

11209

76  
209

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO  
FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

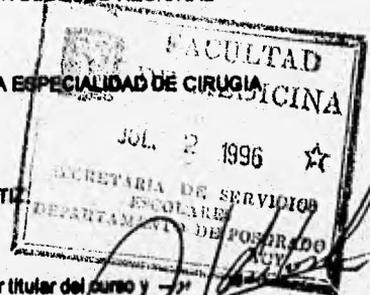
HOSPITAL GENERAL "DR. GONZALO CASTAÑEDA" I.S.S.S.T.E.

DAÑO HEPATOCELULAR DURANTE LOS PROCEDIMIENTOS QUIRURGICOS INDUCIDOS  
POR AGENTES ANESTESICOS VOLATILES Y/O POR BLOQUEO REGIONAL

TESIS DE POSTGRADO PARA RECIBIR EL TITULO DE LA ESPECIALIDAD DE CIRUGIA

GENERAL PRESENTA EL :

DR: GILBERTO OROPEZA ORTIZ



Director de tesis:

DR: MARCO A. REGALADO TORRES

Profesor titular del curso y  
coordinador del servicio de -  
cirugia general

DR. MARCO A. REGALADO T.

Coordinador de enseñanza e investigación

DR. EFRAIM PALACIOS GUINTEO

I.S.S.S.T.E.

HOSP. GEN. DR. GONZALO CASTAÑEDA

JEFATURA DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION  
REGISTRO DE CONSTANCIAS Y  
RECONOCIMIENTOS



LIBRO NUM. 1 HOJA 61

FOLIO NUM. 13

FECHA DE EXPEDICION 15/11/94

1996

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**



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 esta 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.

**A mis padres:**

**por su apoyo, comprensión**

**y cariño.**

**a mis hermanos:**

**por considerar mis**

**metas**

**Con respeto y cariño a mis**

**queridos maestros:**

**DR. MARCO A . REGALADO T.**

**DR. HIPOLITO SANTIAGO C.**

**DR. MARCO A. GONZALEZ A.**

**DR . FCO JAVIAR DIAZ DE LEON F D.**

**DRA. MARTHA NAVARRO L.**

**DRA . AIDA DE ITA M.**

Para Veronica y Adriana  
por su gran amor y apoyo  
y por todo todo el tiempo que  
me han permitido robarles  
durante estos tres años.

A todos mis pacientes  
por sus enseñanzas  
en todos estos  
años.

## INDICE

|                           |       |     |
|---------------------------|-------|-----|
| <b>RESUMEN</b>            | ..... | 1.  |
| <b>ANTECEDENTES</b>       | ..... | 3.  |
| <b>INTRODUCCION</b>       | ..... | 5.  |
| <b>JUSTIFICACION</b>      | ..... | 11. |
| <b>OBJETIVOS</b>          | ..... | 12. |
| <b>MATERIAL Y METODOS</b> | ..... | 13. |
| <b>RESULTADOS</b>         | ..... | 16. |
| <b>DISCUSION</b>          | ..... | 19. |
| <b>CONCLUSIONES</b>       | ..... | 24. |
| <b>GRAFICAS</b>           | ..... | 25. |
| <b>REFERENCIAS</b>        | ..... | 43. |

## RESUMEN

En numerosos estudios se ha reportado la disfunción hepática seguida a la aplicación de algún procedimiento anestésico, de estos el más detallado es el causado por halotano.

Sin embargo diversos reportes han hecho énfasis en las condicionantes de hipoxemia que ocurren durante el transoperatorio y su repercusión a nivel tisular sobretodo en el hepatocito.

En el presente estudio se analizaron 30 pacientes, 29 mujeres (96.6%) y un hombre (3.3%); con rango de edad de 25 a 65 años con un promedio de 39.9 años, los cuales fueron divididos en tres grupos: Grupo 1 bloqueo peridural más sedación, grupo 2 anestesia general inhalatoria con halotano, grupo 3 anestesia general inhalatoria con enflorano. En el grupo 1 se reportó únicamente elevación de la TGO, TGP Y DHL. A las 24 y 48 horas, tres casos presentaron hipoxemia leve y cuatro hipoxemia severa; a la microscopía de luz un paciente presentó infiltrado inflamatorio, en cuatro se reportó infiltrado inflamatorio con aumento de la granulación citoplasmática y en cinco se presentó datos de esteatosis grasa; en el grupo 2 se reportó únicamente discreta elevación de la TGP y solamente dos pacientes con datos de hipoxemia leve, histológicamente dos pacientes presentaron infiltrado inflamatorio y ocho infiltrado inflamatorio con aumento de la granulación citoplasmática; en el grupo 3 se reportó únicamente elevación de DHL a las 24 y 48 hrs, a la microscopía de luz se observó infiltrado inflamatorio en 6 pacientes y en 2 pacientes infiltrado inflamatorio, con aumento de la granulación citoplasmática.

De acuerdo a los resultados obtenidos concluimos que el procedimiento anestésico que condiciona mayor alteración a nivel bioquímico e histológico correspondió al grupo 1, sin embargo resaltamos la importancia de continuar el seguimiento del estudio realizado, así como el incremento en cuanto al tamaño de la muestra.

## SUMMARY

In many studies, they have reported hepatic malfunction following by the application of any anaesthetic process. All of these, one of the most important is causing by halothane; however many studies have made emphasis in some conditioning of hypoxic. It occurs during transoperative time and its repercussion on external level mainly in hepatocytes.

In this study was analyzed 30 patients 29 females (96.6%) and 1 male (3.3%) with age rank from 25 to 65 years the average is 39.9 years, those were divided in three groups; Group 1 extradural blocked, group 2 inhalatory general anaesthesia with halothane, group 3 inhalatory general anaesthesia with enflurane.

In the group 1 was reported rising level of T60, TGP and DHL by 24 and 48 hours, three cases were reported with light hypoxemia and four cases with hard hypoxemia on light microscopy a patient presented inflammatory infiltration with rising level of granulation cytoplasmatic and five patients were found data of fat, in the group 2 was reported a discreet rising level of TGP and only two patients were presented with discreet level of hypoxia.

Histology two patients presented inflammatory infiltration and eight with inflammatory infiltration. They were found with a rising level of cytoplasmatic granulation. In the group 3 was reported rising level of DHL on 24 and 48 hours, on light of microscopy was observed inflammatory infiltration in six patients and two patients were found inflammatory infiltration with rising level of cytoplasmatic granulation.

In addition of the result we concluded anaesthetic procedure that it is a conditional of biochemical and histology level was found in group 1, however we emphasize the importance of keep on following up study, as well as increasing size of the sample.

## ANTECEDENTES

La frecuencia y posible patogénesis de la hipoxemia durante la anestesia fue descrita años atrás, sin embargo, esta hipoxemia se demostró en forma indirecta utilizando métodos no invasivos sin especificar la causa exacta condicionante de la misma (1).

El halotano fué inducido a la práctica clínica desde 1956, y fué aceptado inmediatamente como un gran avance en la práctica anestésica (2).

Posteriormente en 1958 se reportó la presencia de necrosis hepática postoperatoria posterior al uso del halotano (2).

Para 1963 5 años después de su introducción a nivel internacional se habían reportado ya 350 casos de hepatitis por halotano (2).

Moller y Jahennissen (3) demostraron un estudio de 206 pacientes una incidencia de (53%) de hipoxia moderada y 20% de hipoxia severa atribuidos a cualquier tipo de anestésicos (1).

Estableciendo las principales causas de hipoxemia como sigue: Hipoventilación espontánea en un 63%, hipoventilación por ventilación controlada en un 14%, obstrucción de vías aéreas en 14%, y otras causas 7% (1).

Por otra parte, la introducción del enflurano e isofurano declinaron el uso del halotano y su potencial hepatotoxicidad, a través de un menor daño en el metabolismo de los mismos, sin embargo el enflurano se ha asociado en Estados Unidos como causa de daño hepático, lo cual hasta el momento ha sido demostrado con el isofurano sin embargo esta causa de daño

hepático se ha asociado cuando ha habido un antecedente de exposición previa con halotano (3, 4, 5, 6, 7).

Diversos estudios han demostrado que el grado de oxemia tisular a nivel del hepatocito puede medirse independientemente de los volúmenes sanguíneos hepáticos, ya través de un examen citológico se ha demostrado que existe una relación directamente proporcional entre el grado de oxigenación tisular a nivel del hepatocito y la severidad de las lesiones histológicas (1, 3, 8, 9, 10).

Actualmente existen evidencias que implican un balance entre el aporte y la demanda de oxígeno para desarrollar falla hepática inducida por halotano. La necrosis hepatocelular puede resultar de una disminución en la demanda de oxígeno secundaria a una reducción de la perfusión hepática (9, 11, 12).

## INTRODUCCION

Se ha observado en forma retrospectiva en estudios y procedimientos quirúrgicos un elevado número de casos de disfunción hepática seguida a la administración de anestesia general dentro de los cuáles un importante número corresponde a la administración de halotano y en menor número, por otros anestésicos volátiles. (1, 2)

La frecuencia y posibles patogénesis de la hipoxemia durante el procedimiento anestésico fueron descritas años atrás. Actualmente se realizan estudios con métodos no invasivos como la utilización del pulsímetro para determinar el grado de oxemia sanguínea, determinándose la saturación de oxígeno de acuerdo a la siguiente clasificación: Hipoxia leve con un PO<sub>2</sub> de 86-90%, hipoxia moderada con un PO<sub>2</sub> de 81-85%, hipoxia severa con un PO<sub>2</sub> menor a 81% (12).

De igual forma se han asociado que los estados de hipoxemia en procedimientos anestésicos con con halotano en asociación con barbitúricos condicionan alto daño tisular hepático. (2, 8, 9).

Por otra parte el halotano disminuye el flujo sanguíneo hepático y la demanda de oxígeno en mucho mayor grado que el isoflurano. Existen datos superficiales en la literatura sobre la hipótesis de que diferentes anestésicos pueden alterar através de diferentes vías la circulación hepática causada durante el procedimiento anestésico. (1, 9, 10, 11).

Alrededor de un 20% de pacientes presentan reacciones de hepatotoxicidad por uso de halotano, una muy rara complicación y con mas severas consecuencias; es la hepatitis por halotano.

(2, 9, 10, 11)

Los agentes anestésicos específicamente los volátiles han demostrado diferentes aspectos sobre la reciprocidad de este flujo demostrando que el halotano induce anomalías ultraestructurales en forma temprana a su administración, mientras que el isoflurano bajo las mismas condiciones no las presenta. (2, 8, 9, 11).

Se ha demostrado que la reproducción en el metabolismo del halotano ocurre en pacientes con exposición previa; en procedimientos anestésicos y aún en condiciones de normoxemia.

(9, 11, 13, 14)

El isoflurano tiende a preservar la autorregulación, así como el flujo de la arteria hepática, mientras que el halotano disminuye el flujo sanguíneo y la autoregulación; ambos agentes, han demostrado producir una reducción del flujo venoso portal. La duración del procedimiento anestésico contribuye a la toxicidad. (2, 8, 9, 15, 16).

Los efectos directos de las drogas o sus metabolitos se cree son los responsables directos en la asociación hepatitis-halotano, además de la reacción inmunológica seguida de exposiciones repetidas al halotano, estos pueden ser responsables del daño hepático, particularmente en sujetos en quienes puede ocurrir falla hepática fulminante. (3, 17, 18).

