

## EVALUACION DE LA FUNCION HEPATICA DURANTE LA ANESTESIA GENERAL CON HALOTANO Y ENFLURANO EN RELACION CON EL STRESS QUIRURGICO

\*OLIVIA ANGELES-MAR

\*\*MARIO VILLAREJO-DÍAZ

\*\*JOSÉ LUIS PASTRANA-MÁRQUEZ

\*\*MARGARITA BECERRIL-MORALES

\*\*\*ALICIA GRAEF-SÁNCHEZ

\*\*\*LUIS PÉREZ-TAMAYO

\*\*\*\*RICARDO NAVARRETE-LÓPEZ

### RESUMEN

Se efectuó el presente estudio tratando de determinar el potencial hepatotóxico de halotano y enflurano y la posible relación de este con el stress quirúrgico.

Se estudiaron 20 pacientes del sexo masculino y femenino y se integraron dos grupos (n = 10). Los pacientes del grupo I recibieron halotano y los del segundo enflurano. Se determinaron las siguientes pruebas de función hepática: BI, BD, DHL, FA, PT, TGO, TGP, GGTP y de prolactina (RIA): "basales" "inmediatas" y "mediatas"; siendo la última toma al 8o. día del postoperatorio. Se encontraron elevaciones significativas estadísticamente en DHL en sus tres últimas muestras y elevaciones en la segunda y tercera muestra de GGTP; siendo esto más evidente en el grupo de pacientes que recibieron halotano. El resto de pruebas no presentaron elevaciones con significancia estadística.

**Palabras clave:** Anestésicos halogenados: metabolismo hepático. Stress anestésico.  
Efectos hepatotóxicos.

### SUMMARY

This study was performed in order to investigate the possibility to determine the potential hepatotoxic effects of halothane and enflurane and establish if this is the case, the relationship of these effects with surgical stress.

Twenty patients (male and female) were studied in two group of ten patients each. Patients of Group I received halothane and those of Group II enflurane. The following liver tests were carried out: bilirrubines, alkaline phosphatase, oxalacetic and piruvic transaminase and gamma glutamyltranspeptidase as well as the prolactin levels (RIA) immediately after surgery (1 hr.) and days after surgery (8 days after).

Statistical significant differences were found in the lactic deshydrogenase levels in the last 3 samples as well as in the levels of gamma glutamyl transpeptidase in the 2nd 3er sample. These changes were more evident for the halothane patients group. The remaining tests were not significant.

**Key words:** Halogenated anesthetics: hepatic metabolism, surgical stress,  
hepatotoxic effects.

**D**URANTE mucho tiempo se pensó que los anestésicos halogenados no sufrían cambios metabólicos en el organismo y que eran eliminados en forma inalterada por vía pulmonar. Este concepto ha cambiado en la

actualidad, ya que se han aclarado los procesos metabólicos de los anestésicos volátiles y se han identificado sus productos de degradación (metabolitos).<sup>1</sup>

Los efectos deseables y los efectos adversos de un

\*Médico residente en anestesiología.

\*\*Médico anesthesiólogo.

\*\*Jefe del Laboratorio Central.

\*\*\*Jefe del Laboratorio de Medicina Nuclear

\*\*\*Jefe del Departamento de Anestesiología.

\*\*\*\*Químico biólogo parasitólogo del Departamento de Medicina Nuclear.

Trabajo recibido del Departamento de Anestesiología del Hospital de Especialidades Centro Médico "La Raza".

Sobretiros: Mario Villarejo Díaz. Depto. Anestesiología Hospital de Especialidades Centro Médico "La Raza". Jacarandas y Calzada Vallejo. México, D.F. C.P. 02990.

anestésico halogenado en el momento mismo de la anestesia, no están relacionados con la producción de metabolitos, sino con la molécula *per se* del mismo. Por el contrario, los efectos tóxicos que pueden presentarse eventualmente, aparecen en el postoperatorio inmediato o mediato. Estas reacciones tóxicas se relacionan con la presencia de metabolitos reactivos generalmente halogenados. Algunas de las reacciones adversas observadas con la administración de anestésicos halogenados incluyen la nefrotoxicidad atribuible a la presencia del ión fluoruro inorgánico en la orina.<sup>2-7</sup>

La hepatotoxicidad es otra reacción tóxica que puede presentarse con los anestésicos halogenados. La disfunción hepática resultante puede ser leve o severa y en ocasiones fatal.<sup>8-10</sup>

Se han descrito alteraciones que pueden variar desde elevación de las enzimas microsomales hepáticas (TGO, TGP, DHL, etc.) hasta necrosis hepatocelular masiva.<sup>11</sup>

La presencia de fiebre inexplicable, asociada a eosinofilia e ictericia en los pacientes durante el postoperatorio, son datos que pueden indicar disfunción hepática, si se han descartado previamente otros factores, tales como sepsis, hipotensión, transfusión sanguínea masiva, etc.

