

11202
201-60



**Universidad Nacional Autónoma
de México**

Facultad de Medicina

División de Estudios de Postgrado

**“EL HALOTANO Y SU EFECTO TOXICO
EN EL HIGADO”**

TRABAJO DE REVISION

**Para obtener el título de
Especialidad en Anestesiología**

Autor: Dr. Raúl Suárez Agustín

Asesor: Dr. Guillermo Ramírez Salas

Hospital General de México, S.S.



México, D. F.

**LEYES CON
FALLA DE ORIGEN 1986**



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

I N D I C E

Introducción.....	1
Hipótesis.....	3
Objetivo.....	4
Desarrollo.....	5
Mecánismo de toxicidad.....	8
Factores de riesgo.....	13
Conclusiones.....	16
Bibliografía.....	17

TRABAJO DE REVISION

INTRODUCCION:

El halótano es anestésico general líquido, perteneciente al grupo de los hidrocarburos halogenados, con peso molecular de 197.39, con punto de ebullición 50.2°C, Coeficiente de partición Aceite/gas 220 a 37°C, Coeficiente de partición agua/gas 0.83 a 37°C, Coeficiente de partición sangre/gas 2.39 a 37°C. Es potente y a concentraciones anestésicas, carece de efecto irritantes para el aparato respiratorio. Además la incidencia Post-Operatoria de Náuseas y vómitos es escasa.

El descubrimiento del halótano fue el resultado de extensas investigaciones, con la idea de encontrar un anestésico seguro, - no explosivo e ininflamable, el cual se hacía indispensable el aumentar el número de equipo eléctrico en el quirófano.

Desde el año de 1951¹⁹ se encaminaron las investigaciones a buscar un agente anestésico que fuese seguro y potente. Se dedicó especial atención al grupo de los hidrocarburos fluorinados, - el halótano fue preparado y estudiado por Raventos (1956).¹⁹ Jonhstone, Bryce-Smith y O'Brien en 1956 lo introdujeron en la - práctica clínica.

Por medio de técnicas con isótopos ha podido averiguarse que el 12% del halótano inspirado se metaboliza en los microsomas hepáticos, y que los productos resultantes se eliminan por orina. El halótano forma Acido trifluoroacético y radicales bromuros y - Cloruros a través de un proceso de Oxidación y deshalogenación.

Ocho años después del inicio de su aplicación en clínica se

empezaron a publicar diversos artículos que relacionan al halótano y Metoxiflurano con la lesión hepática. Antes de 1963 no se conocía más que un escaso número de casos en los que era posible un nexo entre el halótano y la hepatitis tóxica, pero a partir de esta fecha y conforme la utilización del halótano se ha incrementado, han aparecido en la literatura mundial diversos trabajos que sugieren una relación estrecha entre exposición al halótano y trastorno hepático, sin explicar hasta la actualidad el mecanismo exacto de esta alteración.

Se considera que el cuadro clínico típico de lesión hepática post-halótano consiste en la aparición de fiebre, leucocitosis y más tarde ictericia en el plazo de 5 a 21 días después de la anestesia. La disfunción hepática se confirma con los resultados positivos de la prueba de floculación, con Cefalina-Colesterol y de turbides con Timol y el aumento de fosfatasa alcalina del suero o de la transaminasa glutámico Oxalacética en el suero.

En los últimos años investigadores de diversas partes del mundo se dedican a practicar estudios encaminados a investigar si en realidad el halótano influye en los trastornos hepáticos observados en los pacientes expuestos a este fármaco, y cuales son sus posibles mecanismos de producción de dicha alteración.

De las consideraciones anteriores surgió el interés personal por tratar de esclarecer el efecto tóxico del halótano sobre el hígado.

HIPOTESIS:

- 1.- El halótano es hepatotóxico.
- 2.- Es posible que por medio de uno de sus metabolitos o por efecto directo sobre la glándula hepática ocasiona -
daño tisular.

OBJETIVO:

Esclarecer los efectos tóxicos del halótano, y su mecanismo de lesión hepática.