En la asociación hepatitis por halotano se han presentado uno de dos síndromes clínicos, los cuáles ocurren más comúnmente en los adultos, cada uno de ellos puede presentarse posterior a un evento anestésico por cirugía, el primer síndrome se caracteriza por un incremento moderado en las concentraciones de transaminasas y en algunas ocasiones con ictericia transitoria con baja mortalidad, el segundo síndrome es poco común se ha estimado una incidencia de 1:35 mil procedimientos anestésicos y se ha asociado a exposiciones repetidas de

las drogas en intervalos cortos de tiempo, llegando a desarrollar en estos casos falla hepática fulminante con alta mortalidad. (2, 3).

Por otra parte se ha demostrado que en numerosos casos existe asociación entre hepatitis fulminantes e isoflurano sin embargo se ha reportado una incidencia de 1 por cada 350 mil procedimientos.

Dos tipos de reacciones de hepatotoxicidad pueden resultar del uso del halotano en procedimientos anestésicos. (8)

Un metabolito en particular el ácido clorhídrico producto de la oxidación hepática, el cual puede encontrarse en forma libre o unido a otras proteínas formando un hapteno el cual condiciona la formación de un complejo inmune, este complejo en raras ocasiones puede inducir una respuesta inmunológica, resultando la producción de anticuerpos, célula T o ambos los cuales reconocen a este hapteno, cuando surge una segunda exposición el sistema inmune contra el hígado del paciente dando una forma de hepatitis autoinmune, aunque la naturaleza exacta de este inmunógeno aún es desconocida. (3, 8, 19)

Se han realizado estudios para analizar el grado de hipoxemia con dos equipos, uno con anestésia regional y otro con anestésia general sin tomar en cuenta el tipo de cirugía, condición física del paciente, observando diferentes hipoxias en las cuétes hasta en un 55% de los casos, los episodios de hipoxia pasaron desapercibidos para el anestesiólogo. (1, 20, 21)

Moller realizó estudios comparativos en los cuales se ha observado que el halotano puede propiciar alteraciones al nivel de la membrana nuclear así como dilatación del retículo endoplasmico liso con algunas pequeñas diferencias significativas entre los grupos estudiados,

este estudio demostro que el halotano induce anomalidades ultraestructurales en forma temprana a su administración. (1 , 2)

El hígado representa uno de los principales sitios de metabolismo de las drogas por lo que en presencia de disfunciones hepáticas pueden observarse alteraciones en la clarificación de las mismas prolongando su vida media produciendo metabolitos tóxicos que incrementa su efecto ó aumentan su toxicidad. (13, 22)

Después de una exposición única por halotano y enflurano se ha demostrado un incremento en la actividad de las transaminasas a la hora y a las 3 horas de la exposición un segundo incremento ocurre en algunos pacientes después de 24 horas a la exposición por halotano por lo que este incremento tardío sugiere que puede haber dos mecanismos de daño hepático, uno de ellos causado por la producción de metabolitos por los anestésicos, el otro causado por las condiciones de hipoperfusión hepática causada por el mismo agente, se ha demostrado un incremento significativo en la actividad plasmática de las transaminasas en pacientes sometidos aun procedimiento anestésico por halotano en forma prolongada, no así con el Isoflurano. (11, 18, 23)

Algunos de los posibles factores de riesgo para desarrollar hepatitis por halotano se han formulado sobre las bases de casos reportados: Exposiciones múltiples, pacientes jóvenes, obesidad, sexo femenino, pacientes seniles, predisposición genética e inducción enzimática. (2, 3, 24)

Otros factores sugieren que el tipo de cirugía y la presencia de daño hepático preexistentes pueden de alguna forma influir en el desarrollo de necrosis hepática después de una anestesia

halotano, sin embargo no existe correlación entre hepatotoxicidad, duración alio ó severidad de la cirugía (incluyendo procedimientos hepato biliares) que haya sido demostrado en pacientes. (2, 3)

Por otra parte desde el punto de vista histopatológico se ha observado a la microscopía de luz que los cambios más notables en cuanto a las características histológicas de la hepatitis por halotano corresponden a necrosis centrolobular con presencia de degeneración del hepatocito infiltrado inflamatorio, colapso y fibrosis del estroma, algunas ocasiones presencia de infiltrado graso (ESTEATOSIS). La mayoría de estos cambios ocurren en la hepatitis viral por lo que a la microscopía de luz es difícil, establecer diferencias entre estas dos condiciones. (1,10).

Klion, Schaffer y Popper a la microscopía electrónica descubrieron anomalías en la membrana mitocondrial, como la característica más importante observada en casos de hepatitis por halotano. Más recientemente Goldfarb y cols, usaron el microscopio electrónico para demostrar en biopsias hepáticas tomadas durante el procedimiento anestésico con halotano, isofurano y droperidol, observando que no había alteraciones mitocondriales, pero si descubrieron en forma significativa un aumento en los lisosomas de los hepatocitos en pacientes que recibieron isofurano y droperidol por lo que se puede afirmar que el halotano puede inducir cambios ultraestructurales en forma temprana a su administración, en comparación con otros anestésicos volátiles bajo las mismas condiciones. (2, 24)

En el hombre el total de flujo sanguíneo hepático se deriva a través de dos vías, de la arteria hepática que suministra un 33% del flujo y de la vena porta que suministra un 50%, normalmente existe reciprocidad en cuanto al aporte de oxígeno entre la arteria hepática y la vena porta para aumentar el total del aporte sanguíneo al hígado en forma constante. Los agentes anestésicos específicamente los volátiles, han demostrado diferentes efectos sobre la

reciprocidad de este flujo demostrando que el halotano disminuye ambos aportes sanguíneos, aunque la reducción del flujo sanguíneo arterial es inconstante producida por el halotano, ya que puede depender de igual forma del gasto cardíaco o de las condiciones de oxemia del paciente.  
(2, 3, 6)

El halotano produce de acuerdo al tiempo de concentración disminución en la síntesis de proteínas hepáticas. La síntesis es un indicador común de daño toxicológico, las exposiciones cortas con concentraciones menores de halotano de 4-6 hrs con halotano al 2.0% no han presentado inhibición en cuanto a la síntesis de proteínas mientras que otros estudios han demostrado que con concentraciones altas de halotano de 4.0% causan inhibición significativa.  
(11, 15, 26)

El enflurano el isoflurano y el sevoflurano disminuyen en menor cantidad la síntesis de proteínas a iguales concentraciones que el halotano. (11,15,26)

Por último debe tomarse en cuenta todas las vías por las cuales puede inducirse daño hepático en diferentes grados, cuando se va a valorar el procedimiento anestésico a elegir.

## JUSTIFICACION

De acuerdo a reportes de la literatura se ha establecido que hasta un 20% de los pacientes presentan reacciones de hepatotoxicidad por uso de agentes anestésicos volátiles así como reportes recientes especifican que hasta un 55% de los pacientes cursan con hipoxemia no advertida por el anestesiólogo en procedimientos bajo ventilación espontánea capaces de producir sus cambios importantes y tempranos en la ultraestructura hepatoestelar, conocer los principales agentes así como los principales factores de riesgo, ayuda a prever el riesgo del uso de anestésicos volátiles; y/o establecer las indicaciones y contraindicaciones precisas sobre el uso de procedimientos anestésicos regionales.

## OBJETIVOS

- 1.- Determinar el grado de hepatotoxicidad durante los actos quirúrgicos con anestesia general o regional.
- 2.- Establecer grados de lesión hepática y enunciar una clasificación para nuestro medio.
- 3.- Correlacionar la clasificación con la repercusión bioquímica y/o clínica.
- 4.- Asociación de los agentes anestésicos utilizados con el grado de lesión observado.
- 5.- Valorar la inocuidad de la anestesia regional en la ultraestructura hepática.

## MATERIAL Y METODO

1.- Universo de trabajo.- Se incluyo en el presente estudio a todos los pacientes mayores de 16 años sometidos a cirugía abdominal alta, en el periodo de tiempo comprendido de febrero de 1994 a julio de 1994 y que cumplieran con los criterios de inclusión enmarcados en el protocolo.

2.- Descripción del método.- A todo paciente sometido a cirugía abdominal alta y en quien previamente se habían descartado antecedentes de hepatopatía previa tanto por clínica como por laboratorio con evaluación de pruebas de funcionamiento hepático previas, se les tomo biopsia hepática de iniciado el procedimiento anestésico, una vez corroborado en forma microscópica que presentaban un hígado de características normales, de igual forma se les realizó toma de gases arteriales al momento de la toma de la biopsia siguiendo su evaluación clínica y por laboratorio con tomas de pruebas de funcionamiento hepático a las 24 y 48 hrs del posoperatorio.

3.- Criterios de inclusión.- Pacientes de 16 años en adelante, pacientes que cuenten con pruebas de funcionamiento hepático previas al acto qx valoradas como normales, paciente con riesgo quirúrgico ASA menor dx III B y pacientes sin antecedentes de hepatopatías previas.

4.- Criterios de eliminación.- Pacientes que no reúnan los criterios de inclusión, pacientes con antecedentes de evento quirúrgico con anestesia general inhalatoria menor a 3 meses. Hallazgos de hepatopatía macroscópica transoperatoria hallazgos de hepatopatía crónica confirmadas por las biopsias, pacientes en quienes no se pueda llevar el seguimiento adecuado del estudio o en quienes no se realice alguna de las tomas estipuladas.

5.- Recursos humanos.- Disponibilidad del personal medico de la coordinación de cirugía general, servicio de anestesiología, servicio de patología y personal de laboratorios con los cuales se conto durante casi todo el estudio.

## METODO

Se realizó un estudio, prospectivo, clínico, transversal comparativo básico, en el Hospital General Dr. Gonzalo Castañeda ISSSTE, de febrero de 1994 a julio de 1994.

Se estudiaron un total de 30 pacientes los cuales se formaron en tres grupos de acuerdo al procedimiento anestésico que recibieron durante el acto qx, quedando de la siguiente manera 10 pacientes (33.3%) con bloqueo peridural 10 pacientes (33.3%) con AGH con halotano, y 10 pacientes (33.3%) con AGH con eturano. El total de mujeres fue de 29 (96.6%) y 1 hombre (3.3%) a todos los pacientes se les tomó biopsia hepática en oña o con pinzas de biopsia hepática obteniéndose fragmentos, de tejido de aproximadamente .5cm la cual fue fijada en formaldehído al 2%, a la hora de iniciado el procedimiento anestésico, de igual forma se tomó al mismo tiempo muestra de gases arteriales a todos los pacientes se les tomó pruebas de funcionamiento hepático completas a las 24 y 48 hrs. del posoperatorio los cuales fueron recolectados y evaluados de acuerdo a la evolución clínica de los pacientes.

## RESULTADOS

Se estudiaron un total de 30 pacientes, 29 mujeres (96.6%) y 1 hombre (3.3%) grafica 1, el rango de edad fue de 25-65 años con un promedio de 39.9 años, los cuales fueron divididos en 3 grupos de acuerdo al procedimiento anestésico utilizado durante su cirugía quedando de la siguiente manera: Grupo I, bloqueo peridural más sedación con 10 pacientes (33.3%). Grupo II, anestesia general inhalatoria con halotano 10 pacientes (33.3%). Grupo III, anestesia general inhalatoria con enfurano 10 pacientes (33.3%) , grafica dos. Dentro del grupo I los 10 pacientes correspondieron al sexo femenino con un rango de edad de 25-65 años, con promedio de edad de 37.2 años, en 4 pacientes (40%) se observo antecedentes positivos a la instalación de anestesia general inhalatoria, mientras que 6 (60%) presentaron antecedentes positivos a la aplicación de bloqueo peridural. Grafica tres. Todos los pacientes contaron con HIV y Ag sup HB; en cuanto al analisis de sus pruebas de funcionamiento hepático se observo que este grupo no presento elevación significativa en cuanto a la determinación de billirubinas totales a las 24 y 48 hrs graficas cuatro, cinco, seis. En cuanto a la determinación de la transaminasa glutamico oxaloacetica (TGO), se observo un incremento importante a las 24 hrs el cual disminuyo a las 48 hrs , grafica ocho. La deshidrogenasa lactica (DHL) presento incremento a las 24 y 48 hrs, grafica nueve. La fosfatasa alcalina (FA) no registro incremento en ninguna de las dos tomas con respecto a la inicial; este grupo presento en cuanto a la determinación de gases arteriales 3 pacientes (30%) con hipoxia leve y 4 pacientes (40%) con hipoxia severa. Cuadro I. Los resultados obtenidos a la microscopia de luz fueron: 1 paciente (10%) con presencia de infiltrado inflamatorio, 4 (40%) con infiltrado inflamatorio más aumento de la granulacion eosinofilica y 5 (50%), con presencia de lo anterior más esteatosis grasa cuadro II graficas 13,14,15.

