

BIOTRANSFORMACION Y EFECTOS ADVERSOS DE LOS ANESTESICOS INHALATORIOS

*MARIO VILLAREJO-DÍAZ

RESUMEN

Los anestésicos volátiles por inhalación han sido implicados en una variedad de reacciones adversas de toxicidad visceral. En general, se ha comprobado que producen muy pocos efectos tóxicos no previstos. La hepatitis causada por halotano, parece ahora ser el único problema principal a este respecto con estas sustancias en la práctica actual. La evidencia es convincente en el sentido que esta reacción está basada inicialmente en la biotransformación. Así la disminución de la biotransformación y la menor producción de productos metabólicos reactivos, teóricamente producen anestésicos más seguros. Si bien no son perfectos en todas las circunstancias, en el momento actual, enflurano e isoflurano se acercan a lograr la meta de disminución de eventos adversos de toxicidad visceral.

Palabras clave: Anestésico volátiles, Reacciones adversas, biotransformación.

SUMMARY

The volatile inhalation anesthetics have been implicated in a variety of adverse reactions. In general, the anesthetics have been proven to produce very few non-predicted toxicities. Hepatitis caused by halothane now seems to be the only major problem in this regard with these drugs in current practice. The evidence is convincing that this reaction is based initially in biotransformation and lessened production of reactive metabolic products would theoretically produce a safer anesthetic. While not perfect in all circumstances, enflurane and isoflurane come close to achieving the goal of decreased adverse viscerotoxic events.

Key words: Volatile anesthetics; adverse reactions, biotransformation.

Existe poca duda de que casi todas las sustancias químicas que producen estado de anestesia, pueden considerarse como toxinas. Sin embargo, tal toxicidad está dentro de los límites de aceptabilidad, y es en general, completamente reversible. Depresión cardiovascular, de la respiración, de las funciones del sistema nervioso central y de la perfusión renal, son consecuencias reconocidas del estado de anestesia general. Estas acciones son pasajeras y desaparecen pronto después de interrumpir la administración del anestésico por inhalación.

Obviamente, cuando se menciona la toxicidad de es-

tas sustancias, no se imputa a la depresión reversible de los sistemas orgánicos, la verdadera toxicidad para los órganos, a menudo es irreversible, mortal y completamente inesperada. Resulta muy difícil establecer una clasificación sistemática de los efectos tóxicos o adversos de los anestésicos volátiles, ya que toda clasificación de los fenómenos biológicos puede ser algo artificial. La clasificación de los efectos indeseables de los medicamentos señalada por J. Laporte¹ nos resulta sumamente útil para situarnos en el tema. El cuadro I muestra dicha clasificación.

Resulta claro que en la sobredosificación, la causa principal es la administración excesiva del fármaco. Los

*Profesor de Farmacología. Depto. de Farmacología. Facultad de Medicina. UNAM.
Médico Anestesiólogo.

Trabajo elaborado en la Facultad de Medicina UNAM

Recibido: 14 de mayo de 1989. Aceptado: 10 de julio de 1989.

Sobretiros: Mario Villarejo-Díaz. Comercio 46-306, Col. Escandón, México 11800, D.F.

CUADRO I
CLASIFICACION DE LOS EFECTOS INDESEABLES DE
LOS MEDICAMENTOS

1. Sobredosificación
2. Efectos colaterales
3. Efectos secundarios
4. Idiosincrasia
5. Hipersensibilidad. Reacciones alérgicas
6. Habitación. Farmacodpendencia

efectos colaterales son, en principio, expresión inevitable de la multiplicidad de efectos farmacológicos que produce un fármaco. Como ejemplo puede citarse a la atropina, empleada comunmente en la medicación preanestésica para disminuir las secreciones salival y traqueobronquial, además de evitar los reflejos vagales durante la inducción y mantenimiento de la anestesia general. Estos efectos deseables durante la anestesia no se pueden desprender de los efectos colaterales de la atropina, que se exhiben como resequeidad de la boca, visión borrosa y retención urinaria. De la misma forma, la analgesia que se consigue con fentanyl se acompaña de depresión respiratoria, cardiovascular y somnolencia como efectos colaterales.

Por el contrario, los efectos secundarios no son debidos a los efectos farmacológicos primarios de los fármacos, sino que constituyen la eventual consecuencia de esta acción terapéutica primaria. Es lo que sucede por ejemplo, cuando al administrar succinilcolina se presentan fasciculaciones o contracciones musculares de intensidad variable. La rigidez muscular (tórax leñoso) descrito con la administración intravenosa rápida de fentanyl constituye otro ejemplo de efecto secundario.

La idiosincrasia se describe como una respuesta anormal, inesperada, cualitativamente diferente a la que ocurre en la mayoría de los individuos y que tiene base genética. Como ejemplo en anestesia se puede citar el ataque de porfiria aguda que se presenta con la administración de barbitúricos. Algunos casos de toxicidad hepática por halotano constituyen reacciones de idiosincrasia. Las reacciones de hipersensibilidad o alergia se originan a través de un mecanismo antígeno-anticuerpo. Pero muchas veces el fármaco o su metabolito que actúa como alérgeno no es un antígeno completo. Los fármacos de naturaleza no proteica y de bajo peso molecular, para que se conviertan en antígenos es necesario que se combinen con una proteína y formen un hapteno. Diversos son los factores que determinan que una sustancia dada pueda comportarse como hapteno: aparte de su bajo peso molecular, tienen importancia la exposición repetida, el tiempo de permanencia en el organismo y evidentemente las condiciones personales del sujeto que las recibe. Estudios recientes han informado que esta formación de haptenos puede ocurrir con la administración de halotano.

La habitación o farmacodependencia se describe

como la disminución del efecto farmacológico (tolerancia) que ocurre con la administración repetida del fármaco, motivada por la necesidad psíquica y/o física de obtener un estado de ánimo que no se obtiene por otros medios.

En el tema que hoy nos ocupa, es evidente que con los anestésicos volátiles los efectos adversos por sobredosificación, efectos colaterales y efectos secundarios, la causa principal reside en el medicamento administrado, mientras que la idiosincrasia, hipersensibilidad y habitación; la aparición de los efectos adversos pueden asignarse a la especial susceptibilidad del organismo. En el cuadro II se muestran algunos efectos de toxicidad visceral iniciada por la biotransformación de los anestésicos halogenados. De esta manera, la toxicidad hepática y renal que puede presentarse con algunos anestésicos halogenados será el foco primario de esta discusión.