DESARROLLO:

James Neuberger, Roger Williams.¹¹ (1984), hicieron una revisión de sus anestésicos administrados durante 18 años (1965-1983) en su hospital, investigando alteraciones hepáticas presentadas durante este tiempo, secundarias a anestésicos administrados con halótano. Seleccionando en esta revisión 48 casos, con difun-----ción hepática secundaria a exposición halótano, descartando otras posibles causas de daño hepático, como son; Exposición a agentes hepatotóxicos, sepsis, hipotensión durante la cirugía, infección con hepatitis A o B, Citomegalovirus, y virus de Epstein-Barr, en ningún caso hubo evidencia de daño hepático previo. Treinta y uno de estos pacientes fueron mujeres, y el rango de edad fué de 21 a 76 años, 68% de estos pacientes eran obesos y solo tres de ellos tenían antecedentes de alergia a otro tipo de droga.

El intervalo entre la exposición al halótano y el principio de la ictericia fué de 26 días, con una media de 5 días, y en sólo tres casos fué el intervalo mayor de 10 días. En todos los ca sos la encefalopatía se desarrolla 28 días después de la exposición por halótano. De los 48 pacientes, 45 (94%) se expusieron al halótano por lo menos en una ocasión previa, 24 (50%) dos o más exposiciones previas, 4 (8.5%) fueron expuestas al halótano tres o más veces. Todos estos pacientes recibieron halótano en más de una ocasión, la penúltima exposición fué en un período de cuatro semanas en 27 pacientes, uno a tres meses en 6 pacientes, en 3 pa cientes la penúltima exposición fué más de un año antes (dos, seis años, uno siete años), en 33% de los pacientes la cirugía fué me-

nor, durando menos de 30 minutos, y solo 15 pacientes fueron sometidos a cirugía mayor. En (75%) pacientes se observó fiebre, - sin que fuera identificada la causa de su presentación, y autoanticuerpos séricos (antihígado, riñón microsomal, antimusculo liso, y antinuclear) se observaron durante el curso de insuficiencia hepática en 21 pacientes.

Treinta y ocho pacientes de los 48 presentaron alteraciones de la conciencia correspondiente al grado III o IV de Encefalopatía hepática, con un curso clínico similar al observado en la insuficiencia hepática fulminante. Cinco de los 10 pacientes restantes, cursaron con encefalopatía hepática leve, grado I-II, los cuales se recobraron completamente, la duración de la enfermedad fue de 11 a 73 días, con media de 23 días.

Además de la abundante literatura señalando al halótano como responsable de disfunción hepática por administración indirecta se reporta lesión hepática por exposición al halótano en forma directa, como son el personal que labora dentro de la sala de quirófanos, como enfermeras, cirujanos y anesthesiólogos. Hay un reporte de dos cirujanos que desarrollaron anormalidades de la función hepática con una alta actividad de la aminotransferasa sérica en cuatro ocasiones, cada vez relacionada con el halótano evitando la exposición, la actividad de la aminotransferasa sérica retorna a la normalidad. La biopsia hepática tomada de pacientes con actividad de la aminotransferasa sérica aumentada es semejante al observado en hepatitis aguda. La exposición ocupacional al halótano - probablemente produzca inducción enzimática, y el efecto en la bio

transformación del halótano produce susceptibilidad individual importante.

E.N. Cohen¹⁰ dice que la incidencia de hepatotoxicidad en el personal que labora en sala de quirófanos, tiene correlación entre el tiempo de exposición al gas y la concentración de este en la sala, la incidencia de daño hepático entre el personal que labora dentro del quirófano y el que labora fuera de él, es el doble. Se practicó un estudio entre dentistas expuestos a altas concentraciones anestésicas de gas, y se observó gran incidencia de hepatotoxicidad.

William H.W. Inman¹⁷ publicó el hallazgo de 170 casos de lesión hepática producida por halótano en una revisión de 10 años, observando que todos estos pacientes habían tenido exposiciones previas al halótano, y el grado de lesión fue mayor entre menor tiempo hubiera de la exposición previa. La presentación de ictericia ocurrió entre 5-18 días después de la anestesia, en todos estos pacientes se descartó la posibilidad de otras causas del daño hepático.