La frecuencia de daño hepático aumenta con la exposición repetida a los anestésicos halogenados y puede ser hasta de un 20%.<sup>14, 15</sup> Se ha estimado que la necrosis hepatocelular grave ocurre en uno de cada 15,000 a 35,000 pacientes sometidos a anestesia con halotano.<sup>13, 16</sup>

También se han efectuado investigaciones para determinar si la toxicidad producida bajo condiciones hipóticas es debida a esto, a un efecto directo de los metabolitos o al incremento de la hipoxia hepática producida por el halotano.<sup>17-19</sup>

Se ha postulado también la teoría de la hipersensibilidad para el tipo fulminante de la hepatotoxicidad por halotano lo que a la fecha no está bien dilucidado.<sup>20</sup>

Por otro lado se conoce que durante el stress quirúrgico, hay alteraciones neuroendócrinas tales como elevación del cortisol plasmático, liberación de ACTH, hormona del crecimiento, insulina, aumento de glucemia y liberación de prolactina.

Con base en lo anterior se consideró conveniente investigar el potencial hepatotóxico del halotano y del enflurano y su posible relación con las alteraciones neuroendócrinas por el stress quirúrgico.

## MATERIAL Y METODO

Se estudiaron 20 pacientes elegidos al azar (3 hombres y 17 mujeres) de edades comprendidas entre 20 y 50 años programados para cirugía "mayor" electiva, con estado físico I-II de acuerdo a la Sociedad Americana de Anestesiología (ASA).

Se integraron dos grupos de 10 pacientes cada uno:

el primer grupo recibió anestesia general con halotano y el grupo II con enflurano. En todos, la anestesia se complementó con óxido nitroso y oxígeno al 50% (2 litros cada uno). La inducción se efectuó con tiopental sódico utilizando como parámetro de hipnosis la pérdida del reflejo palpebral, seguido de succinilcolina a la dosis de 1 mg/kg de peso. El mantenimiento de la anestesia se efectuó con los anestésicos halogenados en estudio.

Se utilizó un sistema circular semicerrado con absorbedor de CO<sub>2</sub>. En los casos en los que fue necesario, se aplicó bromuro de pancuronio para mantener la relajación muscular de acuerdo a las necesidades de cada paciente. La ventilación se controló en forma mecánica en todos los casos.

Como medicación preanestésica los pacientes recibieron atropina (0.5 mg) y diacepam (10 mg) I.M. 45 minutos antes del manejo anestésico. Todos los pacientes estuvieron en ayuno 10 horas previas a la cirugía.

Se efectuaron determinaciones de los siguientes parámetros: bilirrubina directa, bilirrubina indirecta, proteínas totales, transaminasa glutámico oxalacética, transaminasa glutámico pirúvica, fosfatasa alcalina, deshidrogenasa láctica, gamma glutamil transpeptidasa y prolactina.

La toma de muestras se llevó a cabo con el siguiente esquema:

- a) Pruebas basales (control). Antes del manejo anestésico.
- b) Pruebas inmediatas. Una hora después de finalizar la anestesia.
- c) Pruebas mediatas. Se determinaron al 1o., 2o., 3o. y 8o. días del postoperatorio.

Se descartaron los casos con antecedentes de hepatitis, ictericia o bajo tratamiento con anticonceptivos, fenotiazinas y antibióticos con potencial hepatotóxico, como eritromicina tetraciclina y cloramfenicol. Pacientes con antecedentes anestésicos recientes (menos de 1 año) o que recibieron transfusión sanguínea seis meses antes del estudio. Se excluyeron así mismo los casos que cursaron con hipotensión durante el manejo anestésico-quirúrgico (menor del 20% de sus cifras basales), así como los que requirieron transfusión sanguínea, plasma u otros elementos hamatológicos durante la cirugía.

## RESULTADOS

Las intervenciones quirúrgicas fueron: 9 hemitiroidectomías, 5 tiroidectomías, 2 resecciones de costilla cervical supernumeraria, 2 resecciones de quiste tirogloso y 2 parotidectomías.