El grupo II es integro con 9 mujeres (90%) y 1 hombre (10%), con un rango de edad de 30-45 años y promedio de 39.1 años, en 4 pacientes (40%) se registro antecedente positivo a la

Instalación de anestesia general Inhalatoria, en tanto que 8 (80%) lo presentaron a la instalación de bloqueo peridural. Grafica tres. Todos los pacientes presentaron HIV y Ag sup HB. Negativos, el análisis de sus pruebas de funcionamiento hepático en este grupo no registro alteración alguna en cuanto a sus bilirrubinas totales en comparación con la inicial. Graficas cuatro, cinco y seis. La determinación de TGO tampoco registro cambios con respecto a la de inicio en ninguna de las dos tomas. Grafica siete. La TGP registro discreto aumento a las 24 hrs el cual disminuyo a las 48 hrs. Grafica ocho. La DHL no presento variaciones importantes con las de inicio. Grafica nueve. En lo referente a la FA esta permanecio sin cambios. Grafica diez. En este grupo se observo que solamente 2 pacientes (20%) cursaron con datos de hipoxemia leve. Cuadro I. Por otra parte la microscopia de luz revelo que 2 pacientes (20%) presentaron datos de infiltrado inflamatorio, en tanto que en 8 (80%) se presento infiltrado inflamatorio más aumento de la granulación citoplasmatica no se observo en ningun caso presencia de esteatosis grasa. Cuadro II, graficas 13,14,15.

El grupo III se integro en su totalidad con mujeres 100% con rango de edad de 30-64 años y promedio de 40.7 años. 4 pacientes (40%) presentaron antecedentes positivos a la instalación de agentes anestésicos, mientras que 8(80%) tenian antecedente positivo a la instalación de bloqueo peridural. El análisis de sus pruebas de funcionamiento hepático revelo que sus bilirrubinas totales en promedio no sufrieron alteraciones con respecto a las de inicio. Grafica cuatro. La TGO y TGP no presentaron modificaciones con respecto a sus cifras iniciales.

Graficas siete y ocho respectivamente. La DHL presento discreta elevación con respecto a la de inicio a las 24 hrs con persistencia de este incremento a las 48 hrs. Grafica diez. En cuanto a la determinación de gases arteriales en este grupo no se observo ningun caso de hipoxemia. Cuadro I. A la microscopia de luz se observo presencia de infiltrado inflamatorio en 6 pacientes (60%) y unicamente dos (20%) presentaron infiltrado inflamatorio con aumento de la

granulación citoplasmática ninguno de los 30 pacientes presentó variación alguna con respecto a la determinación de proteínas totales y tiempos de coagulación.

## DISCUSION

El grado de oxemia tisular a nivel del hepatocito puede medirse independientemente de los volúmenes sanguíneos hepáticos a través de un examen citológico se ha demostrado que existe una relación directamente proporcional entre el grado de oxigenación tisular a nivel del hepatocito y la severidad de las lesiones histológicas (1,3,8,9).

Los efectos de una isquemia temporal han llamado mucho la atención sobre la función del hígado, incluyendo los fenómenos de reperfusión, sobre las diferentes funciones de la célula hepática existen datos que sugieren los cambios de isquemia/reperfusión como factores que pueden inducir disturbios importantes a nivel de la microcirculación (6).

Por otra parte se ha comprobado que existen diferentes anestésicos que pueden proteger o condicionar este tipo de cambios (8).

Existen datos suficientes en la literatura sobre la hipótesis de que diferentes vías pueden ser afectas por diferentes tipos de anestésicos, la circulación hepática y por lo tanto el aporte y la demanda de oxígeno creando episodios de isquemia hepática, lo suficientemente importantes como para condicionar cambios a nivel de la estructura histológica del hepatocito (2,3,8).

En este estudio se trató de comprobar a través del estudio de tres tipos de procedimientos anestésicos el grado de hipoxemia y/o daño directo y su repercusión clínica, estructural y bioquímica sobre la célula hepática, por lo que se analizaron un total de 30 pacientes los cuales fueron divididos en tres grupos en forma aleatoria de acuerdo al tipo de procedimiento

anestésico utilizado durante su evento quirúrgico, con 10 pacientes por grupo respectivamente el promedio de edad para cada grupo fue similar con un promedio total de 39.1 años. Grafica 16.

Ray (2) hace mención en cuanto a los factores de predisposición a desarrollar falla hepática seguida a un evento anestésico siendo uno de estos los adultos jóvenes o personas de edad media así como una relación de 2:1 en mujeres y hombres la distribución por sexo en nuestro grupo de estudio correspondió a 29 mujeres (96.6%) y un hombre (3.5%); con lo anterior se deduce que además se trabajo con una población con mayor riesgo de presentar daño hepático sin embargo en nuestro estudio los resultados obtenidos no fueron lo suficientemente significativos para afirmar esta condición. Por otra parte dentro de los diagnósticos de ingreso se encontro que 26 pacientes (86.6%) presentaron cuadro de colecistitis crónica, mientras que únicamente 3 (10%) presentaron colecistitis aguda y un paciente correspondio a otro diagnóstico lo cual corresponde con lo señalado en otros estudios donde no se ha asociado el tipo de diagnóstico de base de los pacientes así como el tipo de procedimientos quirúrgico realizado para determinar el grado de daño hepático.

Ray y Drummond (2) reportaron que hasta en un 67% se ha asociado la presencia de disfunciones hepáticas incluida falla hepática fulminante en pacientes con antecedentes de haber tenido exposición previa a algun tipo de agente anestésico volátil en especial al halotano, en nuestro estudio solamente 12 pacientes (40%) tenían antecedentes de haber recibido previamente algun procedimiento anestésico con agentes volátiles y de estos solamente 7 (23%) fueron manejados durante el estudio con anestesia general inhalatoria sin observarse alteración alguna.

Se han reportado estudios donde se ha observado un incremento importante en la actividad de las pruebas de funcionamiento hepático en especial de las transaminasas a la hora y alas 24 hrs seguidas a la exposición al halotano (11,18,23).

Por lo que en nuestro estudio se elaboro un registro de valoración de sus pruebas de funcionamiento hepático completas de inicio a las 24 y 48 hrs respectivamente, encontrandose que el grupo I correspondiente a bloqueo peridural mas sedación no registro alteración alguna con respecto a las bilirrubinas totales, sin embargo se observo un aumento significativo en cuanto a la determinación de TGO, TGP y DHL, no así en cuanto a la determinación de la FA, en lo que respecta al grupo II que correspondio a los pacientes manejados con AGH con halotano, las bilirrubinas totales no mostraron alteración significativa y solamente se reporto discreto aumento de la TGP, la DHL y la FA no presentaron cambios de importancia con respecto a sus cifras iniciales, en el grupo III que fue el manejado con AGH enfurano, los valores registrados no mostraron elevaciones de importancia unicamente la DHL registro aumento a las 24 y 48 hrs con respecto a sus cifras de normalidad, por lo que este rubro solo pudo ser demostrado en forma parcial de acuerdo a lo reportado por la literatura.

Estudios recientes han demostrado que los estados de hipoxia asociados al uso de agentes anestésicos volátiles puede condicionar daño tisular importante (2,8,9).

Otro de los parámetros analizados en nuestro estudio fue el valorar el grado de oxemia al momento de la toma de la biopsia observandose que el grupo I presento tres casos (30%) con hipoxemia leve y 4 (40%) con hipoxemia severa, el grupo II presento unicamente dos casos (20%) con hipoxemia leve y el grupo III que no registro ningun caso de hipoxemia, estos resultados concuerdan con lo reportado en otros estudios donde se ha observado que llegan a presentarse datos de hipoxemia por ventilación espontanea durante el transoperatorio hasta en un 63% de los casos. (4).

Desde el punto de vista histopatológico a la microscopia de luz se han observado datos de alteraciones estructurales por uso de agentes anestésicos volátiles que van desde las presencia

de infiltrado inflamatorio hasta la presencia en algunas ocasiones de infiltrado graso que sin embargo pueden ser inespecíficos (1,10).

Nuestros resultados a la microscopía de luz reportaron que en el grupo I, un paciente (10%) presento datos de infiltrado inflamatorio, en cuatro (40%) se observo infiltrado inflamatorio con aumento de granulación citoplasmática, en cinco (50%) presencia de esteatosis grasa. En el grupo II se presentaron dos casos (20%) con infiltrado inflamatorio y ocho (80%) con presencia de infiltrado inflamatorio con aumento de la granulación citoplasmática. En el grupo III se reportaron dos casos (20%) como normales y 6 (60%) con presencia de infiltrado inflamatorio, dos casos (20%) con presencia de infiltrado inflamatorio con aumento de la granulación citoplasmática.

En base a estos datos se intento elaborar un tipo de clasificación histológica que comprendiera de menor a mayor grado de degeneración celular o por cambios en la estructura de la misma.

En forma general se obtuvo que los cambios más importantes a nivel bioquímico así como los principales casos de hipoxia y los datos de mayor alteración a nivel histológico se observaron en el grupo I, donde aparentemente la única condición para la aparición de estos hallazgos fue la hipoxemia sin embargo en este grupo se maneja en forma alterna la sedación sobre la cual no puede asegurarse o medirse en forma directa la relación de esta sobre la hipoxia. Por otra parte el tamaño de la muestra no es suficiente para sustentar que este tipo de procedimiento anestésico pueda en un momento o de manera significativa ser la causa directa de todos los cambios observados durante este estudio los cuales por otra parte no presentaron alteración alguna a nivel clínico y de evolución de los pacientes, sin embargo los resultados obtenidos pueden dar la pauta para continuar con el estudio aumentando el tamaño de la muestra para en un momento determinado darle la significancia estadística necesaria para

afirmar o negar los resultados obtenidos hasta el momento y que sin embargo deben poner en alerta para la adecuada valoración del procedimiento anestésico a elegir.

Cabe hacer el comentario que solamente en 10 pacientes se pudo realizar la observación bajo microscopía electrónica debido a dificultades técnicas para la completa realización de las mismas por lo que no se consideraron para su análisis en este estudio.

## CONCLUSIONES

- 1.- Con el bloqueo peridural resulta un mayor daño celular hepático del tipo isquémico.
- 2.- Que el diagnóstico de ingreso no condiciona mayor daño a nivel hepatocelular, sumado a los efectos que podrían surgir por el mismo procedimiento anestésico.
- 3.- El halotano no condiciona mayor alteración a nivel hepatocelular en comparación del enflurano y del bloqueo peridural.
- 4.- La determinación de las pruebas de funcionamiento hepático no son altamente sensibles de traducir daño hepatocelular en forma temprana.
- 5.- El uso del enflurano resulta ser el procedimiento anestésico menos agresivo o con menos probabilidades de producir daño hepatocelular.
- 6.- Resulta interesante y necesario el seguimiento y ampliación del estudio; ya que ha sido reportada la correlación entre bloqueo peridural y lesión isquémica del hígado.