CUADRO II
TOXICIDAD VISCERAL ATRIBUIDA A ANESTESICOS
INHALATORIOS

A. Exposición crónica	B. Exposición aguda
1) Teratogenicidad: aborto	1) Insuficiencia renal
2) Enfermedad neurológica	2) Necrosis hepática
3) Depresión de la médula ósea	3) Inmunosupresión
4) Necrosis hepática	

ANTECEDENTES HISTORICOS

El primer caso de que se tiene noticia de ictericia inexplicable después de anestesia con cloroformo, ocurrió en 1848,² sólo un año después de la introducción de esta sustancia halogenada en la práctica clínica, por Simpson. Había conocimiento, bastante difundido, de que la inhalación de cloroformo podía seguirse, en un pequeño porcentaje de pacientes, de "envenenamiento tardío por cloroformo". se exoneraba al éter de esta asociación. Las dificultades continuas con el cloroformo ocasionaron una prohibición de su uso por el Comité de Anestesia de la Asociación Médica Americana en 1912. Estudios ulteriores indicaron que la asociación causa-efecto entre cloroformo e ictericia es más recóndita que lo que se creyó previamente. Siebecker y col.³ informaron acerca de 1210 anestias con cloroformo, en las que sólo se registró un caso mortal de necrosis hepática. Este informe, y otros a lo largo de años, indican que aunque parece existir una asociación bastante clara, entre la administración de cloroformo y toxicidad visceral hepática posanestésica, el índice de ataque no es universal. La implicación lógica es que el cloroformo puede no ser una hepatotoxina directa, sino que más bien produce daño mediante mecanismos más complejos, sujetos a considerable variación individual.

Tricloroetileno

Un hidrocarburo halogenado clásico, tricloroetileno,

todavía está disponible en Inglaterra, aunque no en los Estados Unidos.

La evidencia concerniente al potencial de hepatotoxicidad universal de esta sustancia, no es convincente en el mejor de los casos, y variable, en el peor. Sería de esperarse que una sustancia que fue usada tan comúnmente como el tricloroetileno, no sólo como anestésico, sino también como solvente comercial y agente para el lavado en seco, tendría bien delineada su toxicidad. Desafortunadamente, no es éste el caso, como lo señaló Dykes:⁴ "...parece que la única conclusión razonable a la que se puede llegar es que actualmente es imposible evaluar la hepatotoxicidad potencial de tricloroetileno en el ser humano, debido a la falta clara de evidencia aceptable". Sin embargo, su hepatotoxicidad en estudios en animales está bien documentada.

Fluroxeno (trifluoroetil vinil éter)

Este es un anestésico que nunca tuvo mucha aceptación en los Estados Unidos ni en Inglaterra. Es interesante mencionar que fue el primer anestésico fluorado. La casuística clínica más retrospectiva, no controlada, no pudo establecer una asociación con ictericia posoperatoria. De hecho, esta sustancia fue usada como el anestésico de elección para las primeras casuísticas de trasplante de hígado.

Un informe de caso en 1972 señaló que la hepatotoxicidad podría estar ligada al anestésico, en particular si se incrementaba la biotransformación por sustancias inductoras de microsomía hepática. Estudios en animales realizados por Harrison y Smith⁵ confirmaron de modo ostensible esta observación clínica anecdótica.

Halotano

Introducido a la práctica clínica en 1956, halotano fue anunciado como un verdadero avance en las sustancias anestésicas, debido a su potencia, falta de inflamabilidad y fácil administración. Los estudios en animales en ese tiempo, no mostraron ninguna lesión hepática. Un aumento explosivo en el uso clínico de halotano, siguió a la llegada de esta sustancia. El uso clínico inicial indicó pocas o ningunas acciones adversas sobre el hígado. Sin embargo, comenzaron a aparecer informes de casos de ictericia inexplicable después de anestesia con halotano.

En la comunidad de la anestesia muchos interpretaron estos casos como originados por hepatitis viral u otros factores etiológicos, pues no se había establecido una verdadera relación causa-efecto. Cuando menos 350 casos putativos de "hepatitis por halotano" habían sido comunicados para 1963, cinco años después del uso difundido, internacionalmente, del anestésico. Estudios retrospectivos en pequeña escala no llevaron a una resolución del asunto.

La cuestión de la seguridad de halotano fue de lo más importante en la mitad del decenio 1960, ya que entonces era el anestésico más comúnmente usado en las

naciones occidentales. Este hecho llevó a uno de los mayores estudios epidemiológicos de todos los tiempos, el Estudio Nacional de Halotano de E.U., patrocinado por los Institutos Nacionales de Salud. (Estudio Nacional de Halotano).⁶ El desafortunado resultado de este estudio masivo fue que era completamente no concluyente. Hubo varios problemas intrínsecos, asociados con la investigación, que afectaron de manera desfavorable los resultados: 1) fue retrospectivo; 2) no fue con método al azar; y 3) varias de las instituciones que informaban ya habían publicado con anterioridad informes de casos anecdóticos que implicaban a halotano en la ictericia posoperatoria. Una conclusión que podría derivarse del estudio era que la necrosis hepática grave, después de anestesia con halotano, no era una ocurrencia común.

Metoxiflurano

Similar a fluroxeno, esta sustancia fue introducida en 1962. Fue más popular entre los anesthesiólogos de Estados Unidos que con los de Inglaterra. En 1966, metoxiflurano fue ligado a una toxicidad renal con gasto elevado. La asociación de toxicidad renal con este anestésico, fue demostrada en forma concluyente, y se mostró que la patología resultaba de la biotransformación del compuesto en fluor inorgánico, que subsecuentemente afectaba los túbulos renales, en forma relacionada con la dosis.⁷

En la actualidad, el uso clínico de este anestésico es mínimo, debido a este efecto tóxico bien entendido y bien comprobado.

EPIDEMIOLOGIA DE LA TOXICIDAD VISCERAL DE LOS ANESTESICOS HALOGENADOS

Existen varios factores predisponentes involucrados en el aumento del riesgo de toxicidad visceral de los anestésicos halogenado volátiles: exposiciones múltiples, obesidad, edad mediana, sexo y origen étnico. Se dará atención específica a las circunstancias que se piensa contribuyen al daño hepático por halotano.

Exposiciones múltiples

Existen datos suficientes que indican claramente que la reexposición a halotano se asocia a mayor incidencia de problemas hepáticos inexplicables, que a una sola anestesia con la sustancia.