En el grupo I (halotano) la edad de los pacientes osciló entre 20 y 50 años ( $\bar{x}$  = 34) dos del sexo masculino y 8 del femenino. En el grupo II (enflurano), la edad varió entre 22 y 49 años ( $\bar{x}$  = 32); dos pacientes del sexo masculino y 9 del femenino. En ambos grupos las concentraciones

GRUPO I. HALOTANO

		Límites	X
Edad		20 - 50	34
Peso		52 - 78	65.9
	H	M	TOTAL
Sexo	2	8	10

CUADRO II. ENFLURANO  
GRUPO II

		Límites	X
Edad		22 - 49	32
Peso		55 - 75	63.66
	H	M	Total
Sexo	1	9	10

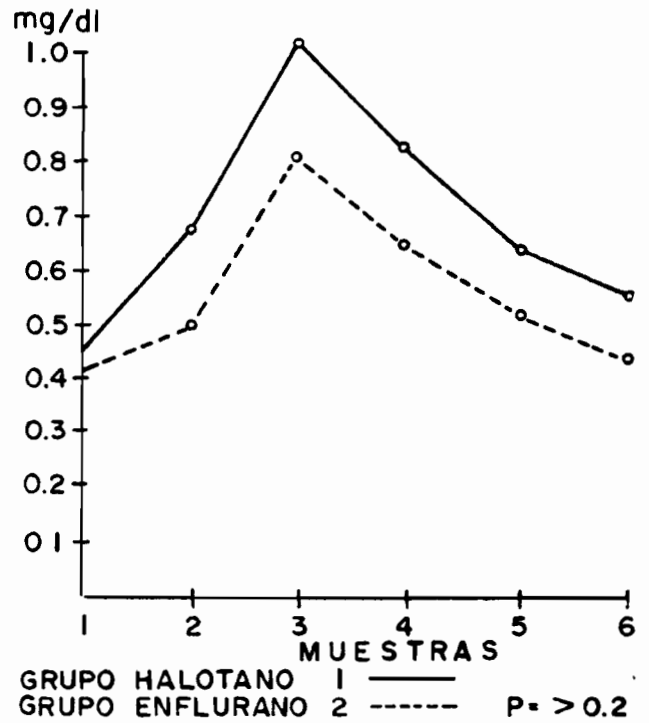


Figura 1. Bilirrubina directa.

CUADRO III. BILIRRUBINA DIRECTA

	GRUPO I HALOTANO (n = 10)						GRUPO II ENFLURANO (n = 10)					
	1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6
Ex	4.6	6.7	10.2	8.3	6.3	5.5	4.22	5	8	6.55	5.22	4.33
$\bar{X}$	0.46	0.67	1.02	0.83	0.63	0.55	0.42	0.5	0.8	0.65	0.52	0.43
S <sup>2</sup>	0.153	0.126	0.366	0.329	0.220	0.147	0.05	0.037	0.102	0.035	0.028	0.035
S+	0.39	0.35	0.60	0.57	0.46	0.38	0.24	0.19	0.31	0.189	0.168	0.235

P = NS

CUADRO IV. BILIRRUBINA INDIRECTA

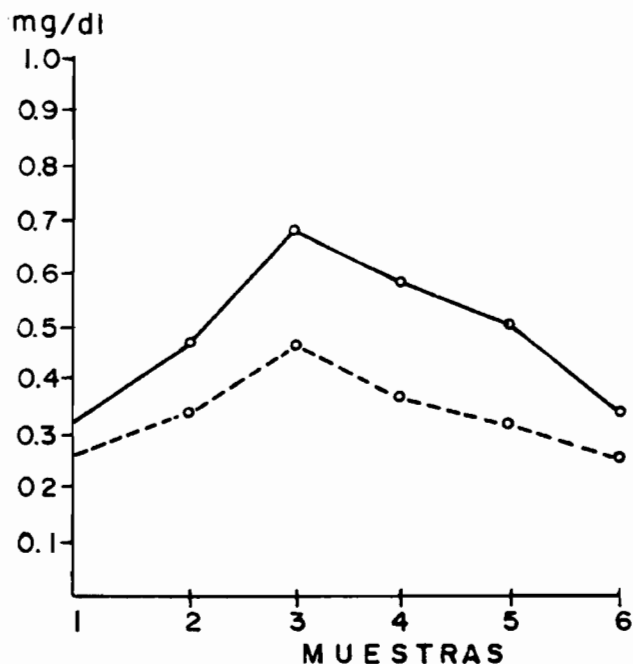
	GRUPO I HALOTANO (n = 10)						GRUPO II ENFLURANO (N = 10)					
	1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6
Ex	3.3	4.7	6.8	5.8	5.1	3.5	2.77	3.44	4.77	3.77	3.22	2.55
$\bar{X}$	0.33	0.47	0.68	0.58	0.51	0.35	0.27	0.34	0.47	0.37	0.32	0.25
S <sup>2</sup>	0.133	0.073	0.266	0.257	0.158	0.162	0.008	0.0069	0.032	0.046	0.02	
S+	0.36	0.27	0.51	0.50	0.39	0.40	0.091	0.083	0.181	0.198	0.214	0.142