### CUADRO I

Clasificación de la oxemia según saturación de O<sub>2</sub> en gases arteriales

| GRUPOS                               | Hipoxia leve<br>(85-90%) | Hipoxia moderada<br>(81-85%) | Hipoxia severa<br>(< 81%) |
|--------------------------------------|--------------------------|------------------------------|---------------------------|
| GRUPO I<br>(Bloqueo más<br>sedación) | 3                        | 0                            | 4                         |
| GRUPO II<br>(AGH Halotano)           | 2                        | 0                            | 0                         |
| GRUPO III<br>(AGH Enflurano)         | 0                        | 0                            | 0                         |

Reckendorfer H. Br J Anesth 1992; 69: 238-291.

CUADRO II

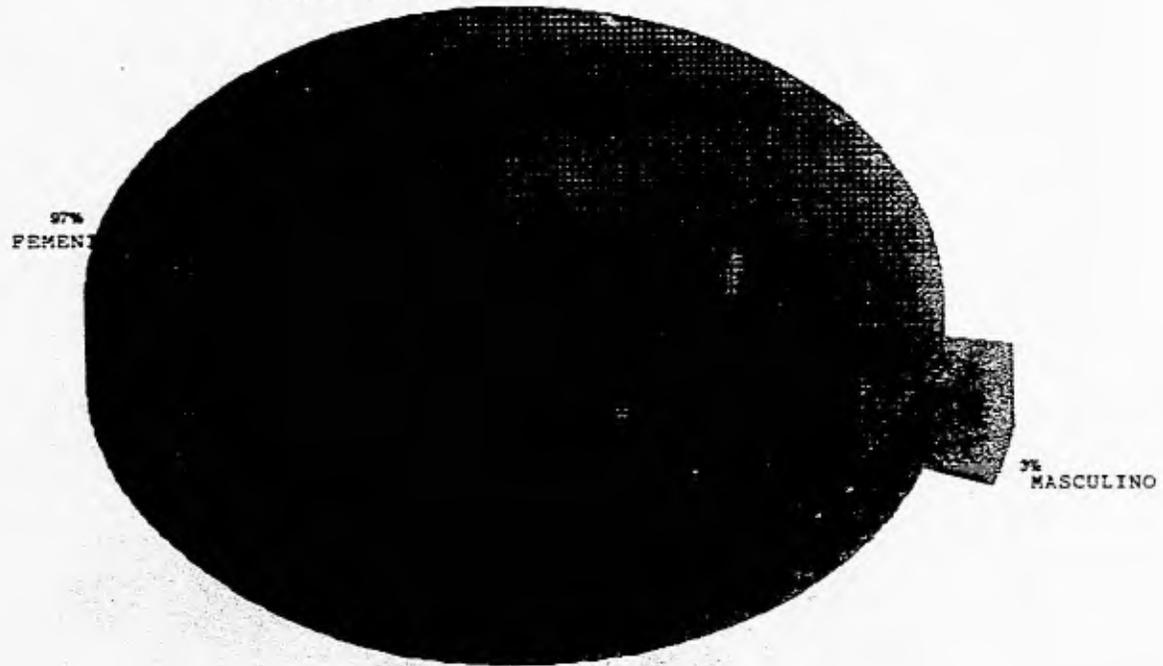
Clasificación microscópica de daño hepatocelular.

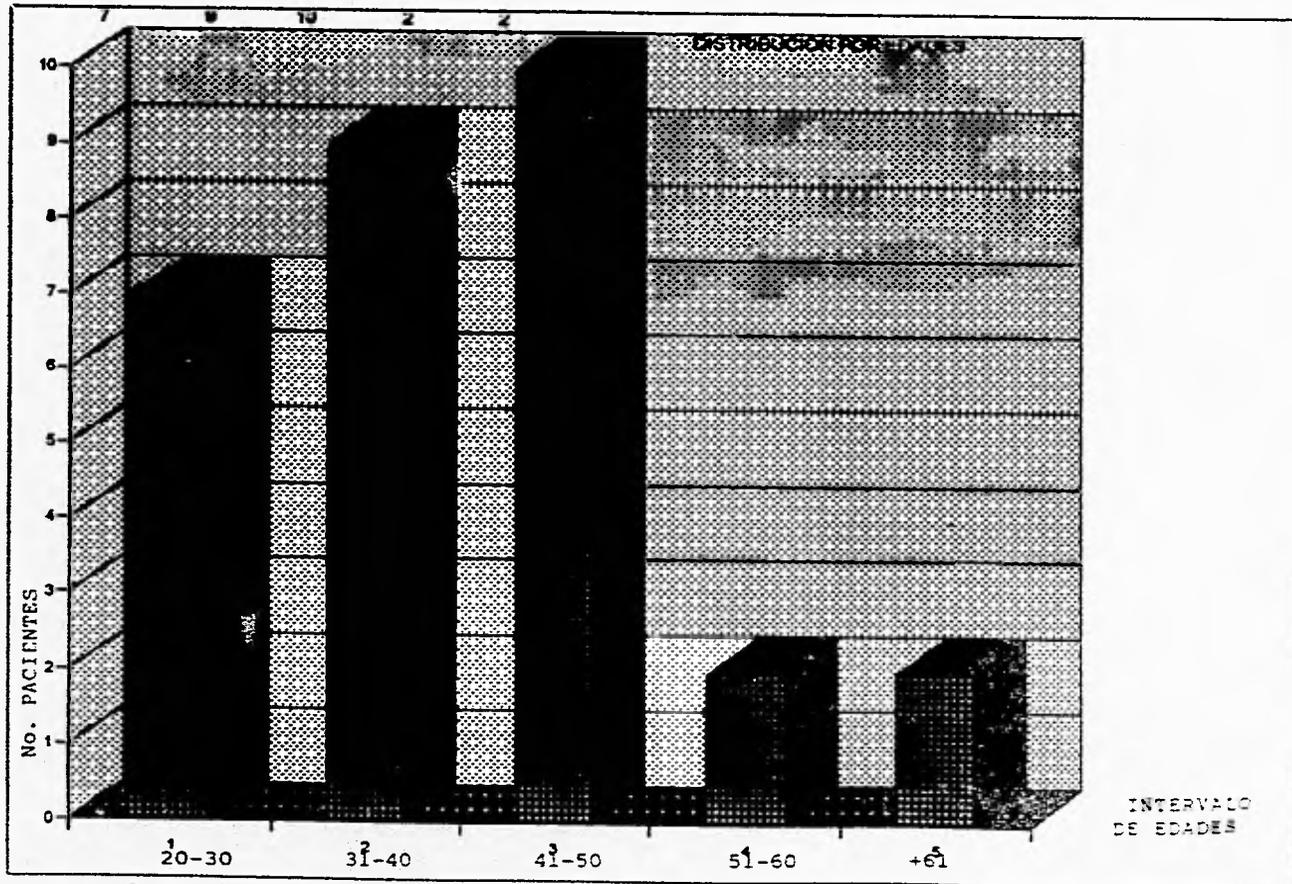
| GRUPOS                           | Normal | Infiltrado<br>Inflamatorio | Infiltrado/Inf ^<br>gran. ctóp. | Esteatosis<br>grasa | TOTAL |
|----------------------------------|--------|----------------------------|---------------------------------|---------------------|-------|
| GRUPO I<br>(BPD más<br>sedación) | 0      | 1                          | 4                               | 5                   | 10    |
| GRUPO II<br>(AGH Halotano)       | 0      | 2                          | 8                               | 0                   | 10    |
| GRUPO III<br>(AGH Enflurano)     | 2      | 6                          | 2                               | 0                   | 10    |
| TOTAL                            | 2      | 9                          | 14                              | 5                   | 30    |

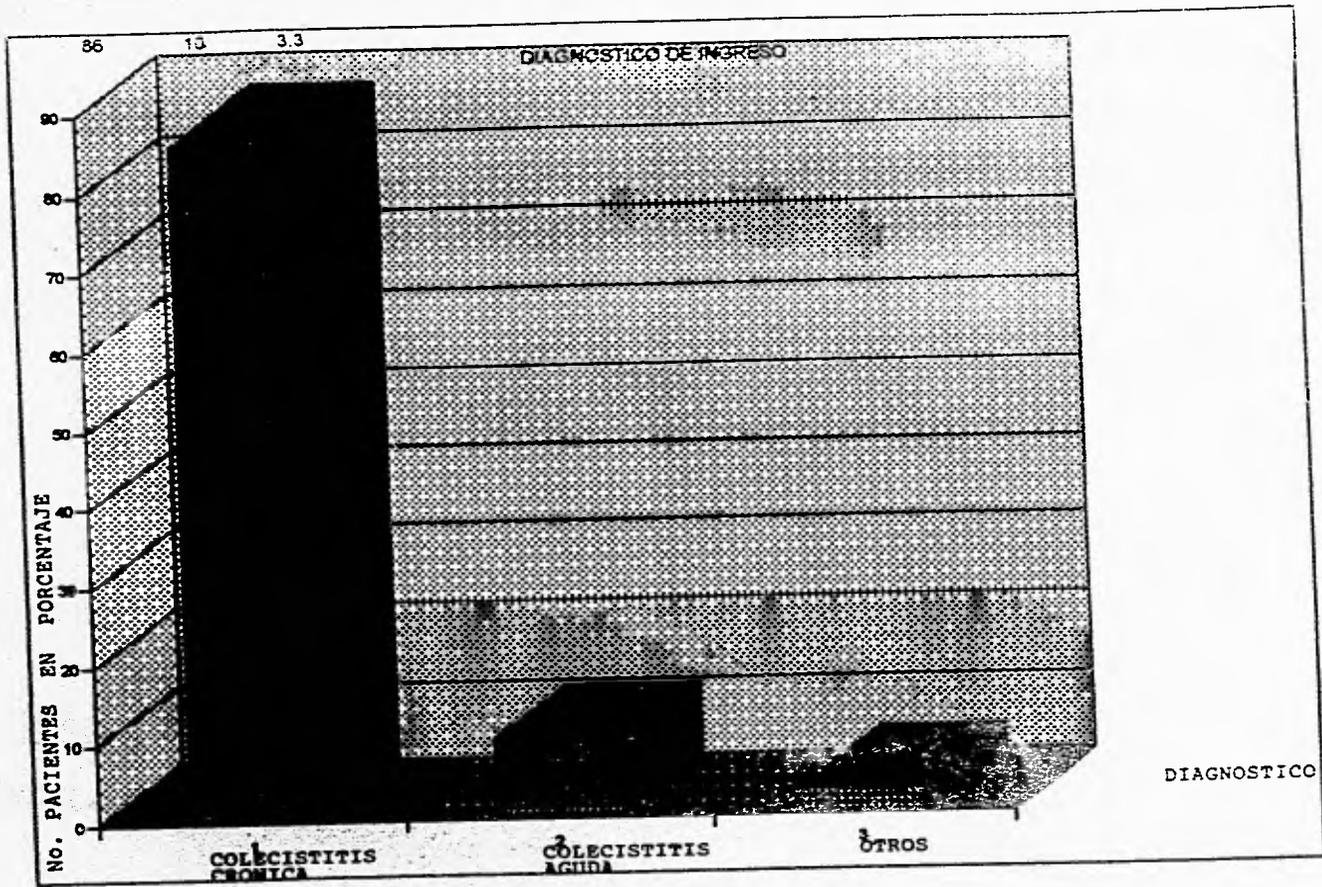
Moller J. Br J Anaesth 1991; 66: 437-444.  
Goldfarb G. Anaesth Analg 1989; 69: 491-495.

