

HIPERSENSIBILIDAD HEPATICA INDUCIDA POR HALOTANO EN UNA EXPOSICION

*YUSVISARET PALMER MORALES
**ALEJANDRO LÓPEZ LUGO
***GILBERTO ORTEGA PIÑA
***SOCORRO ALICIA MARTÍNEZ A.

RESUMEN

Se han reportado en la literatura pocos casos sobre daño hepático atribuibles a exposición por halotano.

Se presenta un caso clínico de una paciente femenina de 49 años, la cual fue sometida a un procedimiento quirúrgico con anestesia general inhalada con halotano. Posterior a ésta la paciente presenta una evolución tórpida manifestando un cuadro de ictericia.

Manejándose inicialmente como un cuadro de salmonelosis, la paciente continuó deteriorándose, los exámenes de laboratorio mostraron datos de hepatitis, continúa el deterioro de la paciente, falleciendo ésta. El resultado de patología de la biopsia hepática, reportó necrosis hepática submasiva compatible con exposición a halotano.

Palabras claves: Anestésicos inhalatorios: halotano. Complicaciones: hepatitis.

SUMMARY

There are few reports about Halothane induced Hepatitis. A case is reported in a middle aged woman who underwent umbilical surgery with general anesthesia with halothane. In the post operative period, the patient presented jaundice and piroxia, initially she was treated like a problem of salmonella.

Se continued in a progressive detriment, her liver function tests showed dates of liver disfunction, until she died.

Pathologist reported in liver biopsy sub massive liver cell necrosis by exposure to halothane.

Key words: Inhalatory anesthetics: halothane. Complications: hepatitis.

La hipersensibilidad hepática inducida por halotano (HHIH) es una entidad patológica rara que se presenta en el post operatorio inmediato ante la exposición de halotano u otros halogenados¹⁻⁵.

Su incidencia es de 1 por cada 10,000 anestesiadas con halotano, después de múltiples exposiciones la frecuencia aumenta a 7 por cada 10,000 anestesiadas.

Según Neuberger⁶ existen dos formas de presentación: en la primera existe un daño hepático leve, manifestado por aumento de las transaminasas séricas y glutatión —s— transferasa en un 25% a 30%, en la segunda existe necrosis hepática submasiva.

La frecuencia para la primera es de 1 por cada 3,500 exposiciones y de 1 por cada 35,000 para la segunda.

*Médico Anestesiólogo adscrito al Hospital General de zona II, No. 1. I.M.S.S. Mexicali, B.C. Profesor adjunto del curso de post-grado de Anestesiología.

**Jefe del Depto. de Anestesiología. Hospital General, zona II, No. 1. I.M.S.S. Mexicali, B.C. Profesor titular del curso de post-grado de Anestesiología.

***Médico Residente del Hospital General, zona II, No. 1. I.M.S.S. Mexicali, B.C.

Trabajo elaborado en el Hospital General de Zona II, No. 1, I.M.S.S. Mexicali, B.C.

Recibido: 10 de abril de 1991, aceptado para publicación: 30 de abril de 1991.

Correspondencia: Yusvisaret Palmer Morales. Río Sonora 603, Frac. Las Fuentes, Mexicali. B.C. 21230, México.

El mecanismo de daño hepático aún es incierto en el humano a pesar de múltiples estudios realizados en modelos animales, en donde se considera al Trifluoroacétato como agente desencadenante de una reacción antígeno-anticuerpo^{1,7-10} a nivel hepatocelular donde el resultado final va desde una leve alteración a necrosis hepática masiva^{9,11-15}.

Paciente femenino de 49 años con diagnóstico de hernia umbilical programada para plastia umbilical el día 13 de noviembre de 1990, con antecedente de alergia a medicamentos en una ocasión (no se especifica) bajo riesgo anestésico quirúrgico E-I-B, se realiza plastia umbilical bajo anestesia general inhalatoria con halotano, el tiempo anestésico quirúrgico fué de 60 min. sin complicaciones transoperatorias.

La evolución postanestésica fue tórpida (vértigo, náuseas y mareos) que cedieron al egresar el día 15 de noviembre de 1990. Reingresa el 24 de noviembre de 1990, con fiebre cefalea y vómitos de 4 días de evolución.

La exploración física, sus signos vitales T/A 100/70, Fc 136 x min., Fr 27 x min. Tem. 38°C., piel y mucosas deshidratadas, tinte icterico ++, campos pulmonares con leve hipoventilación basal, ruidos cardiacos rítmicos, taquicardia, abdomen doloroso a la palpación media y profunda, cicatriz quirúrgica normal, peristalsis aumentada, borde hepático palpable a dos traveses de dedo por debajo del borde costal derecho y ROT presentes.

Laboratorio y gabinete.

Rx simple de abdomen muestra múltiples niveles hidroaéreos en fosa ilíaca derecha. Laboratorio.- Hb 13.3 Hto 41, Leuc 5,100, Gl 94, Urea 4, EGO pH5, Albúm ++ Hem +, Leu 2/campo, Ert 2/c.