Más de 80% de los pacientes examinados habían tenido más de una exposición a halotano. El tiempo de susceptibilidad máxima a este respecto no está bien comprobado, aunque 28 días parece ser un intervalo recurrente.

Trowell, Peto y Crampton-Smith⁸ examinaron prospectivamente a 18 pacientes con carcinoma del cérvix a quienes se había administrado anestesia con halotano en repetidas ocasiones para tratamiento con radiación, y se les comparó con otros 21 pacientes que fueron anestesiados con óxido nitroso. El grupo de halotano mostró aumento posanestésico de las concentraciones de transaminasas, y dos tuvieron biopsia de hígado que indicaba

hepatitis ligera. Aunque ninguno de estos pacientes desarrolló hepatitis franca o necrosis hepática, los autores recomendaron precaución y vigilancia de la concentración de transaminasas, si se requirieran anestésias múltiples con halotano, durante el curso de un tratamiento. El misterio aumentó porque en un estudio planteado de la misma manera por Allen y Downing⁹ en Africa del Sur, las mujeres negras no mostraron aumento de las concentraciones de transaminasas bajo circunstancias similares.

Obesidad

La obesidad ha sido implicada en varios informes, en cuanto a que aumenta el riesgo de disfunción hepática por halotano. En pacientes obesos que desarrollan hepatitis inexplicable después de anestesia con halotano, el pronóstico no es ostensiblemente tan bueno como en pacientes con peso cercano al ideal. Un estudio prospectivo indicó que estos pacientes obesos que recibieron administraciones múltiples de halotano, a intervalos cortos, aumentaron la posibilidad de aumento posanestésico de las transaminasas (Dundee y col. 1981). Ninguno de sus 129 pacientes, en el estudio de tres años mostró necrosis hepática franca; más bien, el daño hepático fue reflejado sólo como aumentos en la concentración de transaminasas.

Edad

La ictericia asociada a halotano es rara en el individuo joven y en el anciano. Así, halotano permanece como el primer anestésico pediátrico en todo el mundo, aún en los Estados Unidos donde su uso se limita mucho debido a implicaciones medicolegales. De hecho, las anestésias repetidas con halotano en lactantes y niños prepúberales, no ha sido considerada como riesgo. La edad media parece ser de primera importancia entre los factores de riesgo relacionados con la edad.

El consenso indica que en esta circunstancia, la edad media es entre los 40 a 50 años.

Sexo

Las mujeres tienen mayor riesgo que los varones, en una proporción aproximada de 2:1.¹⁰

Genética y origen étnico

La hepatitis por halotano se ha observado en tres pares de mujeres estrechamente relacionadas, con un origen étnico, común, mexicano-americano. Datos de esta naturaleza indican una etiología farmacogenética del problema. Mayor indicación de un atributo básico heredado, sustanciometabólico, ha surgido del trabajo de Farrell, Prendergast y Murray.¹¹ Estos autores demostraron que coexiste un déficit básico en la capacidad de detoxificación de los leucocitos en dichos individuos con propensión a desarrollar hepatitis después de halotano, pero los resultados no han sido confirmados todavía por otros grupos. Sin embargo, la genética, ciertamente, puede tener participación en este problema.

Debido a la naturaleza en extremo esporádica e impredecible de las complicaciones hepáticas poshalotano, junto con la tarea de Sisyphean de diagnóstico exacto, los diagnósticos de "hepatitis" poshalotano son de conjetura, en el mayor de los casos. Una incidencia total de 1 por 1000 administraciones de halotano, es una cifra comúnmente aceptada. Es interesante señalar que este índice es considerablemente menor que la incidencia de enfermedad hepática inesperada, encontrada por pruebas de laboratorio de rutina, de ingresos para cirugía electiva, Schemel,¹² encontró en 11 pacientes sanos, (ASA 1) programados para cirugía electiva, que tenían estudios de función hepática con resultados anormales, de 7,620 individuos estudiados. La cirugía fue cancelada en estos 11 pacientes, en espera de mayor investigación. Tres individuos presentaron ictericia, clínicamente, una incidencia de 1:2,540 pacientes. Esta cifra es cuatro veces mayor que el índice presupuestado de ataque de hepatitis por halotano. El diagnóstico se complica con la falta de alteraciones morfológicas específicas¹⁰ y la imposibilidad muy común de realizar estudios de laboratorio adicionales, cuando se confronta con un paciente que muestra ictericia inexplicable posquirúrgica.

En el cuadro III se muestra un análisis de las características epidemiológicas de más de 700 supuestos casos de hepatitis por halotano, tomados de varios informes.

Bases de la Hepatotoxicidad Química

En Farmacología es bien conocida la biotransformación de una sustancia química a un metabolito reactivo. Este proceso de "bioactivación" ha sido documentado con numerosas hepatotoxinas. Usando tetracloruro de carbono como ejemplo, resulta claro que la hepatotoxicidad del tetracloruro de carbono depende de la partición de la ligadura carbono-cloruro vía biotransformación.

CUADRO III

ICTERICIA INEXPLICABLE DESPUES DE ANESTESIA CON HALOTANO EN 701 PACIENTES: SE MUESTRA EL PORCENTAJE DE INCIDENCIA DE FACTORES DE RIESGO Y LOS DIAS PARA EL INICIO DE LA ICTERIA DE FACTORES DE RIESGO Y LOS DIAS PARA EL INICIO DE LA ICTERICIA CLINICA. (ADAPTADO DE COUSINS, PLUMMER Y HALL.¹³

Edad:		
Menos de 20 años		2%
20 - 40 años		37%
Más de 40 años		61%
Sexo:		
Mujeres		63%
Hombres		36%
Obesidad:		
Exposiciones Múltiples		74%
Índice de Mortalidad		54%
Días para la iniciación clínica de la Ictericia:		
Exposición única		8.3 días
Exposiciones múltiples		5.7 días

La biotransformación de tetracloruro de carbono es mediada por el sistema citocromo P-450 microsomal hepático. El producto de la partición es el radical triclorometil, que puede iniciar una serie de eventos de peroxidación de lípidos, lo que ocasionará daño de la membrana subcelular y necrosis celular de los hepatocitos. Las sustancias que inhiben la biotransformación de tetracloruro de carbono disminuyen la toxicidad, mientras que la estimulación del proceso de biotransformación, da por resultado aumento de toxicidad. Al igual que con muchas hepatotoxinas, con tetracloruro de carbono se aprecia una necrosis de zona específica en el hígado. Como los hepatocitos centrolobulillares contiene la mayor concentración de citocromo P-450 en el hígado, producen en consecuencia concentraciones mayores de radicales libres y son los primeros hepatocitos dañados, provocando una necrosis centrolubulillar. La biotransformación de tetracloruro de carbono ocasiona una reducción química del compuesto padre, más que la oxidación química comúnmente observada durante la biotransformación. Este proceso reductivo es de interés, pues halotano sufre un metabolismo reductivo.