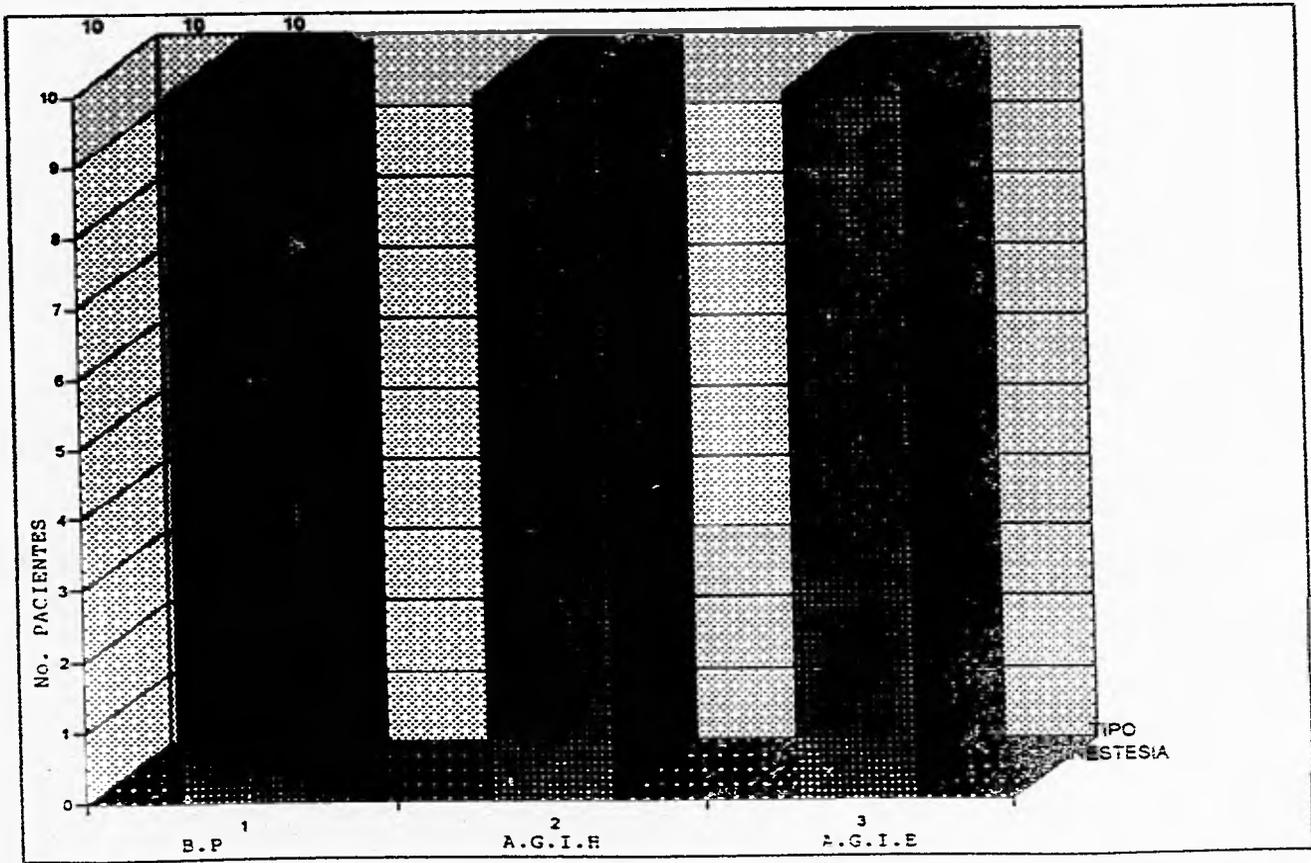
96.6 3.3

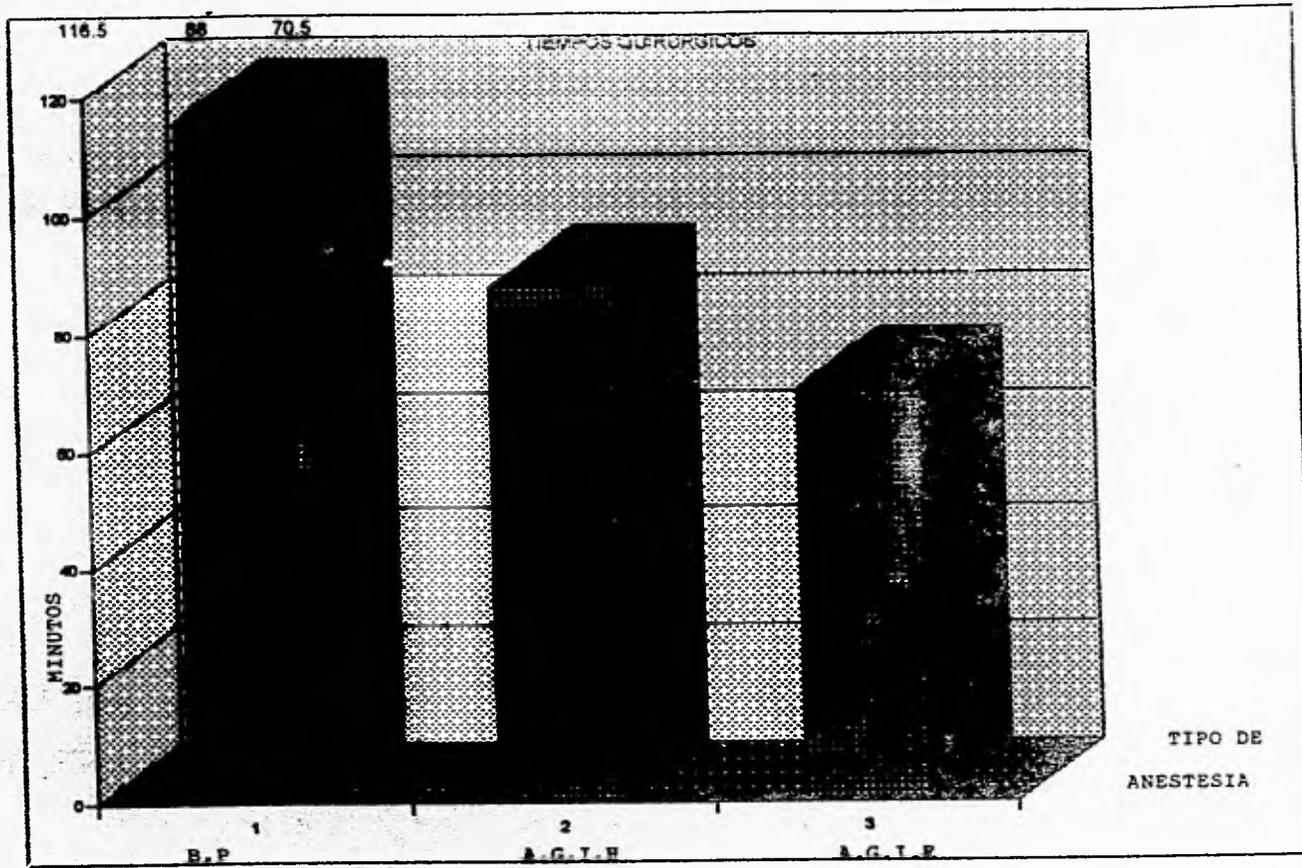
DISTRIBUCION POR SEXO

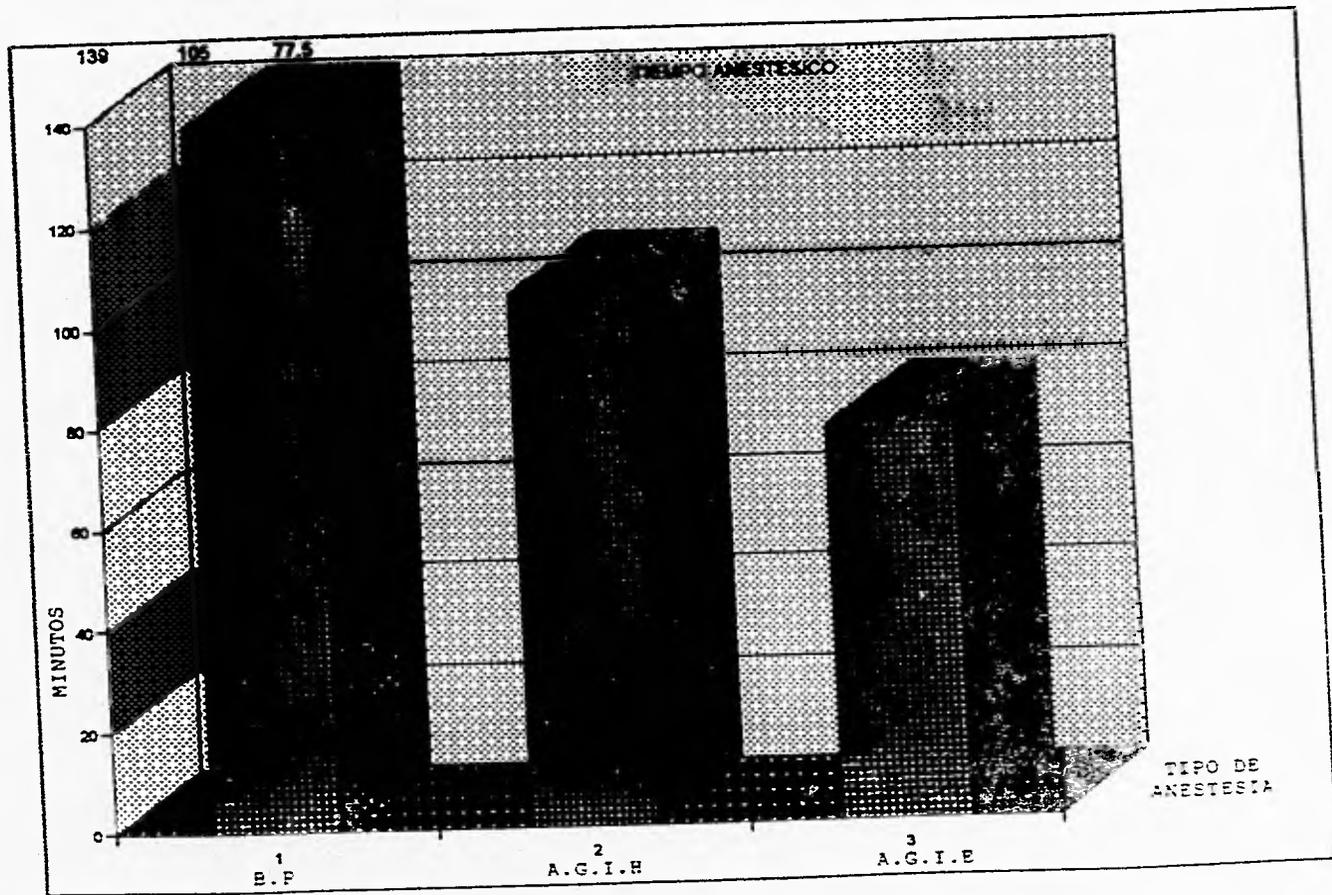


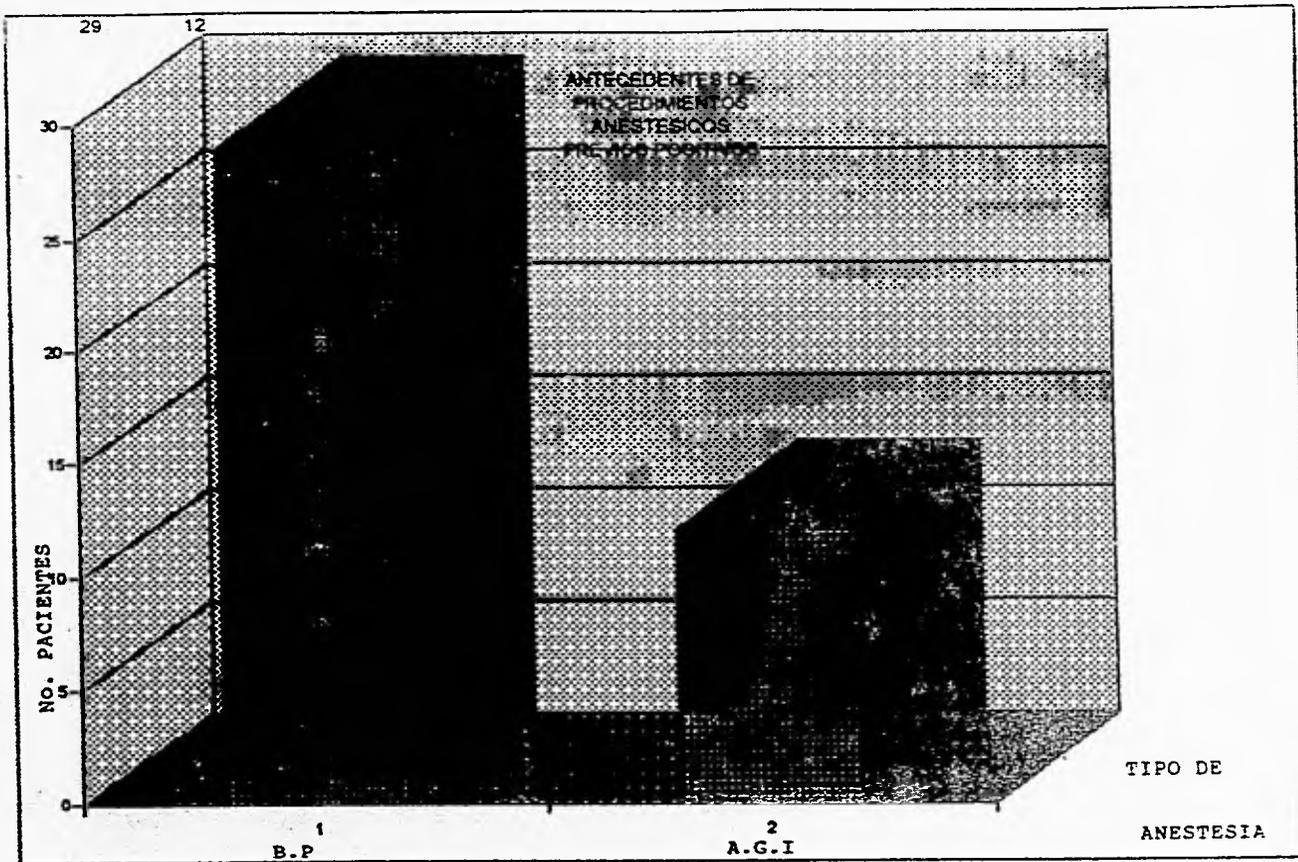


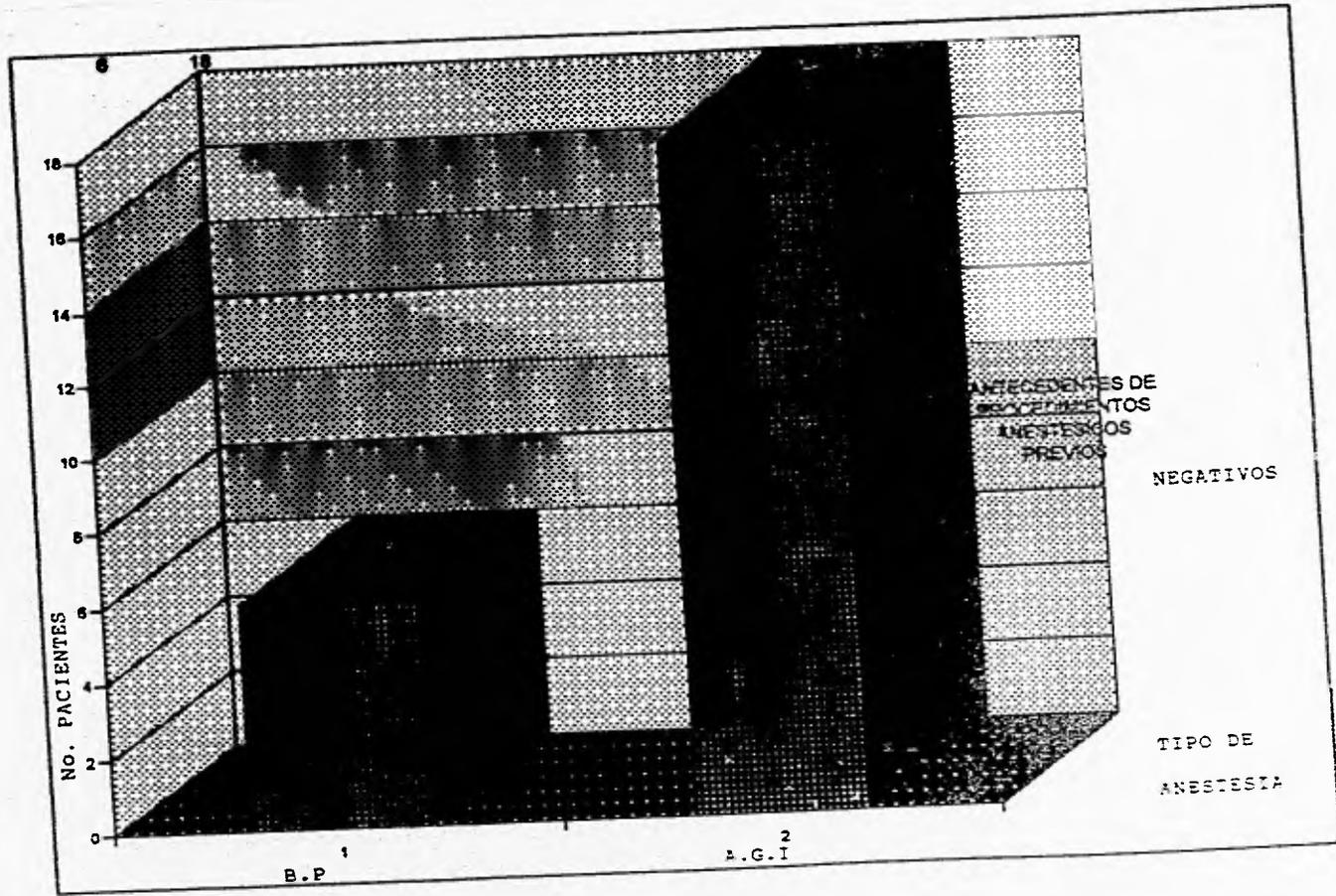


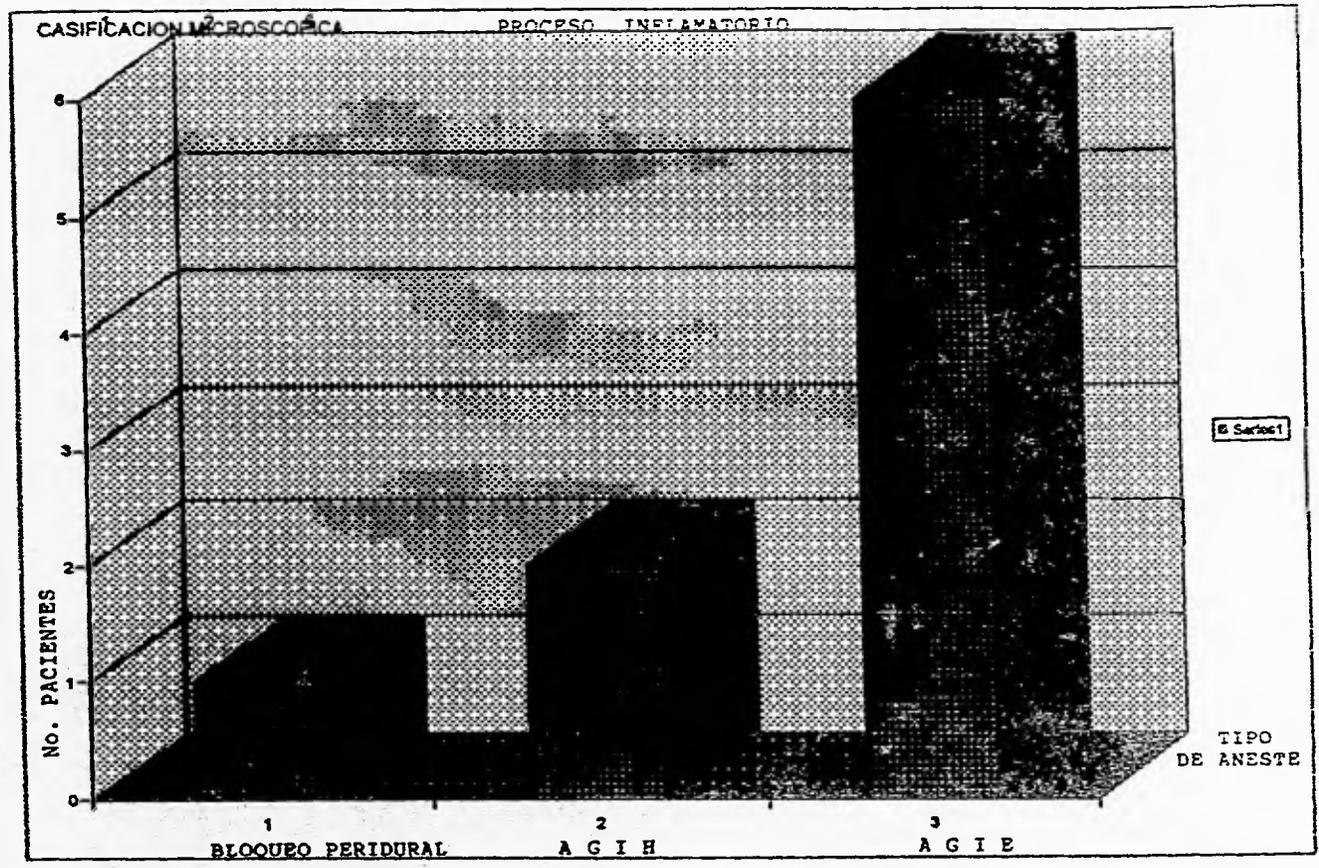