P = NS

CUADRO V. PROTEINAS TOTALES

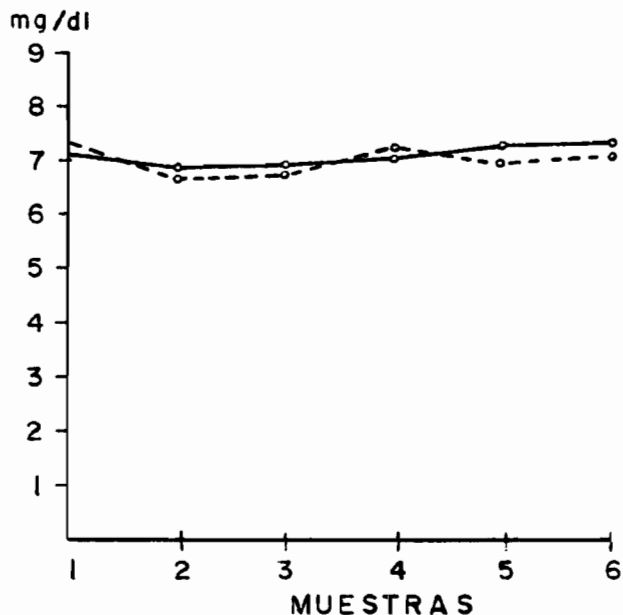
	GRUPO I HALOTANO (n = 10)						GRUPO II ENFLURANO (n = 10)					
	1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6
Ex	71.8	68.5	69	70.7	72.3	72.8	72.3	66.55	67.66	71.33	69.6	71.42
$\bar{X}$	7.18	6.85	6.9	7.07	7.23	7.28	7.23	6.65	6.76	7.13	6.96	7.14
S <sup>2</sup>	0.637	0.240	0.193	0.389	0.311	0.310	0.137	0.782	0.311	0.055	0.091	0.091
S+	0.79	0.49	0.43	0.62	0.55	0.55	0.37	0.884	0.557	0.235	0.302	0.302

P = NS



GRUPO HALOTANO 1 —  
GRUPO ENFLURANO 2 - - - - - P = > 0.2

Figura 2. Bilirrubina indirecta.



GRUPO HALOTANO 1 —  
GRUPO ENFLURANO 2 - - - - - P = > 0.5

Figura 3. Proteínas totales.

CUADRO VI. TRANSAMINASA G OXALACETICA

	GRUPO I HALOTANO (n = 10)						GRUPO II ENFLURANO (n = 10)					
	1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6
Ex	108	166	263	246	228	226	94.44	130	182.22	163.33	111.11	121.11
$\bar{X}$	10.8	16.6	26.3	24.6	22.8	22.6	9.44	13	18.22	16.33	11.11	12.11
S <sup>2</sup>	27.5	41.37	386.67	232.93	275.06	262.48	4.246	24.22	386.39	163.55	4.987	10.09
S <sup>-</sup>	5.24	6.43	19.66	15.26	16.58	16.20	2.06	4.92	19.65	12.78	2.233	3.172
P	> .2	> .1	> .5	> .2	< .02	< 0.5	> .2	> .1	> .5	> .2	< .02	< .05

CUADRO VII. TRANSAMINASA G PIRUVICA

	GRUPO I HALOTANO (n = 10)						GRUPO II ENFLURANO (n = 10)					
	1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6
Ex	67	170	213	214	181	173	97.77	86.66	91.11	100	100	117.44
$\bar{X}$	6.7	17	21.3	21.4	18.1	17.3	9.77	8.66	9.11	10	10	11.74
S <sup>2</sup>	13.78	836.6	1393.12	732.26	381.65	379.56	26.61	3.111	7.43	6.66	4.22	9.83
S <sup>-</sup>	3.71	28.92	37.32	27.	19.53	19.48	5.159	1.763	2.72	2.58	2.05	3.13

CUADRO VIII. FOSFATASA ALCALINA

	GRUPO I HALOTANO (n = 10)						GRUPO II ENFLURANO (n = 10)					
	1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6
Ex	27.4	25.4	29.2	26.1	26.4	22.3	17	14.22	17.33	17	19.22	22.22
$\bar{X}$	2.74	2.54	2.92	2.61	2.64	2.23	1.7	1.42	1.73	1.7	1.92	2.22
S <sup>2</sup>	40.96	4.32	4.33	2.34	2.44	2.30	1.071	0.857	0.857	0.346	0.297	1.095
S <sup>-</sup>	6.40	2.07	2.08	1.53	1.56	1.51	1.034	0.962	0.967	0.588	0.545	1.046