Por otro lado B Walton, B.R. Simson¹⁶ reporta 76 casos de hepatitis inexplicable después de la administración de halótano, observando que 39 de estos pacientes eran femeninos y obesas. Y en todos los pacientes había historia clínica que indicaba exposición previa al halótano.

MECANISMO DE TOXICIDAD:

Tomando en cuenta la cantidad importante de información aseverando que el halótano, es causante de daño hepático, se han estado haciendo muchos estudios, encaminados a descubrir el mecanismo por el que se produce esta alteración. E.N. Cohen¹⁰ haciendo una revisión emite tres teorías de posible mecanismo de toxicidad:

1.- Acumulación hasta concentraciones tóxicas de metabolitos que ante condiciones normales, son fácilmente excretados.

2.- Producción de reacciones intermedias que producen metabolitos que se unen en forma irreversible a macromoléculas tisulares.

3.- Formación de haptenos que producen hipersensibilidad a respuesta inmune.

ACUMULACION HASTA CONCENTRACIONES TOXICAS DE METABOLITOS, QUE ANTE CONDICIONES NORMALES, SON FACILMENTE EXCRETADOS: El ácido trifluoroacético es el mayor metabolito del halótano. En estudios practicados en animales, se observó que posee baja toxicidad y no penetra dentro de la célula, pero si se fija a la superficie de esta, su eliminación es por vía urinaria exclusivamente. T. Sakai y Takaori¹² reportan que es una substancia que resulta ser hepatotóxica, cuando se administra en gatos y gallinas. Por otro lado estos mismos investigadores practicaron estudios en japoneses, encontrando que las cifras de ácido trifluoroacético vuelven a la normalidad hasta el tercer día de post-anestesia.

El trifluoroacetaldehído es otro metabolito del halótano encontrando en el hombre. Estudios hechos por Hirokasatoh¹³ reali-

zado en ratas indican que el trifluoroacetaldehído produce reacción directa con constituyentes de la membrana plasmática y componentes celulares con buena incorporación a la membrana plasmática.

Fluoruros inorgánicos. Se han encontrado que es un metabolito del halótano, y que se produce en cantidades muy pequeñas, se ha observado que los fluoruros inorgánicos a concentraciones altas producen daño real severo.

Todos estos metabolitos, aunque ligeramente tóxicos, es posible su acumulación hasta concentraciones tóxicas, como resultado de administraciones repetidas de anestésicos, depresión de la función excretora, o incremento de la producción del metabolito por inducción enzimática.

PRODUCCION DE REACCIONES INTERMEDIAS QUE PRODUCEN METABOLITOS, QUE UNEN EN FORMA IRREVERSIBLE A MACROMOLECULAS TISULARES:

E.N. Cohen¹⁰ considera que la inhalación de agentes anestésicos halogenados no produce metabolitos reactivos, pero bajo condiciones apropiadas puede ser metabolizado en radicales libres reactivos, capaces de combinarse con constituyentes celulares, por ejemplo la hidroxilación y deshalogenación del halótano puede interactuar con el sistema citocromo P-450 y produce reacción acetaldehído. Keith J. Bernstein,⁴ en estudios practicados en ratas observaron que el halótano incrementa la actividad de la adenil Ciclasa (es un importante regulador intracelular, esta enzima cataliza la formación de Adenosin monofosfato 3'5' cíclico).

Se considera que el daño celular es producto de la unión de metabolitos reactivos, con formación de agregados moleculares, las

moléculas con alta susceptibilidad para ser dañadas incluye los ácidos grasos insaturados y ácidos nucleicos, cabe hacer mención de que los ácidos grasos que componen la membrana del retículo endoplasmático y la mitocondria es el Fosfatidilcolina y fosfatidilhetonolamina. James Neureberger¹¹ dicen que el metabolismo oxidativo del halótano es estimulado por altas tensiones de O₂ y con tratamiento previo con fármacos que inducen como la enzima B-Naboflavina. El metabolismo reductivo es realizado bajo condiciones de hipoxia y manejo preanestésico con barbituricos.