El cloroformo produce daño hepático en animales en una forma similar a la observada con tetracloruro de carbono. La inhalación de cloroformo 1% en oxígeno, por ratas durante una hora, comúnmente no produce necrosis hepática. Sin embargo, si los animales son pretratados con fenobarbital para inducir enzimas de biotransformación hepática, por este proceso se produce hepatotoxicidad considerable. También se ha observado que la depleción de glutatión hepático hace a los animales susceptibles a la hepatotoxicidad inducida por cloroformo. Se ha mostrado que el cloroformo es biotransformado por oxidación, por el sistema citocromo P-450, en los hepatocitos centrolubulillares, a fosgeno.

El fosgeno es una sustancia química extremadamente reactiva que ataca a los sulfhidrilos. Cuando la protección natural proporcionada por la presencia de concentraciones de glutatión son suprimidas experimentalmente, el fosgeno ataca a los sulfhidrilos de la proteína celular. Como los sulfhidrilos de la proteína son esenciales para la integridad de la membrana y para muchas funciones de proteína, se desarrolla una "lesión bioquímica" y el hepatocito comprometido muere.

Casi todos los procesos de biotransformación que se conoce que ocurren con anestésicos volátiles, es vía los procesos oxidativos, Halotano es la única excepción, pues se sabe también que sufre biotransformación reductiva. Los ejemplos con tetracloruro de carbono y cloroformo sirven como modelos de hepatotoxinas que son tóxicas como resultado de su biotransformación. Con ambos compuestos, dos aspectos son necesarios para que sean tóxicos. Primero, no ser refractario a la biotransformación. En otras palabras, sirven como sustratos para las enzimas de biotransformación, y una porción significativa del compuesto padre es metabolizada.

Segundo, los productos de su biotransformación, bien sean metabolitos intermedios o primarios son *reactivos* con las macromoléculas celulares. Este ha sido el principal foco de investigación con los anestésicos volátiles. ¿Son biotransformados y sus metabolitos constituyen productos reactivos?

Biotransformación de halotano

Desafortunadamente, fue sólo después de por lo menos seis años del uso clínico del halotano, cuando se demostró que el anestésico es biotransformado.

Antes de esa fecha, se había enseñado categóricamente que halotano de hecho, todos los anestésicos por inhalación, excepto tricloroetileno no era alterado metabólicamente por los mecanismos bioquímicos orgánicos. Estudios ulteriores en el ser humano indicaron que un 18% de halotano absorbido es biotransformado. El metabolito principal de la biotransformación de halotano en el ser humano y en animales es el ácido trifluoroacético. Además, Cohen y otros encontraron una variedad de conjugados metabólicos de halotano en el ser humano, incluyendo trifluoroacetil etanolamina y N-acetil-S-(2-cloro-1, 1-difluoroacetil-L-cisteína). Estos metabolitos son derivados por oxidación. Como la oxidación es una vía principal de biotransformación de sustancias, pareció adecuado que inicialmente se dirigiera la atención a estos metabolitos. Ninguno de los metabolitos oxidativos identificados es realmente tóxico, "per se", ni su presencia es indicativa de producción de radicales libres. De hecho, la inducción del metabolismo oxidativo del halotano por pretratamiento con fenobarbital, no predispone a necrosis hepática después de anestesia con halotano, como ocurre con cloroformo.

Los caminos oxidativo y de conjugación de halotano, fueron considerados y examinados, pero la biotransformación no dependiente de oxígeno (vía reductiva) no fue considerada hasta tiempo después. Uehleke y cols.¹⁴ descubrieron que la ligadura covalente de metabolitos de halotano, a la proteína hepática y lípidos "in vitro", era acelerada en presencia de una atmósfera de nitrógeno. Estudios subsecuentes encontraron que la ligadura podría ser grandemente favorecida si los estudios "in vitro" o "in vivo" eran realizados con fenobarbital como pretratamiento de animales. Un dato interesante fue observar que el ion fluor era eliminado de la molécula de halotano en condiciones de biotransformación reductiva y que se correlacionaban con la ligadura covalente de metabolitos de Halotano "in vivo".

Así, el fluor del suero se hizo un indicador de la biotransformación reductiva del halotano. El producto correspondiente de la desfluorinación reductiva del halotano se encontró que era 2-cloro-1,1-difluoroetileno. Además, se formó también un metabolito no desfluorinado, resultante de la biotransformación reductiva: 2-cloro-1,1, 1-trifluoroetano. Ninguno de estos metaboli-

tos es tóxico "per se", pero en el proceso de su formación se producen radicales que se pueden ligar covalentemente a las macromoléculas del hígado. Se ha demostrado con seguridad que ambos metabolitos son producidos en el ser humano.

Con base en el perfil de biotransformación reductiva del halotano "in vitro", se desarrolló un modelo animal de necrosis hepática.

Puntos específicos del modelo incluyeron el pretratamiento con fenobarbital, seguido de anestesia con halotano (1% v/v) en un ambiente ligeramente hipóxico ($\text{FI O}_2 = 0.14$). Se encontró en estas circunstancias que el daño hepático centrolobulillar fue producido, en forma paralela, por aumentos en metabolitos reductivos del halotano.

La biotransformación, vía el camino reductivo mediado por citocromo P-450, probablemente no es la causa del fenómeno de necrosis hepática grave después de anestesia con halotano en el ser humano. Existen varias razones para sospechar esto: 1) el efecto del metabolismo reductivo de halotano en animales es efímero y no intenso; 2) la biotransformación vía el camino reductivo es común; 3) la hipoxia, comunmente, no es un evento prominente en hepatitis por halotano en humanos.

Existen estudios que tratan de implicar a la hipoxia como una característica común de todas las necrosis hepáticas después de la anestesia en modelos animales, y por extrapolación, en el ser humano. No hay duda de que todas las técnicas anestésicas disminuyen el flujo sanguíneo hepático en proporción con disminuciones en la presión arterial sistémica, incluyendo bloqueo peridural. Sin embargo, el concepto de que el puro daño hipóxico es una causa común de necrosis hepática inducida por anestésico, es probablemente erróneo, a la luz de las siguientes razones:

1) Cousins y col. han desarrollado un modelo de toxicidad anestésica para halotano en cobayos, donde no se requiere hipoxia.

