

HEPATITIS ANICTERICA DESPUES DE ANESTESIA BREVE CON FLUOTANO¹

Eduardo de Lima, M. D.,² Francisco Falabella, M. D.,² Fernando Tuffi García, M. D.,³
Luis Guillermo Mayoral, M. D.³ y Carlos Manzano, M. D.⁴

El empleo del halotano o fluotano se ha popularizado rápidamente desde 1956 cuando se introdujo en la anestesia¹. Las ventajas que presenta son: no irrita el tracto respiratorio pues inhibe el broncoespasmo y la tos; facilita la intubación del paciente y, finalmente, la comodidad o seguridad de su empleo en pacientes asmáticos². Además no produce vómito y sus propiedades físicas permiten mezclas óptimas con oxígeno aún en anestesia profunda. Si bien la anestesia con fluotano disminuye la irrigación hepática, no se ha demostrado que produzca cambios en las enzimas microsómicas celulares, o alteraciones en el sistema oxidante de la citocromo-oxidasas².

Las ventajas mencionadas hacen que sea uno de los anestésicos más empleados en el mundo actualmente¹. En el Hospital Universitario del Valle (HUV) es también de uso frecuente. Se conoce el daño hepático secundario al empleo del fluotano pero su mecanismo de producción sigue siendo materia de controversia. En el caso que se informa, se observó evidencia inequívoca de daño hepático agudo y transitorio, tras una operación menor, con tiempo de anestesia mínimo, en una paciente obesa, de edad media, que presentó una evolución típica y que mejoró en un período de aproximadamente 2 semanas.

DESCRIPCION DEL CASO

Mujer de 58 años de edad, raza blanca, obesa, sometida en Mayo 29 de 1974, a la extirpación de un lipoma supraclavicular izquierdo, bajo anestesia general con fluotano. Se hizo inducción con pentotal sódico. El tiempo de cirugía fue aproximadamente 20 minutos. Unas 6 horas más tarde, la paciente se quejaba de anorexia, náusea y su temperatura subió a 38.5°C. Al día siguiente persistía el mismo cuadro. Aunque no se presentó ictericia ni hepatomegalia se sospechó la presencia de daño hepático secundario al uso de fluotano. En Junio 3 se obtuvieron los siguientes exámenes de laboratorio: Hemoglobina: 12.9 gr/100 ml y hematocrito 40%, con 4100 leucocitos/mm³ y 48% neutrófilos, 8% eosinófilos, 42% linfocitos y 2% monocitos.

El extendido periférico reveló escasos linfocitos atípicos. La transaminasa pirúvica fue de 660 U y la oxaloacética de 600 U. La bilirrubina total fue de 0.4 mg%, con bilirrubina directa de 0.2 mg%. En Junio 7, transaminasas pirúvicas de 330 unidades y oxaloacéticas de 300 unidades. Bilirrubina total 0.7 mg% con directa de 0.2%. Fosfatasa

alcalinas 3.9 (Unidades Bodansky). En esta fecha el leucograma mostró 7650 leucocitos/mm³ con 46% neutrófilos, 3% eosinófilos, 40% linfocitos y 2 monocitos. El tiempo de protrombina fue de 13 segundos para un control de 11 segundos. Una semana después, las transaminasas pirúvicas eran de 245 y oxaloacéticas de 120 U. Tras otras 2 semanas las transaminasas pirúvicas estaban en 64 U y las oxaloacéticas en 64 unidades. En controles posteriores se encontraron normales.

DISCUSION

La relación causa a efecto entre la anestesia por fluotano y el daño hepático secundario, está ampliamente documentada en la literatura^{1,2,3}. Es conocida la aparición de la hepatitis tras una sola y única exposición al anestésico^{4,5}. De una recopilación de 130 pacientes en la literatura hasta 1974, se observó hepatitis atribuida al halotano en 20. El daño hepático apareció en este grupo, en un promedio de 11.7 días después de la exposición. En 35% de estos enfermos se produjo la muerte como desenlace final⁴. La relación temporal entre el momento de exposición y el comienzo del daño hepático ha sido variable^{4,6}.