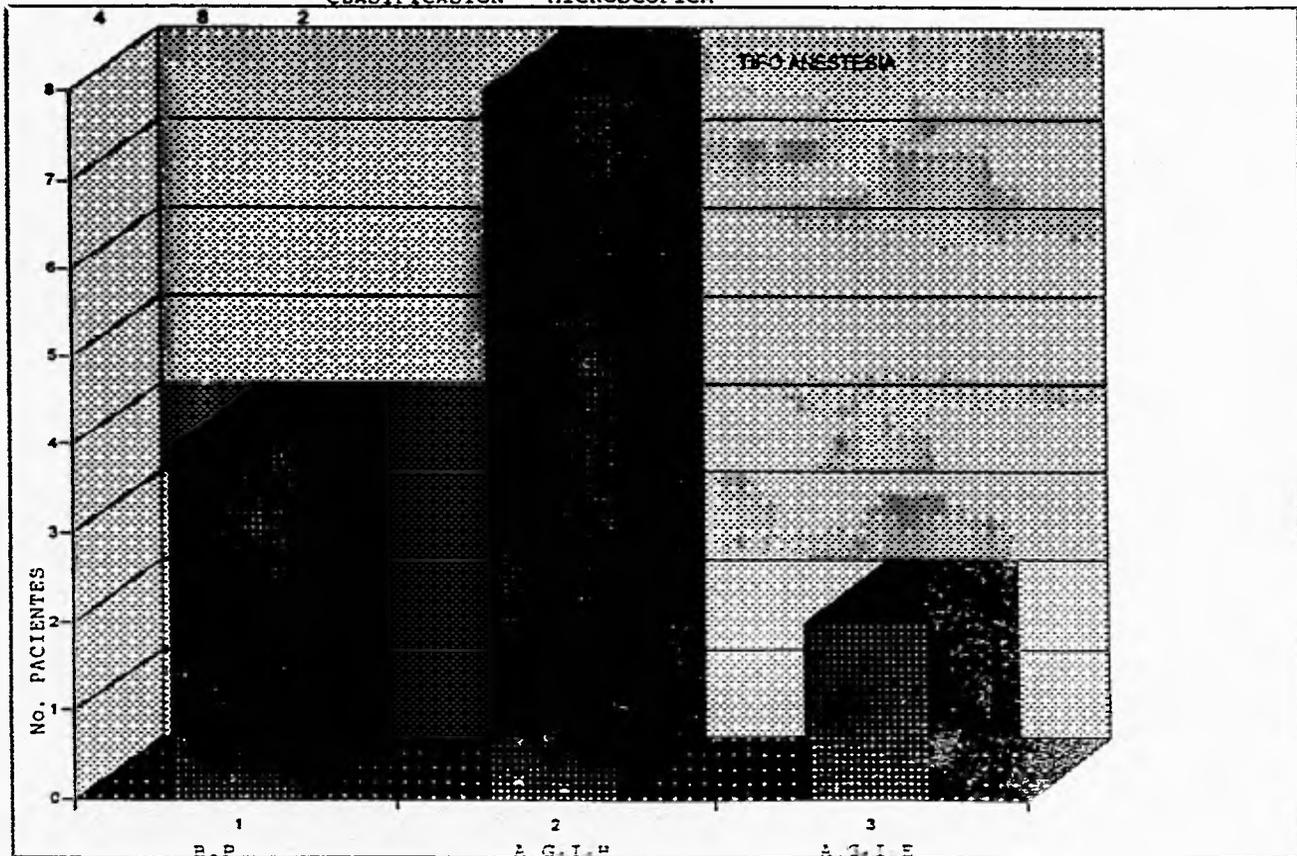




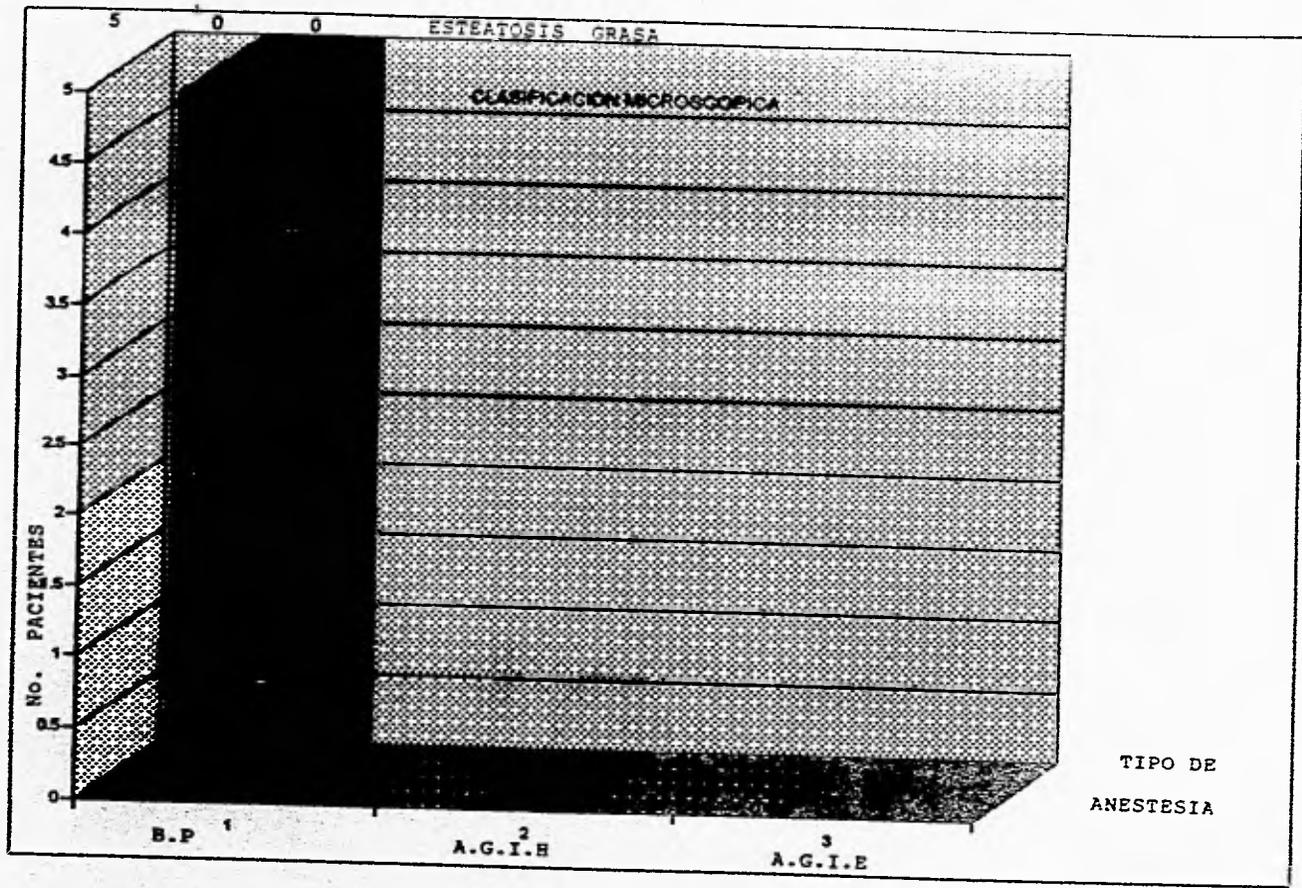




CLASIFICACION MICROSCOPICA

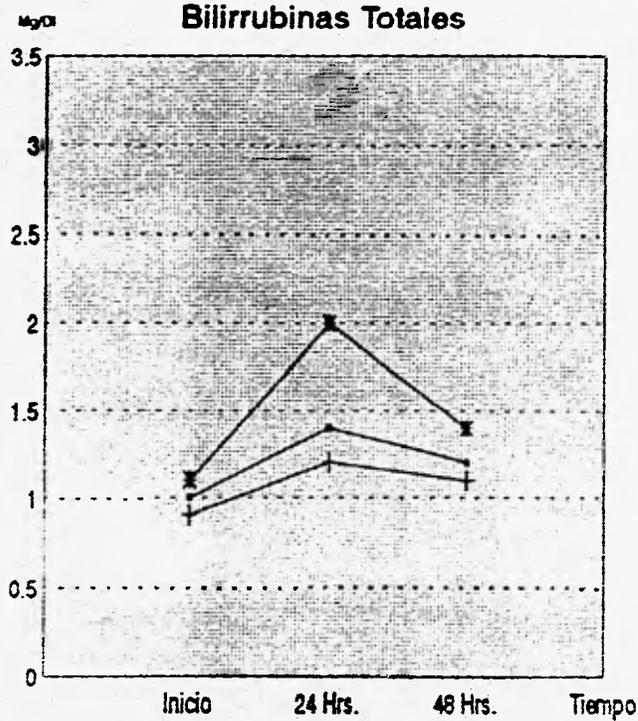


PROCESO INFLAMATORIO - AUMENTO DE GRANULACION CITOPLASMATICA

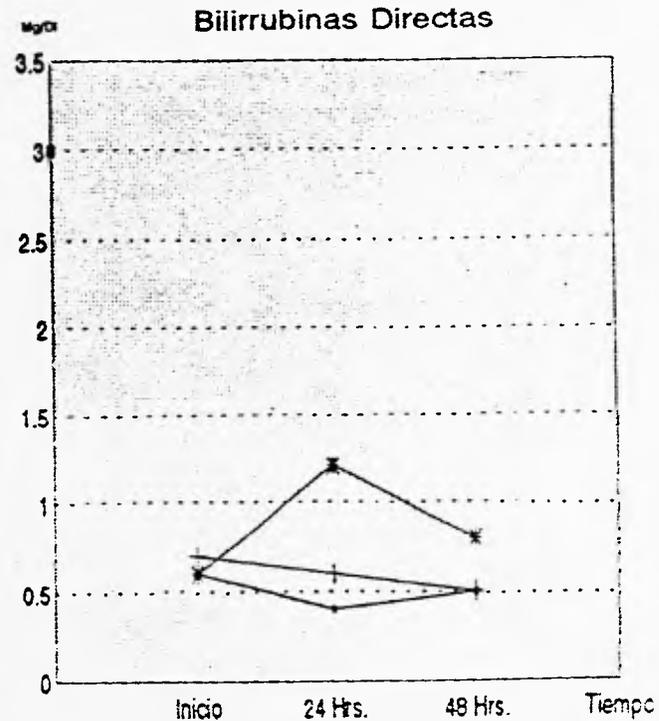