Ambas vías de metabolismo producen bromuros, pero sólo cuando el halótano es metabolizado por vía reductiva se producen fluoruros. Con el desarrollo del metabolismo del halótano se producen reacciones intermedias que se unen con macromoléculas tisulares, semejantes a proteínas y lípidos, produciendo lipoperoxidación, por inactivación del Citocromo P-450 y otras enzimas. Koh Shingu³ dice que concentraciones bajas de Oxígeno, hacen que el halótano se metabolice por vía reductiva, con lo que se incrementa la cantidad de fluoruros libres, Clorotrifluoroethano y clotrifluoroethilene. Además se observó en estudios practicados en ratas, que los metabolitos del halótano incrementa su unión a lípidos, micromoléculas hepáticas, bajo condiciones hipóxicas.

FORMACION DE HAPTENOS QUE PRODUCEN HIPERSENSIBILIDAD A RESPUESTA INMUNE: Hiroko¹³: Se piensa que la hepatotoxicidad fulminante producida por halótano descansa sobre bases inmunológicas, ya que la toxicidad se presenta después de administraciones repetidas de halótano (Según revisiones de B. Walton¹⁶; James Neureberger¹¹; William H. W. -

Inman¹⁷; Henry G¹⁵ y porque en los pacientes con hepatotoxicidad por halótano se han encontrado anticuerpos unidos a la superficie de la membrana del hepatocito de conejos tratados con halótano. Y además porque su cuadro clínico es similar al que se observa en la reacción por sensibilidad a drogas. Esta teoría es fortalecida - por diversas evidencias por ejemplo:

Se inmunizarón con seroalbúmina de conejo y trifluoroacetaldehído a ratas, observando 11 semanas después de su primera inmunización títulos altos de anticuerpo antiseroalbúmina de conejo-trifluoro--acetaldehído. Se observó migración celular de leucocitos en 8-12 pacientes con insuficiencia hepática fulminante inexplicable después del halótano, los cuales fueron sensibilizados con sustrato celular de homogenizado de hígado de rata tratado con halótano. Otra evidencia de sensibilización celular por antígeno formado - durante anestesia con halótano, fue obtenido por ensayo directo - con linfocito citotóxico. La forma en que el halótano produce - alteración de la superficie de la estructura del hepatocito y que permite la combinación del anticuerpo con el hepatocito es descono- cida, pero es posible que el halótano altere la síntesis de los - componentes de la membrana plasmática.

Douglas J. Ford P.H. D.⁹ En un estudio practicado en ratas, a las cuales se les administró Ovoalbúmina con ácido trifluoroace- tico, observó que desarrollaron hipersensibilidad en el curso de 4-6 semanas. Cinco semanas después de la inmunización, se sometie- ron a anestesia sin halótano, bajo condiciones hipóxicas (O₂ 14%), y otro grupo con halótano y concentraciones de O₂ normales (no se menciona concentración). Ambos grupos fueron inducidos con feno-

barbital, encontrándose en ambos grupos elevación importante de -
transaminasas glutámico piruvica, sin encontrar en ambos grupos -
diferencia significativa.

FACTORES DE RIESGO:

Se ha observado en las revisiones practicadas, que hay elementos o factores que aumentan las posibilidades de que el halótano produzca daño hepático.

A) ANTIBIOTICOS:

En la revisión practicada por James Neureberger¹¹. Lo menciona como factor de riesgo, y Dominique Pessayre MD.¹⁸ informa de 6 casos de hepatitis fulminante, posterior al uso de halótano. Estos pacientes tomaron Rifampicina e Isoniacida 3 días después de la anestesia, e iniciaron ictericia 6 a 10 días después de la anestesia, se observó aumento de las transaminasas séricas 26 a 86 veces arriba de lo normal. Además a cinco de estos pacientes se les practicó biopsia hepática, encontrándose necrosis centrolobulillar, esteatosis predominante centrolobular, en ninguno de los pacientes se encontró anticuerpos.