Se maneja como probable enteritis salmonelósica a base de cloranfenicol y soluciones las primeras 48 Hrs., sin ceder el cuadro. El día 27 de noviembre de 1990, se encontró en estado de shock, T/A 80/40, Temp. 35°C., tinte icterico ++, abdomen con resistencia muscular involuntaria, rebote positivo.

La Rx de abdomen muestra borramiento del psoas.

Laboratorio.- Leuc 20,000, Dif. Seg. 80, Linf 18, Mon 2, EO, BO. Plaquetas 60,000, reacciones feb. neg.

Se somete a laparotomía exploratoria, bajo anestesia general (Enflurane-Fentanyl), con riesgo anestésico quirúrgico de U-V-B, con una duración anestésica qx, de 90 min.

Hallazgos qx de importancia.- hígado con degeneración tipo cirrótico, adenomegalias mesentéricas moderadas.

Pasa al servicio de terapia intensiva con shock hiperdinámico y con diagnóstico de probable hepatitis tóxica por halotano. Las 72 horas subsecuentes desarrolló falla orgánica múltiple.

Laboratorio 28 de Nov. 90., Hb. 10.2, Hto 33, Leuc 15,500, Gl 204, Urea 131.5, Creat. 1.6, Colect 68, Prot

3.3, Album 2.2, Bil directa 4.8, Bil indirect. 0.7, TGO 1089, TGP 3045.

29 nov. 90.- Hb 11.5, Leuc 7,700, Inf 7, Eos 2, M 2, Seg. 89, Pla. 34,000 Urea 99.5, Creat 8.2, Prot tot 5.2, Alb. 2.4, Bil directa 5.3, Bil ind. 1.3 TGO 1462, TPG 2617, Fos. al 131, DHL 1586.

30 Nov. 90.- Hb 11.2 Lec 9,900, Gl 46, Urea 139, Bil dir. 4.8, Bil ind. 3., TGO 851, TGP 1634, DHL 1320, Pla. 36,000, Cl 100, K 3.4, Na. 141.

Finalmente presenta paro cardiorespiratorio y cerebral irreversible.

La biopsia hepática.- Necrosis hepática submasiva compatible con exposición a halotano.

DISCUSION

El halotano, es el analgésico halogenado de mayor uso en México del cual se han reportado varios casos de daño hepático inexplicable después de la exposición a este^{5,16-23}.

Según varios autores el metabolito principal agresor es el trifluoroacétato que induce la formación de polipéptidos en células hepáticas formando un complejo protéico que ocasiona la formación de anticuerpos que finalmente producen necrosis hepática^{9,11-15}.

La reexposición al halotano no es una condición necesaria para asociarse a daño hepático ya que existen varios reportes con exposición única.

La presentación se inicia del 3o. al 14o. día del postanestésico, con escalofríos, fiebre e ictericia. A diferencia de la hepatitis viral y sérica la HHIH (hipersensibilidad hepática inducida por halotano) tiene un periodo de latencia más corto (15 días) en tanto que la viral 30-40 días, sérica 60-180 días.

En la HHIH existe la presencia de anticuerpos antígenos hepatotóxicos mediante la reacción ELISA^{9,19} el número de Leuc. es mayor de 10,000 por ml. cúbico, y presencia de eosinofilia en un 42%.

Existen múltiples factores que contribuyen a que se presente la HHIH como son predisposición genética, hepatopatías, desnutrición previa, hipoxia intrahepática, metabolismo del halotano, repetidas exposiciones del mismo, sexo, edad, inducción enzimática, septicemia, alergia y obesidad.

Nuestro caso se encuentra en el grupo de riesgo, si tomamos en cuenta que el sexo fem. tiene índice mayor, en comparación al masculino 2:1, y en un rango de edad 40-50 años, se observa con mayor frecuencia en mujeres México-americanas, otros antecedentes de importancia son alergia a fármacos en una ocasión se descartan antecedentes anestésicos qx, transfusionales y toxicomanías.

Los estudios preoperatorios, nos indican que la paciente se encontraba sana, es sometida a halotano por 60 min. y posterior a ello su evolución postanestésica fue torpida.

Según algunos autores la sintomatología clínica inicia del 3o. al 14o. día del posanestésico, con fiebre, escalofríos e ictericia en un 68% de los cuales 56% fallecen a consecuencia de hepatitis fulminante. Su periodo de lactancia es corto comparado con la hepatitis viral o sérica.

En el presente caso la paciente inició con sintomatología al 8o. día y fallece en el 19o. día del posanestésico. Los datos de laboratorio señalaron daño hepático severo que condicionó una falla orgánica múltiple. Cou-

sins⁹ y Col observaron que estos pacientes cursan con leuc arriba de 10,000 ml. cúbico y eosinofilia en un 42%, características que presentó la paciente. Finalmente, se pensó en la posibilidad de hipersensibilidad hepática inducida por halotano. La biopsia hepática demostró necrosis hepatocelular submasiva compatible con toxicidad por halotano.