# GRAFICA

## Comportamiento Pruebas Funcionamiento Hepático por Grupos



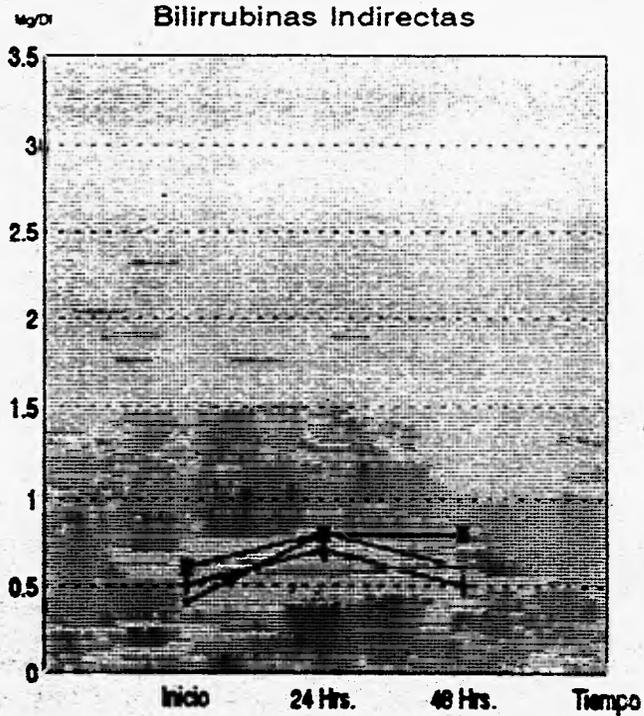
\* G I BPD + SEDACION  
+ G II AGH - HALOTANO  
o G III AGH - ENFLURANO



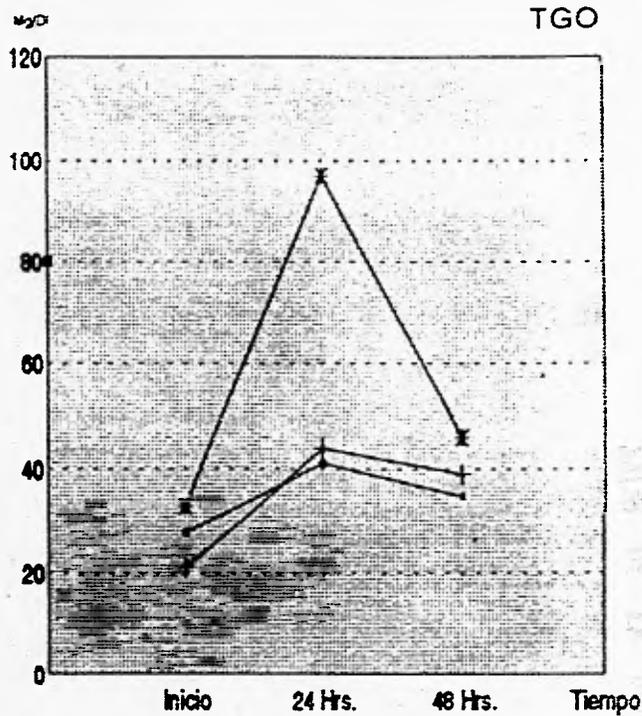
\* G I BPD + SEDACION  
+ G II AGH - HALOTANO  
o G III AGH - ENFLURANO

