la tensión arterial sistólica en ambos grupos correlacionado que a mayor liberación de histamina plasmática descendía la presión arterial en forma paralela.

Desde el punto de vista inmunológico se encuentra un dato muy significativo al ser estudiada la desgranulación de basófilos: los pacientes que proporcionan antecedentes anestésicos previos mostraron mayor positividad hacia el antígeno, positividad que nos re-

sultó estadísticamente significativo, en relación al grupo no expuesto cuya positividad reportó $P < 0.05$. La histamina plasmática se elevó en aquellos individuos que respondían a la desgranulación de basófilos y no nos fue posible determinar este mismo fenómeno, al comparar con la población que nos proporcionó L.I.F. positivo. En nuestro estudio no pudimos establecer diferencia alguna frente a la inhibición de la migración de leucocitos. Este hecho podría indicar la participación primariamente humoral que se describe en la patología del halotano y probablemente en pacientes con clara patología hepática proporcionará cifras positivas.

Debe mencionarse que ambos grupos, se encuentran individuos que respondieron con positividad tanto a la desgranulación de basófilos como a la inhibición de la migración de leucocitos (L.I.F.). Por todos estos elementos que se mencionan cabe aseverar la indudable correlación que existe en la mediación histamínica en relación con la exposición al halotano y la posibilidad de reactividad en cuanto a la presencia de fenómenos humorales de carácter netamente inmunológicos. El poder realizar esta afirmación estaría en relación directa al estudio del paciente que cursa con ictericia y daño hepático, ya que ninguno de nuestro pacientes estudiados cursó con esta patología.

CONCLUSIONES

1.- La posible participación inmunológica del halotano en términos de hapteno llevó a la obtención de un complejo albúmina-halotano.

2.- Este complejo albúmina-halotano (albúmina 5% -halotano 4% pH 7.2), no resulta tóxico al ser aplicado intradérmicamente a cobayos.

3.- La concentración óptima del complejo halotano-albúmina para realizar las pruebas de: desgranulación de basófilos y la inhibición de la migración de leucocitos (L.I.F.), fue al 2.5% de halotano.

4.- El halotano produce liberación de histamina plasmática a los 15 minutos, esta elevación cae dentro de los valores de referencia y estadísticamente no es significativa.

5.- El grupo con antecedentes anestésicos positivos tiene mayor liberación de histamina comparado con el grupo sin antecedentes anestésicos aunque esta diferencia no es estadísticamente significativa.

6.- Se observó una disminución de la tensión arterial sistólica a los 15 minutos en los dos grupos estudiados la cual fue estadísticamente significativa $P < 0.02$.

7.- El halotano presentó en los dos grupos desgranulación de basófilos siendo más positiva en el grupo de antecedentes anestésicos $P < 0.01$ con respecto al grupo sin antecedentes anestésicos cuya positividad tuvo una $P < 0.05$ estadísticamente significativa.

8.- En ninguno de los dos grupos encontramos positividad en la inhibición de la migración de leucocitos (L.I.F.).

9.- La elevación de histamina plasmática se vio más constante en aquellos pacientes que dieron positi-

vidad a la desgranulación de basófilos y aparentemente no ocurrió lo mismo con la inhibición de la migración de leucocitos (L.I.F.).

10.- En ambos grupos se encontraron individuos que respondieron a los patrones de L.I.F. y desgranulación de basófilos en forma muy incrementada com-

parada con la mayoría de los pacientes estudiados.

11.- En los dos grupos estudiados no observamos en las pruebas de funcionamiento hepático diferencias estadísticamente significativas y el perfil enzimático reveló una elevación de la TGO estadísticamente significativo. $P < 0.05$.

REFERENCIAS

1. BRUCE D L, KAHAN B D: *Effects of anesthesia and surgery on immunity nature of the problem*. En: Bruce D L, Kahan D B: *Immunologic of anesthetic and surgical practice*. Grome & Stratton; 1975; 171-181.
2. JEE R C, SIPES I G, GANDOLFI A J: *Factors influencing halothane hepatotoxicity in the rat hypoxic model*. *Toxicol App Pharmacol* 1980; 52:267-277.
3. WALTON B, SIMPSON B, STRUNIN L: *Unexplained hepatitis following halothane*. *Br J Med* 1976; 1:1171-1176.
4. PANG Y C, REID D E, BROOKS D E: *Solubility and distribution of halothane in human blood*. *Br J Anaesth* 1980; 52:851-860.
5. MATHIEU A, DIPADUA D: *Hypersensitivity reaction to volatile halogenated anesthetics and their metabolites*. En: Mathie A, Dipadua D. *Immunologic aspects of anesthetic and surgery practice*. Grune & Stratton. 1975; 227-255.
6. MATHIEU A, DIPADUA D, MILLS J: *Experimental immunity to a metabolite of halothane and fluorene. Cutaneous delayed-type hypersensitivity*. *Anesthesiology* 1979; 40:385-390.
7. DONIACH D: *Cell mediated immunity in halothane hypersensitivity*. *N Engl J Med* 1970; 283:315-316.
8. BROWN B R, SIPES I G: *Biotransformation and hepatotoxicity of halothane*. *Biochem Pharmacol* 1977; 26:91-94.
9. CASEY D, BLITT M, GANDOLFI A J, SOLTIS J J: *Extrahepatic biotransformation of halothane and enflurane*. *Anesth Analg* 1981; 60:129-132.
10. MAC LAIN E G, SIPES I G, BROWN B: *An animal model of halothane hepatotoxicity*. *Anesthesiology* 1979; 51:312-326.
11. WALTON B, HANBLIN A: *Cell do not hypersensitivity in patients halothane*. *Anesthesiology* 1976; 44:391-397.
12. PARONTO F, POPPER H: *Lymphocyte stimulation indice by halothane in patients with hepatitis following exposure to halothane*. *Engl J Med* 1970; 283:277-280.
13. COUSINS M J, SHARP J H, GOURLAY G K, ADAMS J F: *Hepatotoxicity and halothane metabolism in an animal model with application for human toxicity*. *Anesth Intensive Care* 1979; 7:9-24.
14. VERGANI D, MIELI VERGANI G, ALBERTI A: *Antibodies to the surface of halothane- altered rabbit hepatocytes in patients with severe halothane-associated hepatitis*. *N Engl J Med* 1980; 10: 6670-6681.
15. DUVALDESTIN P, MAZZE R, HAZEBROUCK J: *Halothane biotransformation in anesthetics*. *Anesthesiology* 1981; 54:57-60.
16. DOENICKE L W, MEYER R A: *Histamine release in man by propofol and thipentone*. *Brit J Anaesth* 1972; 44:355-356.
17. MONTAIGNE: *Liver dysfunction after repeated anesthesia*. *Br J Anesth* 1979; 51:1097-1098.