Aunque el diagnóstico de certeza se realiza mediante pruebas de ELISA, el cual no se tiene en el medio, es probable que el presente caso sea debido a toxicidad por halotano.

REFERENCIAS

1. CHAPMAN B A, LAURENSEN V G, COOK H B. *Halothane hepatitis: toxicity or hypersensitivity?* N Z Med J 1985; 98:793-796.
2. FARRELL G, PRENDERGAST D, MURRAY M. *Halothane hepatitis. Detection of a constitutional susceptibility factor.* N Engl J Med 1985; 313:1310-1314.
3. HUSSEY A J, ALDRIDGE L M, PAUL D, RAY D C, BECKETT G J, ALLAN L G. *Plasma glutathione S-transferase concentration as a measure of hepatocellular integrity following a single general anaesthetic with halothane, enflurane or isoflurane.* Br J Anaesth 1988; 60:130-135.
4. OWEN A D, VAN DER VEEN B W. *Perspectives in the pathogenesis of halothane-induced hepatitis.* S Afr Med J 1986; 69:807-810.
5. SIGURDSSON J, HREIDARSSON A B, THODLEIFSSON B. *Enflurane hepatitis. A report of a case with a previous history of halothane hepatitis.* Acta Anaesthesiol Scand 1985; 29:495-496.
6. NEUBERGER J, WILLIAMS R. *Halothane hepatitis.* Dig Dis 1988; 6: 52-64.
7. BIRD G L, WILLIAMS R. *Detection of antibodies to a halothane metabolite hapten in sera from patients with halothane-associated hepatitis.* J Hepatol 1989; 9:366-373.
8. BEAUNE P, DANSETTE P M, MANSUY D, KIFFEL L, FINCK M, AMAR C, LEROUX J P, HOMBERG J C. *Human anti-endoplasmic reticulum autoantibodies appearing in a drug-induced hepatitis are directed against a human liver cytochrome p-450 that hydroxylates the drug.* Proc Natl Acad Sci USA 1987; 84:551-555.
9. COUSINS M J, PLUMMER J L, HALL P D. *Risk factors for halothane hepatitis.* Aust N Z J Surg 1989; 59:5-14.
10. KENNA J G, NEUBERGER J, WILLIAMS R. *Specific antibodies to halothane-induced liver antigens in halothane-associated hepatitis.* Br J Anaesth 1987; 59:1286-1290.
11. KENNA J G, NEUBERGER J, WILLIAMS R. *An enzyme-linked immunosorbent assay for detection of antibodies against halothane-altered hepatocyte antigens.* J Immunol Methods 1984; 75:3-14.
12. LUNAM C A, HALL P M, COUSINS M J. *The pathology of halothane hepatotoxicity in a guinea-pig model: a comparison with human halothane hepatitis.* Br J Exp Pathol 1989; 70:533-541.
13. MARTIN J L, KENNA J G, POHL L R. *Antibody assays for detection of patients sensitized to halothane.* Anesth Analg 1990; 70:154-159.
14. MOORE D H, BENSON G D. *Prolonged halothane hepatitis. Prompt resolution of severe lesion with corticosteroid therapy.* Dig Dis Sci 1986; 31:1269-1272.
15. NEUBERGER J M. *Halothane and hepatitis. Incidence predisposing factors and exposure guidelines.* Drug Saf 1990; 5:28-38.
16. BENJAMIN S B, GOODMAN Z D, ISHAK K G, ZIMMERMAN H J, IREY N S. *The morphologic spectrum of halothane-induced hepatic injury: analysis of 77 cases.* Hepathology 1985; 5:1163-1171.
17. KENNA J G, NEUBERGER J, MIELI-VERGANI G, MOWAT A P, WILLIAMS R. *Halothane hepatitis in children.* Br Med J (Clin Res) 1987; 294:1209-1211.
18. SPEEDY H. *Halothane hepatitis: a case report.* Br J Anaesth 1990; 64:358-362.
19. VALLET V, CORTOT A, DARRAS J, VILETTE B, CRINQUETTE V. *Severe hepatitis after halothane anesthesia.* Can Anaesthesiol 1988; 36: 317-321.
20. WATANABE A, KUMETA Y, OHGURO S, HATTORI A, AOKI M, NAMIKI A. *Case reports of postoperative liver dysfunction following halothane anesthesia within a short period after enflurane anesthesia.* Masui 1988; 37:1112-1117.
21. WINDSOR J A, WYNNE-JONES G. *Halothane hepatitis and prompt resolution with methionine therapy: case report.* N Z Med J 1988; 101:502-503.
22. WHITBURN R H, SUMNER E. *Halothane hepatitis in an 11-month-old child.* Anesthesia 1986; 41:611-613.
23. ZARIC D, LARSEN S F, JACOBSEN E, OLESEN K H, RANEK L. *Halothane hepatitis in a prospective study of postoperative complications.* Acta Anaesthesiol Scand 1986; 30:529-532.