# GRAFICA

Comportamiento Pruebas Funcionamiento Hepático por Grupos



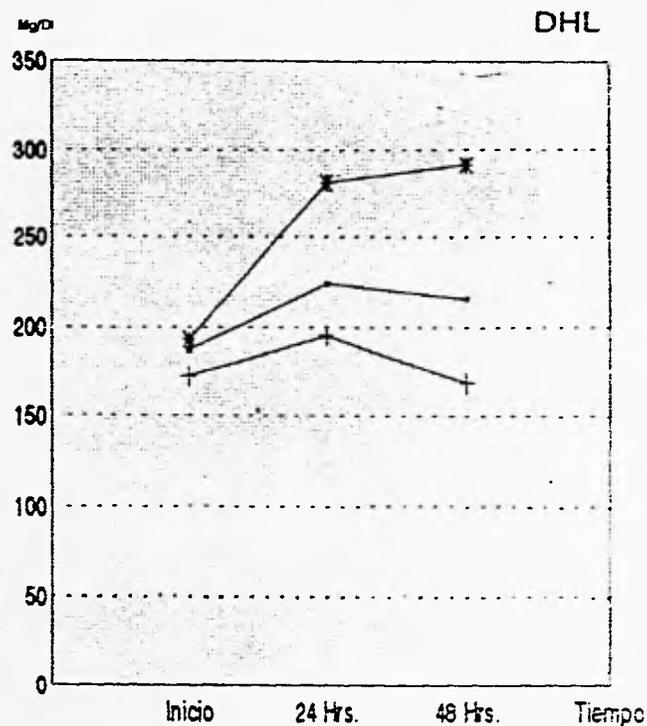
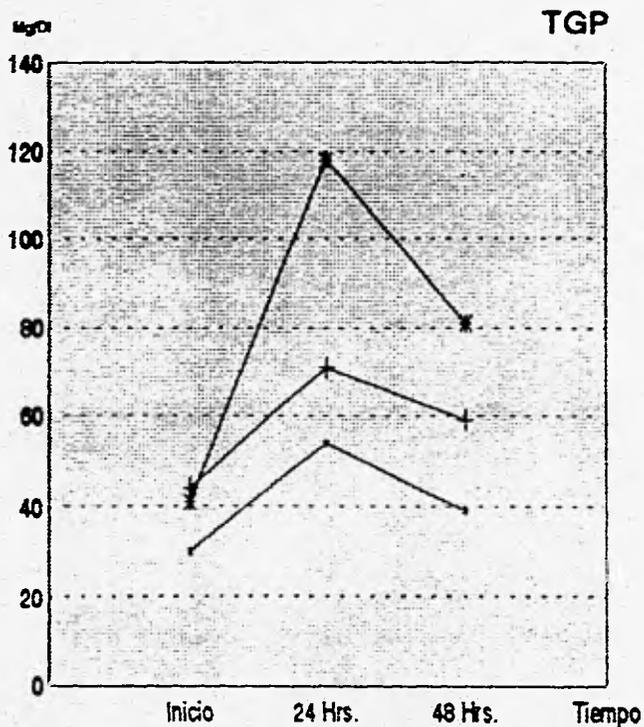
\* G I BPD + SEDACION  
 + G II AGH - HILOTANO  
 o G III AGH - ENFLUJADO



\* G I BPD + SEDACION  
 + G II AGH - HILOTANO  
 o G III AGH - ENFLUJADO

# GRAFICA

## Comportamiento Pruebas Funcionamiento Hepático por Grupos

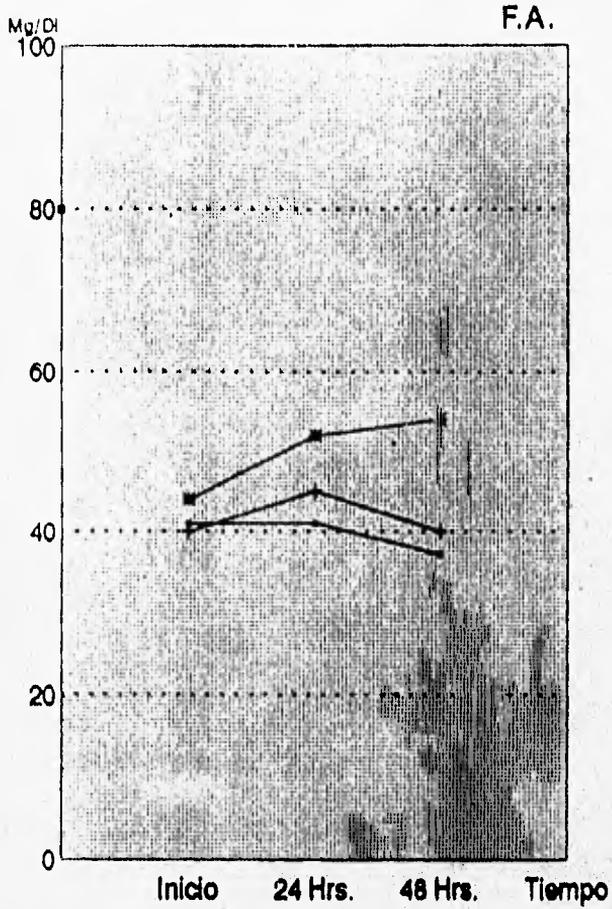


\* G I BPD + SEDACION  
 + G II AGH - HALOTANO  
 o G III AGH - ENFLURANO

\* G I BPD + SEDACION  
 + G II AGH - HALOTANO  
 o G III AGH - ENFLURANO

# GRAFICA

Comportamiento Pruebas Funcionamiento Hepáticos por Grupos



- \* G I BPD + SEDACTON
- + G II AGH - HALOTANO
- o G III AGH - ENFLURANO

**AGRADECIMIENTOS**

**DRA . LUZ MARIA DE LA SANCHA**

**Jefe patologia post-mortem**

**H.R.L.A.L.M ISSSTE.**

**DR JESUS JUAREZ**

**DEPTO. Anestesiología H.G. G.C. ISSSTE.**

**SRA LUPITA, ARTURO Y HECTOR.**

**POR SU VALIOSA COLABORACION.**

## REFERENCIAS

- 1.- Moller T, Johannessen N, Berg H, Esperjen K. Hypoxaemia during anaesthesia-an observer study. *Br.J. Anaesth*; 1991; 66: 437-444.
- 2.- Ray D, Drummond G, Halothane hepatitis. *Br. J. Anaesth*; 1991; 67: 84-99.
- 3.- Elliott R, Struvin L, hepatotoxicity of volatile. *Anaesthetics. Br. J. Anaesth*; 1993;; 7770: 339 348.
- 4.- Koblin D, Eger E, Johnson B, Konopka K. I 653 resists degradation in rats. *anaesthesia and Analgesia*; 1988; 67: 534-538
- 5.- Dikes M, is enflurane hepatotoxic?. *Anesthesiology*; 1984; 6: 235-237.
- 6.- Eger E, Smuckler E, Ferrell L, Goldsmith C, is enflurane hepatotoxic?. *Anesthesia and analgesia*; 1988; 66: 21-30.
- 7.- Chiel D, Kenna J, Kammerer W, Enflurane metabolism produces covalently bound liver adducts recognised by antibodies from patients with halothane hepatitis *Anesthesiology*; 1988; 69: 833-838.
- 8.- Nogano K, Gelman S, Parks D. Hepatic circulation and oxygen supply-uptake relationships after hepatic ischemic insult during anaesthesia with volatile anaesthetics and fentanyl in miniature pigs. *Anesth Analg*; 1990; 70: 53-62.

- 9.- Haellings K, Thomas C, Hubbard K. Screening for antibodies associated with halothane hepatitis. *Br J Anaesth*; 1991; 67: 722-728.
- 10.- Goldfarb G, Roger E, Gebauer CH. Comparative effects of halothane and isoflurane anaesthesia on the ultrastructure of human hepatic cells. *Anesth Analg* 1988; 69: 491-495.
- 11.- Murray J, Rowlands B, Frinck T. Indocyanine green clearance and hepatic function during and after prolonged anaesthesia: comparison of halothane with isoflurane. *Br J Anaesth* 1992; 68: 166-171.
- 12.- Reckendorfer H, Burgmann H, Sperlich M, Tuchy L. Hepatotoxicity testing of atracurium and laudanosine in the isolated, perfused rat liver. *Br J Anaesth*; 1992; 69: 238-291.
- 13.- Bower S, Sear J, Roy R. Effects of different hepatic pathologies on disposition of alfentanil in anaesthetized patients. *Br J Anaesthesiology*; 1992;; 68: 462-465.
- 14.- Jimenez J, Alcantara G, Wusterhaus A. Electron microscopy study of hepatocytes in experimental halothane toxicity. *Ann J Surg*; 115; 67: 445-448.
- 15.- Heys S, Norton A, Dundas C. Anaesthetic agents and their effect on tissue protein synthesis in the rat. *Medical Science* 1999; 77: 6511-655.
- 16.- Schmeling D, Caty M, Oldham K. Evidence for neutrophil-related acute lung injury after intestinal ischemia-reperfusion. *Surgery* 1989, 106:195-202.
- 17.- Achantous, H, Fernando J, Keith R. Effect of halothane and other volatile anaesthetics on protein synthesis and secretion in guinea pig liver slices. *Br. J Anesth* 1992; 68: 172-177.

18.- Brown Br Jr, Gaudoff: As Adverse effects of volatile anaesthetics Br J Anaesthesia 1987;59: 14-23.

19.- Dieustray JL, Halothane hepatitis, Allergy or idiosyncrasy? New Engl. Med. 1980; 303: 102-104.

20.- Tyler IL, Lentzke B, Winter PM, Motyama EK. Continuous monitoring of arterial oxygen saturation with pulse oximetry during transfer to the recovery room Anes and Ann 1985; 64: 1108-1112.

21.- Smith DC, Cruik JF, Early. Postoperative hypoxia during transport, Br J of Anaesthesia 1988; 61: 625-627.

22.- Huet P.M. Villeneuve J.P Determinants of drug disposition in patients with cirrhotic hepatology 1983; 3: 913-919.

23.- Cousins MB, Gourlay GK, Knights KM, Hall PD, Lunam CA O'Brien P.A randomised prospective controlled study of the metabolism and hepatotoxicity of halothane in humans Anesthesia and Analgesia 1987; 66: 299-308.

24.- Bindeler WF, Treike Ts Arbbs P.S Evidence for acute cellular changes in human hepatocytes during anesthesia with halogenated agents: An electron microscopic study surgery 1982; 95: 520-527.

25.- Burnap TK, Galia SJ, Vandam LD. Anesthetic, circulatory and respiratory effects of halothane. Anesthesiology 1985; 9: 307-320.

26.- Carlif, Webster J, Pearson M, Pearson J, Bartlotts, Protein metabolism after abdominal surgery effect of 24-H ephadural block with local anaesthetic. Br J. Anes 1991; 67: 729-734.