P = NS

del halogenado variaron de 0.5 a 2.5% y se complementó la anestesia con óxido nítrico y oxígeno. Se efectuaron las determinaciones de función hepática (previas, inmediatas y mediatas) de bilirrubina directa, bilirrubina

indirecta, proteínas totales, transaminasa glutámico oxalacética, transaminasa glutámico pirúvica, fosfatasa alcalina, deshidrogenasa láctica, gamma glutamil transpeptidasa y prolactina, esta última por el método de radioin-

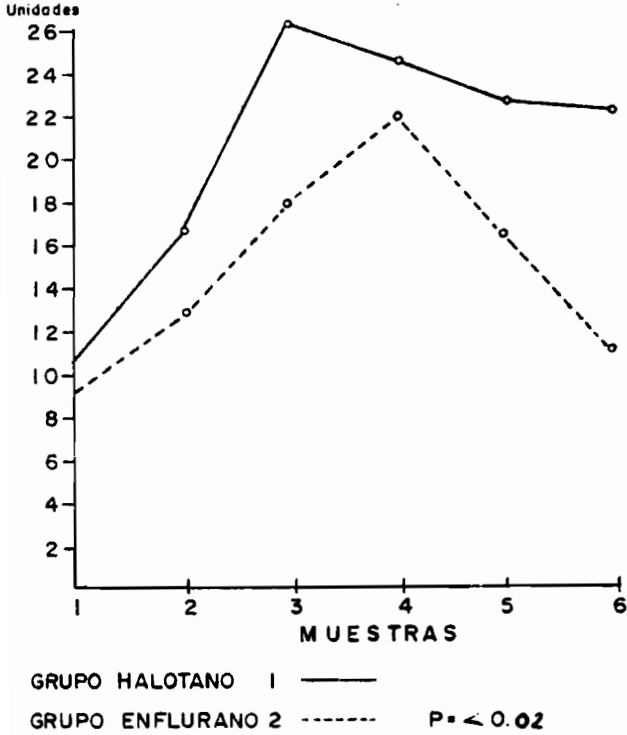


Figura 4. Transaminasa glutámico oxalacética.

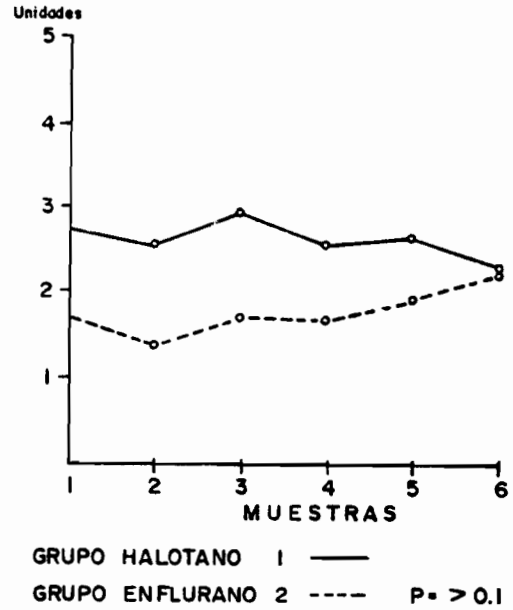


Figura 6. Fosfatasa alcalina.

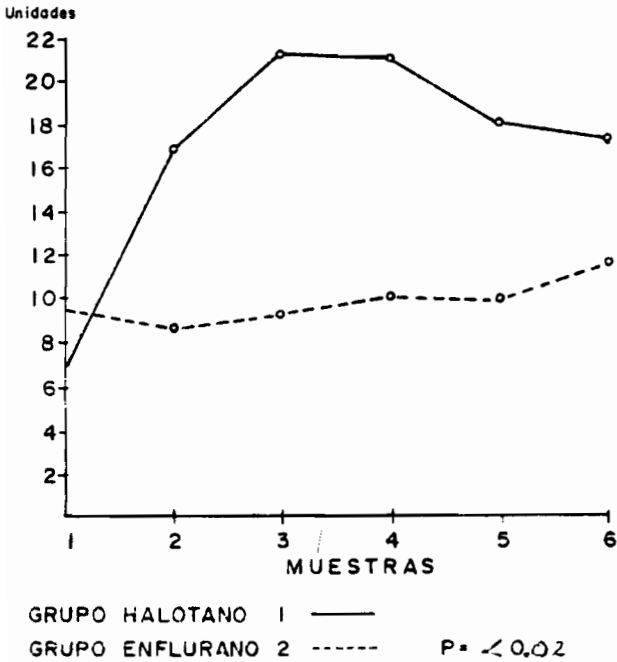


Figura 3. Transaminasa glutámico pirúvica.