B) SEXO:

Es otro factor de riesgo contemplado ya que según las revisiones, se ha observado una predominancia de daño hepático en mujeres. John C. Plummer⁵, realizó un estudio en ratas machos y hembras. Sometiendolas a las mismas condiciones anestésicas y ambientales, con el objeto de observar alguna predominancia importante de lesión hepática, en cuanto al sexo. Encontrando que no hubo ninguna diferencia de daño hepático en ambos grupos. Probablemente esta predominancia de lesión en mujeres se deba a que

éstas son las más expuestas a procedimientos anestésicos.

C) LIPOPOLISACARIDOS:

Se considera que la presencia de ciertas toxinas endógenas, lipopolisacáridos aumentan las probabilidades de producir daño hepático, en pacientes expuestos halótano, esto basado en estudios - practicados por Richard C. Lind M.S.⁷ en ratas a las cuales se les inyectó por vía intravenosa inmediatamente después de anestesia - por halótano, dosis subnecróticas de lipopolisacáridos (*Escherichia Coli*) observando incrementos importantes de daño hepático, y los - animales a los cuales se les administró agentes antiendotoxina, - lactulosa, el daño hepático se redujo notablemente. El posible mecanismo por el que los lipopolisacáridos potencializan el daño hepático, se debe a cambios en los niveles de calcio 24 hrs. después del fármaco, y de esta manera producir disfunción de la membrana - del hepatocito.

Los resultados obtenidos en este estudio son muy interesantes, y aplicables al hombre, si se toma en cuenta que muchos de - nuestros pacientes expuestos al halótano son sépticos en base a - esto considero que no se debe administrar anestesia con halótano a pacientes sépticos por el alto riesgo de causar lesión hepática.

D) HIPOXIA:

Se habla mucho de que la hipoxia es otro factor que influye en la producción de daño hepático por halótano, ya que en condiciones de hipoxia, el halótano se metaboliza por vía, reductiva incrementandose por esta vía la cantidad de metabolitos fluorinados.

Para tratar de fortalecer esta Hipótesis Simon Gelman, MD.⁶ y -
Hitoshi Hatano⁸ han practicado estudios en ratas, sometiendo -
a anestesia bajo condiciones de hipoxia (14% de O₂), encontrando -
se que el daño hepático se incrementó notablemente, presentándose
en casi todas las ratas. Pero se considera que dicho estudio no
es aplicable al hombre porque es casi imposible, que se someta a
un paciente anestesiado a concentraciones tan bajas de O₂

CONCLUSIONES:

1.- El halótano es hepatotóxico

2.- El grado de hepatotoxicidad por halótano depende de la idiosincracia propia de cada individuo, del daño hepático - previo producido por otras causas, así como el número de exposiciones al halótano su tiempo de administración, y frecuencia de las mismas.

3.- Existen factores que aumentan el riesgo de presentar lesión hepática post-halótano y estos son: inductores enzimáticos, antibióticos, toxinas endógenas (lipopolisacáridos) obesidad.

En cuanto al mecanismo por medio del cual se produce daño hepático por halótano se puede concluir lo siguiente:

1.- Es producido por metabolitos unidos a macromoléculas que se une a los organelos celulares hepáticos alterando su buena función.

2.- En una primera experiencia se produce haptenos que se unen a proteínas hepáticas conformándose así en un antígeno capaz de producir memoria inmunológica la cual desencadena reacción de hipersensibilidad en exposiciones posteriores

BIBLIOGRAFIA:

- 1.- J.A. Crowhurst and M. Rosen. General Anaesthesia For Caesarean Section in Severe Pre-Eclampsia, Comparison of the Renal and hepatic Effects of enflurane and Halothane. Br. J. Anaesth. (1984), 56: 587-97.
- 2.- Simon Gelman, MD, PhD, Valery Rimerman, MD, Kathryn C. The Effect of Halothane, Isoflurane, and Blood Loss on Hepatotoxicity and Hepatic Oxygen Availability in Phenobarbital-pre-treated Hypoxic Rats. Anesth. Analg. 1984; 63: 965-72.
- 3.- Koh Shingu, MD, Edmond I. Eger, II, MD, Brynne H. Hepatic Injury Induced by Anesthetic Agents in Rats. Anesth Analg. 1983; 62: 140-5.
- 4.- Keith J. Berstein, MD, Mariagnes Verosky, BA, and Lubos Triner, MD, PhD. Effect of Halothane on Rat Liver Adenylate Cyclase: Role of Cytosol Components. Anesth. Analg. 1985; 64: 531-537.
- 5.- John L. Plummer, PhD, Pauline de la M. Hall, FRCPA, Mark A. Jenner. Sex Differences in Halothane Metabolism and Hepatotoxicity in a Rat Model. Anaesth. Analg. 1985; 64: 563-569.
- 6.- Simon Gelman, MD, PhD. Kathryn C. Fowler. B.S. Lloyd R. - Smith, M.A. Liver Circulation and Function during Isoflurane and Halothane Anesthesia. Anesthesiology 1984; 61: 726-730.
- 7.- Richard G. Lind, M.S.A. Jay Gandolfi, PhD. Glenn Sipes, PhD. Burnell R. Brown, Jr. The Involvement of Endotoxin in halothane-associated liver Injury. Anesthesiology 1984; 61: 544-550.

- 8.- Hitoshi Hatano, Fumio Nomura, Kunihiro Ohnishi, Toshihiko -
Cijima. Respective Roles of Hypoxia and Halothane Metabolism
in Halothane-Induced Liver Injury in Rats. *Printe in U.S.A.*
vol. 5, No. 2, 241-244, 1985.
- 9.- Douglas J. Ford, PhD. Dennis E. Coyle, PhD. Jean F. Harrington.
Effects of hypersensitivity to a halothane Metabolite
on Halothane-Induced Liver Damage. *Anesthesiology* 60: 141-143
1984.
- 10.- E.N. Cohen. Toxicity of Inhalation Anaesthetic Agents. *Br.J.*
Anaesth. 1978; 50, 665-673.
- 11.- James Neuberger, Roger Williams. Halothane Anaesthesia and -
Liver Damage. *British Medical Journal*, Volume 289; 1136-1139
27 October 1984.
- 12.- T. Sakai and M. Akaori, Biodegradation of Halothane, Enflurane
and metoxiflurane. *Br. J. Anaesth.* (1978), 50, 785-791
- 13.- Hiroko Satoh, Yuh Fujuda, David K. Anderson, Victor J. Immunological
Studies on the Mechanisms of Halothane-Induced hepatotoxicity: Immunohistochemical
Evidence of Trifluoroacetylated hepatocytes. *The Journal of Pharmacology and Experimental
Therapeutics*. Vol. 233. No.3. 857-862. February 20, 1985.
- 14.- J.P.H. Fee, G.W. Black, J.W. Dundee, P.D.A. A prospective -
Study of Liver Enzyme and other changes following repeat ad-
ministration of Halothane and Enflurane. *Br. J. Anaesth.* --
(1979), 51, 1133-1141.
- 15.- Henry G. Kaplan, M.D.; Johan Bakken, M.D.; Leonard quadracci.
Hepatitis Caused by Halothane Sniffing. *Ann Intern Med.* -
1979, 90: 797-8.

ESTA TERCERA
SALIR DE LA

- 16.- B. Walton, B.R. Simpson, L. Strunin, D. Doniach, J Perrin.-
Unexplained Hepatitis Following Halothane. British Medical
Journal, 1976. 1, 1171-1176.
- 17.- William H. W. Inmann, William W Mushin. Jaundice After re-
peated exposure to halothane: a Further analysis of the -
Committee on Safety of Medicines. British Medical Journal,
1978, 2: 1455-1456.
- 18.- Dominique Pessayre, M.D., Michelle Bentata, M.D. Claude De
go M.D. Isoniazid-Rifampin Fulminant Hepatitis. Gastroente
rology 72: 284-289, 1977.
- 19.- Wylie y Churchill - Davidson. Anestesiología. Editorial-
Salvat 3er. Edición 213-222, 1983.