2) Aún en estos modelos hipóxicos, halotano es claramente diferente de los otros anestésicos.

Shingu y col.¹⁵ encontraron que los otros anestésicos eran "tóxicos" sólo en animales pretratados con fenobarbital, con FIO_2 de 0.10 o menos, mientras que halotano es tóxico con FIO_2 de 0.14.

3) Los radicales limpiadores libres bloquean la necrosis, al igual que los inhibidores metabólicos; sin inducción con fenobarbital, la lesión no ocurre.

4. Es raro que la necrosis hepática sea el primario y único evento indeseable que se observa con los episodios de hipoxia en el ser humano.

5) La cronología de la aparición de lesión hepática y el tipo de lesión producida difieren de la producida por halotano y la producida por hipoxia.

6. Las ratas hembras han sido resistentes a daño hepático por halotano. Las ratas hembras biotransforman

menos halotano, pero no se sabe que sean menos susceptibles a la hipoxia.

Los modelos animales que han sido desarrollados pueden ser aplicables, o no, al problema de la hepatotoxicidad en humanos. Han proporcionado muchos conocimientos y comprensión de los fenómenos involucrados. Es de interés que los modelos muestran diferencias considerables en cuanto a sexo, edad, especie y cepa, en lo que a susceptibilidad a necrosis hepática se refiere. La rata y el cobayo muestran hepatotoxicidad, mientras que el ratón y el perro no. La rata ha sido extensamente investigada a este respecto. Las ratas hembras y los animales no adultos de uno u otro sexo no muestran necrosis hepática, cuando se inducen con fenobarbital y son anestesiadas con halotano a FIO_2 de 0.14. La sensibilidad de cepa ha sido demostrada en las ratas. Esto lleva a la conclusión de que existen considerables diferencias genéticas, en relación con la sensibilidad a la destrucción hepática, probablemente mediadas vía diferentes caminos de biotransformación de halotano.

Aspectos Inmunológicos de la Toxicidad de Halotano

Al principio, en el reconocimiento de complicaciones hepáticas asociadas a halotano, se sugirió que las reacciones adversas en el hígado podrían ser un fenómeno alérgico o de hipersensibilidad. Había, ciertamente, varias características del problema que daba cierta credibilidad a este concepto:

1) Administraciones múltiples causaron tanto aumento de la incidencia, como aumento de la intensidad de las lesiones hepáticas.

2) Se detectaron anticuerpos antimitocondrias en algunos pacientes en quienes se pensó que halotano era causa de la ictericia.

3) Dos individuos "sensibles" a halotano fueron expuestos a concentraciones subanestésicas del anestésico y poco después desarrollaron aumento de transaminasas.

4) Informes acerca de que los linfocitos eran sensibilizados a halotano en pacientes que habían experimentado hepatitis por halotano.

5) Es difícil entender el mecanismo de una reacción alérgica causada por una pequeña molécula no proteica, como lo es halotano. Investigación subsecuente, de laboratorio y clínica, no apoyó claramente una participación del sistema inmune en la lesión hepática inducida por halotano. Apareció una nueva perspectiva en tales mecanismos potenciales de reacción hipersensible, con la demostración de biotransformación y bioactivación de halotano. El hallazgo de que los metabolitos podían ligarse a través de un enlace covalente al tejido hepático es importante, pues tales complejos pueden actuar potencialmente como haptenos y evocar una respuesta inmune. Lógicamente, varios investigadores se enfocaron a tratar de demostrar lesiones hepáticas en animales, producidas a través de sensibilizarlos con

complejos metabolito-proteína de halotano y administrando subsecuentemente anestesia con halotano. Aunque el concepto fue un ejemplo claro de razonamiento lógico científico, no se produjeron lesiones hepáticas.

Otros estudios en animales implicaron que el material inmunológico fue consecuencia de la biotransformación oxidativa de halotano. Estudios en los Institutos Nacionales de Salud, E.U.,¹⁶ indicaron que la biotransformación oxidativa de halotano produce trifluoroacetil cloruro que se liga en covalencia con los residuos de lisina en las proteínas. Esta proteína hepática alterada actúa como antígeno, y se producen anticuerpos. Los anticuerpos pueden ser detectados en ensayos inmunológicos usando proteína portadora trifluoroacetilada (albúmina) como antígeno representativo. En seres humanos y estudios en animales se ha encontrado que estos anticuerpos son específicos para la mita trifluoroacetil. La figura 1 muestra las principales vías metabólicas del halotano y su relación con su hepatotoxicidad. Así, en resumen, la biotransformación oxidativa de halotano produce un intermediario que se liga al tejido hepático y puede producir una respuesta inmune en ciertos individuos.

Mayores extensiones de estos estudios han encontrado que los conejos expuestos repetidamente a halotano a intervalos de cinco semanas producen anticuerpos contra la proteína portadora trifluoroacetil. Se obtienen concentraciones máximas de anticuerpos, después de tres exposiciones. Además, la especificidad de los anticuerpos hacia el antígeno sintético cambia con el tiempo y exposiciones subsecuentes a halotano. Evidentemente, el material antigénico endógeno se reconoce más que el antígeno sintético.

Es interesante que Pohl y cols.¹⁷ han encontrado que una de las proteínas endógenas acetilada por la mita trifluoroacetil es citocromo P-450. Particularmente, éste

es un citocromo P-450 asociado con la membrana de la célula hepática.

El anticuerpo producido por la exposición a halotano, parece ser específico en este momento, pues el personal de anestesia con exposiciones a largo plazo de concentraciones bajas de halotano no lo muestran, ni los pacientes sin daño hepático después de anestesia de rutina con halotano.

La figura muestra las 2 vías metabólicas del halotano. La vía oxidativa puede dar origen a la formación de haptenos y la toxicidad hepática en algunos casos puede ser la expresión de un fenómeno de hipersensibilidad al anestésico. La vía reductiva produce metabolitos reactivos que mediante unión covalente a las proteínas del hepatocito puede causar lesión celular directa tipo necrosis centrolobulillar. (Modificado de Cousins y cols.¹³)

Los títulos pueden persistir hasta por 1-5 años. Así, una prueba está disponible, que tiene la siguiente utilidad: 1) como un marcador diagnóstico, específicamente para hepatitis por halotano *versus* otras etiologías de enfermedad hepática posoperatoria; 2) como marcador para determinar la seguridad de anestesis subsecuentes con halotano, en un paciente particular.