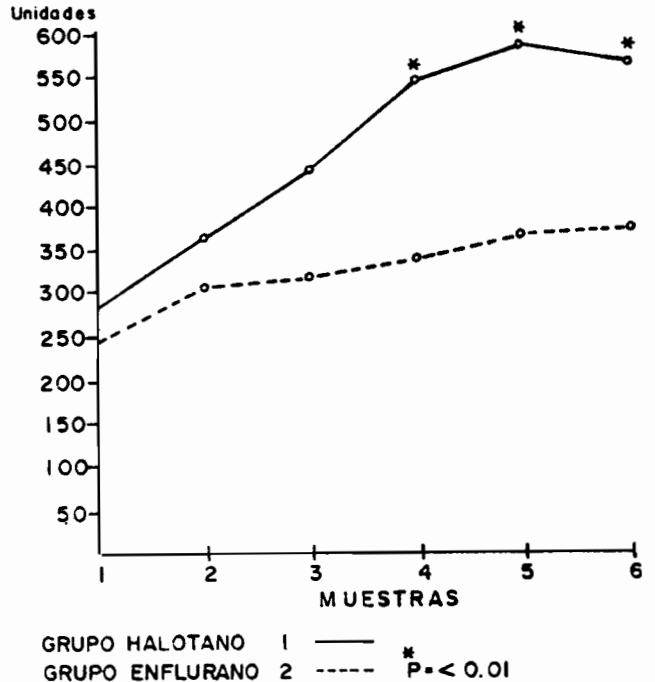


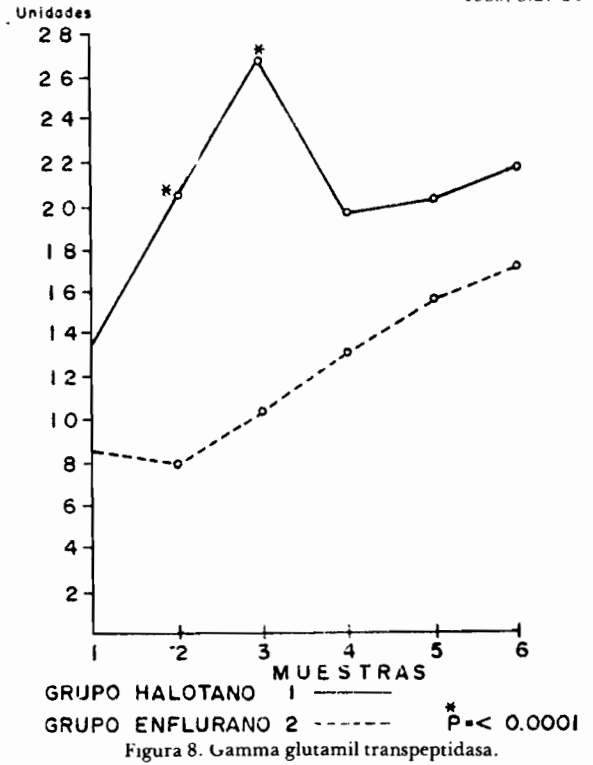
Figura 7. Deshidrogenasa láctica.

munoanálisis. Posteriormente se analizaron los resultados mediante la prueba de "T" Student. Se encontraron elevaciones en el grupo de halotano en los valores de TGO, TGP en las pruebas mediatas sin que fueran significativas estadísticamente, excepto en las dos últimas muestras de la TGO, posiblemente debido a causas ajenas al manejo anestésico.

Se presentaron elevaciones estadísticamente significativas en la DHL en las tres últimas muestras. En lo que se refiere a la gamma glutamil transpeptidasa, se observaron alteraciones significativas ( $P < 0.0001$  y  $P < 0.02$ ) en la segunda y tercera muestras, pero posteriormente disminuyeron sin regresar a los valores basales. Estas elevaciones fueron más importantes en el grupo I (halotano), lo que indicaría una ligera toxicidad atribuible a este agente. Estos resultados se muestran por separado al final.

DISCUSION

En la actualidad a pesar de contar con mejores recursos, los anestésicos halogenados siguen siendo los más frecuentemente utilizados y por lo mismo la interrogante



CUADRO IX. DESHIDROGENASA LACTICA

	GRUPO I HALOTANO (n = 10)						GRUPO II ENFLURANO (n = 10)					
	1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6
Ex	2881	3598	4405	5483	5881	5672	2553.32	3082.2	3185.55	3388.8	3667.77	3755.55
$\bar{X}$	288.1	359.8	440.5	458.3	588.1	567.2	245.33	308.22	318.55	338.88	366.77	375.55
S <sup>2</sup>	6866	25658	35925	50835	51807	48921	2735.55	8148.3	14354.91	15788.09	15944.17	18437.58
S	82.86	160.18	189.53	335.24	227.6	221.18	52.30	90.26	119.81	125.65	126.27	135.785
P	>.1	>.2	>.1	<0.01	<0.01	<0.02	>.1	>.2	>.1	<0.01	<0.01	<0.02

CUADRO X. GAMMA GLUTAMIL TRANSPEPTIDASA

	GRUPO I HALOTANO (n = 10)						GRUPO II ENFLURANO (n = 10)					
	1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6
Ex	132.7	204.8	267	196.4	202.9	218.6	86.66	79.22	102.33	131.11	157.77	171.11
$\bar{X}$	13.27	20.48	26.7	19.64	20.29	21.86	8.66	7.92	10.23	13.11	15.77	17.11
S <sup>2</sup>	156.48	16.55	358.45	78.94	155.97	85.01	7.333	7.159	16.96	26.54	39.28	39.87
S	12.46	274.03	18.93	8.88	12.48	9.22	2.708	2.675	4.119	5.152	6.267	6.314
P	>.2	<.0001	<.02	>.1	>.2	>.1	>.2	<.0001	>.02	>.1	>.2	>.1

CUADRO XI. PROLACTINA

	GRUPO I HALOTANO (n = 10)						GRUPO II ENFLURANO (n = 10)					
	1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6
Ex	216.5	317.7	262.4	232.42	240	196	269.55	389	327	321.88	280.88	267.7
$\bar{X}$	21.6	31.17	26.24	23.24	24	19.6	26.95	38.9	32.7	32.18	28.08	26.77
S <sup>2</sup>	78.39	272.8	138.7	31.17	178.96	60.11	300.25	276	473.48	375.26	245.08	188.74
S	8.85	16.51	11.78	9.0	13.37	7.75	17.32	16.61	21.75	19.37	15.65	13.73

P = NS

sobre el potencial hepatotóxico de ellos sigue siendo importante.

En comunicaciones previas se observan controversias respecto al grado de toxicidad y se han señalado variaciones enzimáticas diversas.<sup>11-13</sup>

En este trabajo se trató de determinar la alteración enzimática producida por cada uno de los anestésicos estudiados como "índice de toxicidad". Para esto se trató de excluir cualquier factor predisponente. Se observó que entre las enzimas hepáticas se elevan predominantemente la TGO, TGP, DHL y GGTP en la 2a. y 3a. muestras.

Por otro lado, la prolactina no presentó alteraciones de importancia en ninguno de los 2 grupos.

En cuanto al grupo de enflurano, las variaciones de los niveles enzimáticos fueron mínimas y sin significado estadístico excepto en lo que se refiere a la GGTP, la cual se elevó y permaneció en cifras altas, sobre todo con halotano, lo que indica una posible histopatotoxicidad.

En la literatura revisada, no se encontraron datos que indicaran que se libere alguna hormona hipotalámica durante el stress y que actúe directamente sobre el hígado. Por otro lado se ha mencionado que dichas alteraciones podrían presentarse debido a los trastornos hemodinámicos, como se ha podido comprobar con la disminución del flujo sanguíneo hepático durante la anestesia.

### CONCLUSION

Con los resultados del presente estudio se puede concluir que los anestésicos estudiados representan un potencial hepatotóxico, sin que sea de consideración en pacien-

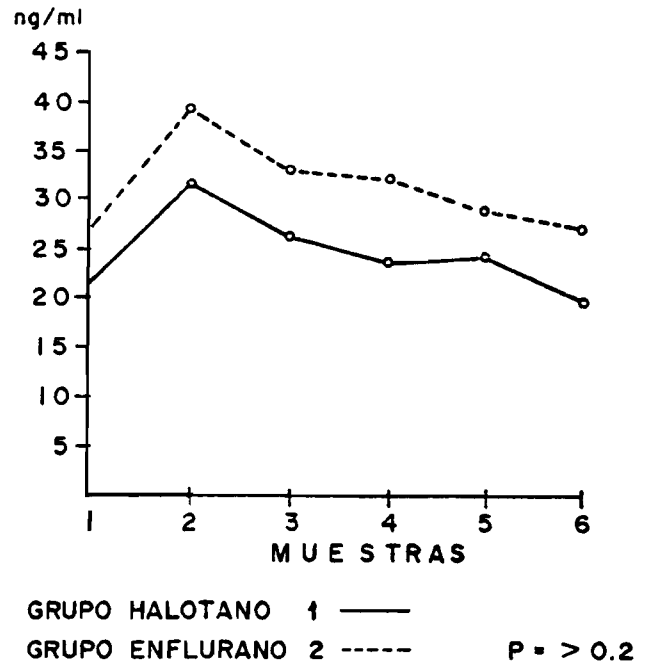


Figura 9. Prolactina.

tes que no presenten factores predisponentes. Fueron más significativas las alteraciones producidas en los pacientes que recibieron halotano.