Aunque útil como marcador diagnóstico, este ensayo para proteína portadora trifluoroacetilada (anticuerpo) no necesariamente indica que halotano produce una destrucción hepática inmunológica. Dienstag¹⁸ señaló que los complejos circulantes inmunes pueden ser encontrados en animales después de la administración de hepatotoxinas con mecanismos básicos de acción fuera del patrón realmente inmunológico. Popper y Paronetto¹⁹ han recomendado precaución para determinar si la presencia de anticuerpos es la causa de daño tisular, o el resultado de una lesión del tejido.

Perspectivas Actuales de Hepatitis por Halotano

Aunque se han reunido más y más deducciones sobre el problema de hepatitis por halotano, en los últimos años, el asunto de ninguna manera está resuelto. Existe alguna especulación en el sentido de que pueden existir en realidad, dos tipos de reacciones hepáticas a halotano. La primera reacción adversa es más bien común e involucra el aumento de la biotransformación reductiva de halotano por una variedad de factores, como obesidad, disminución del flujo sanguíneo hepático, como resultado de la anestesia, retractoros, empaques, amplificación genética específica del camino reductivo, interacción de varias sustancias inductoras y sustancias químicas ambientales, etc. El resultado neto es una agresión al hígado, puramente bioquímica, a consecuencia de intermediarios reactivos producidos por el camino de biotransformación reductiva de halotano. La iniciación de daño hepático ostensible es rápida (1-3 días), pero permanece ligero y no progresa a necrosis hepática grave. El segundo tipo de acción postulado es la forma grave de necrosis hepática comúnmente asocia-

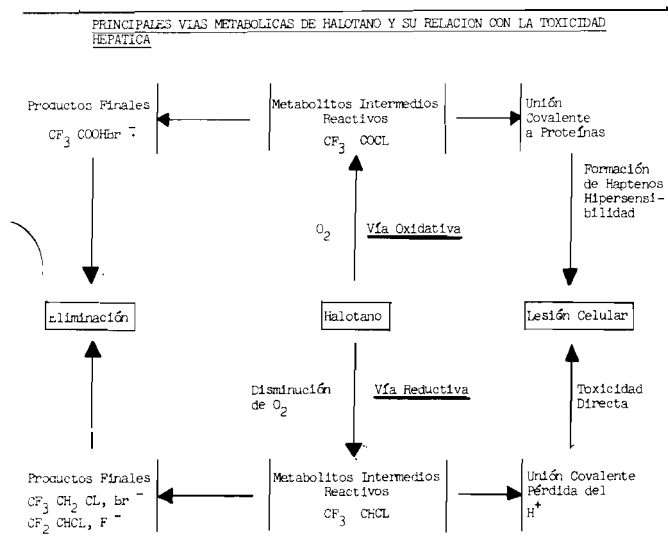


Figura 1.

da con halotano. Es rara. De nuevo, el evento básico es la biotransformación (vía oxidativa), pero ésta conduce a conjugación de intermediarios con macromoléculas hepáticas, que a su vez, produce un hapteno. Entonces se desarrollaría hepatotoxicidad progresiva y frecuentemente mortal. Esta reacción se desarrolla más lentamente que la primera, quizá requiere 6-14 días para manifestarse clínicamente. Esta es la reacción que puede ser detectada por el anticuerpo circulante. Sólo mediante mayores investigaciones se probarán, o no, estas teorías.

Desafortunadamente, las recomendaciones clínicas para evitar esta importante complicación todavía no son claras. Parece haber problemas mínimos en niños con exposiciones repetidas a halotano, pero en adultos deben tomarse precauciones y considerar el uso de otros anestésicos para anestesiaciones frecuentes. Ciertamente, un episodio de ictericia inexplicable después de anestesia con halotano debe contraindicar el uso futuro de esta sustancia en todas las circunstancias, excepto las que son extremas.

Enflurano y Hepatotoxicidad

Enflurano es biotransformado en un grado bastante menor que halotano: 2v. 2-5% de la sustancia absorbida. Como la biotransformación se ha asociado frecuentemente con otros anestésicos anteriores, el riesgo potencial con enflurano, teóricamente sería menor que con halotano. El menor grado de biotransformación, ¿realmente produce una sustancia más segura? Es interesante pero éste parece ser el caso. En los cuatro años siguientes a la introducción de halotano, había publicados cuando menos 350 casos de ictericia posoperatoria inexplicable, atribuida al anestésico. Ocho años después de la introducción de enflurano al mercado de Estados Unidos, Lewie y col.²⁰ publicaron una casuística de 24 casos que investigaron como "posiblemente" asociados con enflurano. Eger y col.²¹ evaluaron 88 casos atribuidos a anestesia con enflurano, y encontraron sólo 15 de ellos como "posibles". Aún este grupo "posible" no presentó afección consistente en los pacientes. Más de 20 millones de anestesiaciones con enflurano habían sido administradas para esta fecha, y la relación causa-efecto, en la mayoría, fue débil en el mejor de los casos. Aún si fuera verdadero, esto indica una seguridad notable, con una incidencia de menos de un caso de "hepatitis por enflurano", por 800,000 administraciones. Esto es aún mejor que el índice de ataque espontáneo de hepatitis viral. Así pues, este anestésico parece ser seguro desde el punto de vista de hepatotoxicidad. A la luz de los conocimientos actuales, parecería que no hay contraindicación para su uso en anestesia subsecuente.

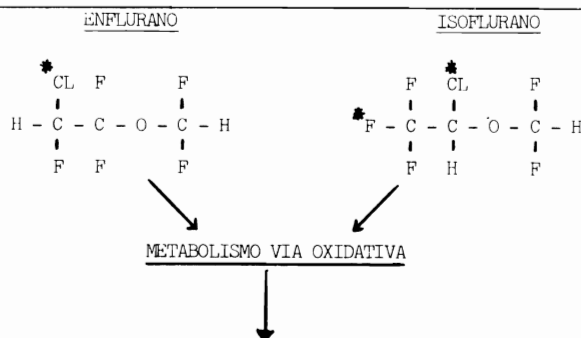
Isoflurano y Hepatotoxicidad

El isoflurano es un isómero del enflurano, ambos fueron sistematizados en los Estados Unidos en 1965 por el Dr. Ross Terrell, sin embargo, el isoflurano es más di-