No se encontró una correlación directa entre el stress y la disfunción hepática producida por algunas de las hormonas que actúan directamente sobre el hepatocito y que pudieran alterar su función; más bien se puede pensar que sea debida a trastornos hemodinámicos, como la disminución del flujo hepático durante la anestesia.

### REFERENCIAS

1. — MAZZE I R: *Inorganic fluoride nephrotoxicity: prolonged enflurane and halothane anesthetics in volunteers.* Anesthesiology 1977; 46:265-271.
2. — CRESSER CH: *Serum inorganic fluoride concentrations during and after halothane. Fluorexene and methoxyflorane anesthesia in man.* Anesthesiology 1973; 39:537-540.
3. — SAKAI T, TAKEMORI M: *Biodegradation of halothane, enflurane and methoxyflurane.* Br. J. Anaesth 1978; 50:785-791.
4. — MC LAIN G E, SIFES I G, BROWN B R: *An animal model of halothane hepatotoxicity: roles of enzyme induction and hypoxia.* Anesthesiology 51:321-326.
5. — MAIORINI R M, SIFES I G, GANDOLFI A I, BROWN B R, LIND R C: *Factor affecting the formation of chlorotrifluoroethane and chlorodifluoroethylene from halothane.* Anesthesiology 55: 383-389.
6. — GOURLAY G K, ADAMS COUSINS M J, HALL P: *Genetic differences in reductive metabolism and hepatotoxicity of halothane in three rat strains.* Anesthesiology 1981; 55:96-103.
7. — COHEN E N, TRUDELL J R, EDMUNDS J H N, WATSON E: *Urinary metabolites of halothane.* Anesthesiology 1974; 43:392-401.
8. — WALTON B, SIMPSON B R, STRUNIN L, DONACHIAN D, FERRIN J, APLEYARD A J: *Unexplained hepatitis following halothane.* Br Med J 1976; 1:1171-1176.
9. — MILLER D J, DWER J, KLASTIN G: *Halothane hepatitis benign resolution of a severe lesion.* Ann Inter Med 1978; 89:212-215.
10. — BELFRAGE S, AHLGREN L, AXELSON S: *Halothane hepatitis in an anaesthetist.* Lancet 1966; 2:1466-1467.
11. — AKDIKMEN S A, FLANAGAN T V, LANDMESSER C M: *Serum glutamic transaminase changes following anesthesia with halothane, methoxyflurane and other inhalation agents.* Anesthe Analg 1966; 45:819-825.
12. — DOLA S, THOMPSON M D: *Changes in liver enzyme values after halothane and enflurane for surgical anesthesia.* South Med J 1978; 71:779-782.
13. — PETERS R L, EDMONSON H A, REYNOLDS T B: *Hepatic necrosis associated with halothane anesthesia.* Am J Med 1969; 47:748-764.
14. — WRIGHT O E, CHRISHOLM O M: *Controlled prospective effect on liver function of multiple exposure to halothane.* Lancet 1975; 1:817-820.
15. — TROWELL J, PETO R, CRAMPTON-SMITH A: *Controlled trial of repeated halothane anesthetics in patients with carcinoma of the uterine cervix treated with radium.* Lancet 1975; 1:821-824.
16. — VAN DYKE R A, BAIHLY C D, NELSON R M: *Hepatic centrilobular necrosis in rats after exposure to halothane enflurane or isoflurane.* Anesth Analg 1982; 61:812-819.

17. SHINGU K, EGER E L, JOHNSON B H: *Hypoxia may be more important than reductive metabolism in halothane-induced hepatic injury.* Anesth Anal 1982; 61:824-827.
18. SHINGU K, EGER ELII, JOHNSON B H: *Hypoxia per se can produce damage without death in rats.* Anesth Analg 1982; 61:820-823.
19. VAN DYKE R A, BAIHLY C D, NELSON R M: *Elevated ornithine decarboxylase activity in the rat's liver following exposure to halothane, enflurane and isoflurane.* Life Sci 1982; 30:1893-1898.
20. PLUMER A: *Free radical formation in vivo and hepatotoxicity due to anesthesia with halothane.* Anesthesiology 1982; 57:160-166.