fícil de fabricar y por lo tanto, se retrasó su empleo en la práctica clínica hasta 1980. En el momento actual el isoflurano se ha convertido en el anestésico inhalatorio más popular en los Estados Unidos y Canadá por las siguientes razones: permite una inducción y una recuperación más rápida de la anestesia, muestra un excelente grado de estabilidad cardiovascular, aumenta en grado mínimo el flujo sanguíneo cerebral, disminuye en menor grado el flujo sanguíneo hepático que halotano y enflurano, tiene un grado aceptable de relajación muscular y tal vez el más importante aspecto, es su escaso metabolismo de sólo 0.2%. Esto significa que el isoflurano, a diferencia del halotano y de su isómero el enflurano, muestra una resistencia importante a los procesos de biotransformación en el organismo. La clave de esta alta resistencia a la biotransformación radica en el cambio de posición del cloro, que pasa del carbono 2 en la estructura química del enflurano, al carbono 1 en el isoflurano, además el carbono 2 en el caso de isoflurano es reforzado con otro átomo de fluor. Estos cambios resultaron decisivos para además de disminuir su biotransformación (y con ello la posibilidad de producción de metabolitos reactivos), disminuir su coeficiente sangre/gas y aumentar su potencia (MAC) con respecto a halotano y enflurano. La figura 2 muestra la estructura química del enflurano e isoflurano y se señalan sus principales productos metabólicos.

Se muestran los cambios de posición del CL en la molécula del isoflurano y la saturación del carbono 2 con otro átomo de fluor. La vía oxidativa es la única vía de biotransformación para ambos anestésicos y sus principales metabolitos son el ácido trifluoroacético, trifluoroacetaldehído y ion fluor. En el caso del enflurano, altas concentraciones asociadas a hiperventilación aumentan la producción de fluoroetilo, el cual es responsable de la irritabilidad de la corteza cerebral, con lo que pueden presentarse movimiento tónico-clónicos.

Estructura química del enflurano e isoflurano



1. Acido Trifluoroacetico (Metabolito Principal)
2. Trifluoroacetaldehido (Metabolito Secundario)
3. Fluoroetilo (Metabolito del Enflurano)
4. Ion Fluor (En forma orgánica e inorgánica)

Figura 2.

En la actualidad no se han presentado más que sólo 3 casos de ictericia inexplicable después de anestesia con isoflurano, pero el análisis de autopsia y los exámenes de laboratorio no confirmaron una relación causa-efecto en estos casos "sospechados de ictericia posisoflurano". Por el momento, parece que no hay duda, acerca de qué grados menores de biotransformación resultan en una disminución de la toxicidad hepática por anestésicos. Parece que los anestesiólogos hemos aprendido la lección y en el momento actual el estudio de los procesos metabólicos con el fin de encontrar compuestos con escasa o nula biotransformación parece ser uno de los puntos más importantes en el desarrollo e investigación de nuevos anestésicos.

Biotransformación y nefrotoxicidad

La relación entre la biotransformación de anestésicos halogenados a fluoruro inorgánico libre, y nefrotoxicidad de un hecho aceptado en la actualidad. Taves y col.²² fue el primer grupo que ligó la biotransformación de metoxiflurano al ion fluoruro y daño renal (insuficiencia renal de gasto elevado). Mazze y cols.⁷ pueden ser acreditados como quienes establecieron la relación de causa y efecto de la nefrotoxicidad de metoxiflurano, y el ion libre de fluoruro. Factores tales como dosis total de anestésico, inducción de enzima y obesidad, fueron comprobados como favorecedores de biotransformación, y por tanto, empeoran la disfunción renal. Se ha examinado la posibilidad de que otros anestésicos pueden ser biotransformados en fluoruro libre en grado suficiente para alcanzar la concentración plasmática nefrotóxica de 50-60 mol litro⁻¹. Aún en el paciente masivamente obeso, halotano no produce ion fluoruro plasmático por arriba de 10 mol litro⁻¹, mucho menor que las concentraciones requeridas para producir nefrotoxicidad subclínica. Así, halotano puede ser exonerado en todas las circunstancias de potencial nefrotóxico atribuible a biotransformación a ion fluoruro libre. Debido a falta de potencial de biotransformación, puede asegurarse lo mismo de isoflurano. Enflurano, por otra parte, puede mostrar toxicidad renal en circunstancias muy específicas. Los individuos muy obesos muestran aumentos en la concentración plasmática de fluoruro, después de anestesia prolongada con enflurano. Concentraciones plasmáticas de ion fluoruro hasta de 50 mol litro⁻¹ han sido observadas en pacientes obesos individuales. Así pues, probablemente es una buena práctica evitar el uso de enflurano para anestesia prolongada en pacientes obesos. Otra interacción de biotransformación con enflurano tiene que ver con el medicamento antituberculoso, isoniácida. La isoniácida específicamente induce biotransformación de enflurano a ion fluoruro. Así, un paciente que recibe isoniácida no debe recibir enflurano.

Otras Reacciones Adversas Atribuidas a los Anestésicos Volátiles

Ciertos eventos tóxicos han sido atribuidos, en diferentes tiempos, a los anestésicos volátiles por inhalación. Estos comprenden toxicidad en sistema nervioso central y periférico, toxicidad inmunológica y potencial teratogénico. Enflurano, entre las sustancias halogenadas usadas clínicamente, ejerce toxicidad directa en el sistema nervioso central —convulsiones— en altas dosis concomitantes con hipocarbica. Este evento, que preocupa, no se sigue de toxicidad sostenida en el sistema nervioso central. Así, es probable que no represente un problema real, particularmente, ya que puede ser evitado con mucha facilidad. Es interesante que halotano, potencialmente, puede producir efectos retrasados sobre el sistema nervioso central, de nuevo, mediante su biotransformación. Se ha demostrado que el ion bromuro libre, liberado durante la biotransformación oxidativa de halotano, puede alcanzar concentraciones soporíficas de este halógeno.

Se ha concluido que los resultados de dicha biotransformación no producen efecto permanente, pero, quizá, se podría implicar como un factor en el despertar prolongado en pacientes mayores, después de procedimientos largos en que se usa halotano. El ion bromuro es depurado muy lentamente por los riñones, con una vida media que excede nueve días. La toxicidad bioquímica en el sistema nervioso central producida por anestésicos halogenados, excepto este efecto fugaz, probablemente no existe. La neurotoxicidad periférica ha sido atribuida a óxido nitroso, pero no a los anestésicos volátiles.

Puede existir toxicidad inmune en cierto grado, después de anestesia con estas sustancias, pero el efecto es de corta duración, no está bien comprobado, y aún si existe, puede no ser de importancia clínica. No se ha demostrado a ningún daño permanente de la integridad inmunológica, con los anestésicos volátiles.

En forma aguda, con altas concentraciones sanguíneas, la competencia con leucocitos es afectada por los anestésicos, un hallazgo que no es sorprendente. Sin embargo, esta alteración se disipa rápidamente conforme disminuye la concentración de anestésico. Toxicidad en el aparato reproductor parece que no ocurre consistentemente en estudios en animales con concentraciones relevantes de anestésicos volátiles. Aunque ha habido implicaciones de potencial teratogénico y abortivo de los anestésicos halogenados, la prueba de este asunto es extremadamente débil. De hecho, Ferstading ha revisado la evidencia publicada en relación a concentraciones de huellas de anestésicos por inhalación, como un riesgo potencial contra la salud, y se le encontró deficiente.

CONCLUSIONES

Es evidente que el grado y las vías metabólicas que presentan los anestésicos volátiles al ser biotransforma-

dos en el organismo, juegan un papel importante en las reacciones adversas que se observan en algunos pacientes expuestos a estos agentes. A este respecto, el halotano que tiene un metabolismo de hasta el 18%, es de esperar que ocurra una mayor incidencia de reacciones adversas de las que ocurren con enflurano, que sólo se metaboliza un 2.4 a 5% y mucho menor con isoflurano, que tan sólo se biotransforma un 0.17%. Además, de los tres anestésicos actualmente disponibles, el halotano es el único que se metaboliza a través de la vía reductiva originando así metabolitos que causan toxicidad directa de los hepatocitos. Por otro lado, la vía oxidativa puede

originar metabolitos de halotano que pueden actuar como haptógenos y desencadenar lesión hepática mediante fenómenos de hipersensibilidad.

Es importante recordar que a pesar de estos aspectos ahora conocidos acerca del metabolismo de los anestésicos y la producción de metabolitos reactivos, existen otros factores que pueden influir en el desarrollo de la toxicidad hepática por anestésicos, que incluyen: factores genéticos, exposiciones múltiples, antecedentes de ictericia inexplicable, obesidad, edad, sexo, hipoxia, inducción enzimática y una lesión hepática o renal preexistente no diagnosticada.

Agradecimientos:

El autor agradece la colaboración de la Srita. Clara Sainz Xochipa, en la elaboración de las figuras, cuadros y manuscritos de este trabajo.

REFERENCIAS

1. LAPORTE J. *Efectos indeseables de los medicamentos. En bases farmacológicas de la terapéutica medicamentosa*, cap. 14 (ed. Valdecasas, F.G. et al), p. 12, 1974. Barcelona, España, Salvat Editores, S.A.
2. DEFALQUE R J. *The first delayed chloroform poisoning*. *Anesth Analg* 1968; 47:374.
3. SIEBECKER C R, BENFORTH B J, STEINHAUS J E. *Clinical Studies of new and old hydrocarbons*. *Anesth Analg* 1960; 39:180.
4. DYKES M H M. *Hepatotoxicity of Anesthetic Agents; in Anesthesia and the liver*. International Anesthesiology Clinics, Volume 8 (ed. M.H.M. Dykes), p. 241 Boston: 1980. Little Brown and Co.
5. HARRISON G G, SMITH J S. *Massive lethal hepatic necrosis in rats anesthetized with fluroxene after microsomal enzyme induction*. *Anesthesiol* 1973; 39:619.
6. *National Halotane Study. A study of the possible association between halothane anaesthesia and postoperative hepatic necrosis*. 1969. (ed. Bunker, J. P. et al). Washington D.C.: U.S. Government Printing Office.
7. MAZZE R I. *Renal dysfunction associated with methoxyflurane anesthesia*. *JAMA* 1971; 216:278.
8. TROWELL J, PETO R, CRAMPTON A. *Controlled trial of repeated halothane anesthetic in patients with carcinoma of the uterine cervix treated with radium*. *Lancet* 1975; 1:821.
9. ALLEN P J, DOWNING J W. *A prospective study of hepatocellular function after repeated exposure to halothane or enflurane in women undergoing radium therapy for cervical cancer*. *Br J Anaesth* 1977; 48:1035.
10. BENJAMIN S B. *The morphologic spectrum of halothane-induced hepatic injury: Analysis of 77 cases*. *Hepatology* 1985; 5:1163.
11. FARRELL G. *Halothane hepatitis. Detection of a constitutional susceptibility factor*. *N Engl J Med* 1985; 313:1310.
12. SCHEMEL W H. *Unexpected hepatic dysfunction found by multiple laboratory screening*. *Anesth Analg* 1976; 55:810.
13. COHEN E N, ET AL. *Urinary metabolites of halothane in man*. *Anesthesiol* 1975; 43:392.
14. UEHLEKE H. *Metabolic activators of halothane and its covalent binding in liver endoplasmic proteins in vivo*. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 1973; 279:39.
15. SHINGU K. *Hepatic injury induced by anaesthetic agents in rats*. *Anesth Analg* 1983; 62:140.
16. SATOH H. *Immunological studies on the mechanism of Halothane-induced hepatotoxicity: Immunohistochemical evidence of trifluoroacetylated hepatocytes*. *J Pharmacol Exp Ther* 1985; 233:857.
17. POHL R L, MARTIN J L, GEORGE J W. *Mechanism of metabolic activation of chloroform by rat liver microsomes*. *Biochem Pharm* 1980; 29:322.
18. DIENSTAG J L. *Halothane hepatitis allergy or idiosyncrasy?* *N Engl J Med* 1980; 303:102.
19. POPPER H, PARONETTO F. *Problems in the immunology of hepatic disease*. *Hepato-gastroenterol* 1984; 31:1.
20. LEWIS J H. *Enflurane hepatotoxicity. A clinico-pathologic study of 24 cases*. *Ann Intern Med* 1983; 98:984.
21. EGER E II. *Is enflurane hepatotoxic?* *Anesth Analg* 1986; 65:21.
22. TAVES D R. *Toxicity following methoxyflurane anaesthesia. II. Fluoride concentration in nephrotoxicity*. *JAMA* 1970; 214; 91.
23. COUSINS M J, PLUMMER J L, HALL P. *Toxicity of volatile anaesthetic agents*. In "Reactions to drugs". Clinics in Anaesthesiology. 1984, 2, 3. (ed. W.B. Saunders), London U K.