En el caso que aquí se presenta, los síntomas aparecieron el mismo día de la intervención quirúrgica, aunque el daño hepático se documentó sólo 3 días después. Se ha descrito clásicamente la tríada de ictericia, fiebre y eosinofilia como característica y motivo de la sospecha, en la inmensa mayoría de comunicaciones sobre hepatitis por halotano¹. En esta enferma la ictericia no se manifestó ni clínica ni bioquímicamente, pero sí, los síntomas sugestivos de daño hepático, como astenia, adinamia, náusea y posteriormente fiebre y eosinofilia, lo cual hizo sospechar que se trataba de un daño hepático agudo, que luego fue confirmado por la elevación de las transaminasas pirúvicas y oxaloacéticas. Al parecer, el riesgo de hepatitis tras anestesia por halotano es mayor en mujeres obesas de edad media^{5,7,8}. Se ha descrito un caso donde el cuadro de hepatitis aguda evolucionó hacia una hepatitis crónica agresiva⁹.

La lesión histológica secundaria a la hepatitis por fluotano, tiene características microscópicas que no parecen ser fácilmente diferenciables de las de la hepatitis viral^{3,6,10}. El mecanismo postulado para la aparición de daño hepático o para el aumento de la mortalidad en pacientes que han recibido repetidas anestésias por halotano u otros anestésicos, se ha explicado con base en una disminución en los mecanismos de defensa inmunológicos que serían secundarios a la administración repetida de éste o cualquier otro anestésico¹¹. El aumento de susceptibilidad tras exposiciones repetidas, y la eosinofilia, son muy sugestivos de un

1. Departamento de Medicina y Cirugía, División de Salud, Universidad del Valle y Hospital Universitario del Valle, Cali, Colombia.
2. Profesor Auxiliar, Departamento de Medicina
3. Profesor, Departamento de Medicina
4. Profesor Asociado, Departamento de Cirugía.

mecanismo de hipersensibilidad^{10,12}. Además, se han hallado anticuerpos antimitocondriales¹³ en casi todos los sueros de estos pacientes.

El presente caso ilustra un episodio de hepatitis inmediatamente después de exposición breve al anestésico fluotano en una mujer de edad media, obesa, que presentó evidencia clínica y bioquímica incontrovertible de hepatitis anictérica. Esto lo diferencia un poco de los otros casos descritos. En esta paciente se descartaron cuidadosamente las posibles causas de fiebre post-operatoria. No hubo signos clínicos ni bioquímicos de infección urinaria; tampoco manifestaciones clínicas o radiológicas de bronconeumonía; el examen físico no descubrió la presencia de flebitis; en ningún momento se presentó hipotensión ni tampoco hubo infecciones en la herida. Aunque no hay biopsia para documentar el daño hepático, existe clara evidencia de que se presente hepatitis, diagnosticada por la elevación de ambas transaminasas, así como también eosinofilia que contrastó con el valor preoperatorio de 10% de eosinófilos. La presentación de casos de daño hepático secundario a fluotano, sin confirmación por medio de biopsia hepática, ha sido frecuente en la literatura^{4,14}. La presencia relativa de linfocitosis y de linfocitos atípicos en el extendido periférico en casos de hepatitis por halotano, no ha sido ampliamente documentada en los informes existentes. Sin embargo, no pensamos que estos hallazgos desdigan en absoluto del diagnóstico, puesto que priman las anomalías en las pruebas hepáticas, así como el cuadro clínico. Se ha demostrado que la incidencia de hepatitis o de daño hepático por fluotano se relaciona directamente con el mayor número de exposiciones al anestésico, sobre todo cuando tienen lugar en un plazo menor de 4 semanas^{1,4,7,9}. Quizás la determinación del tiempo de protombina es la prueba hepática de mayor utilidad pronóstica, pues su prolongación parece estar relacionada con desenlace fatal^{1,10}. Por lo demás, existe consenso en no emplear este anestésico, a menos que sea absolutamente indispensable, en operaciones llevadas a cabo en un corto plazo. Tampoco debe usarse en una intervención que siga a otra en cuyo post-operatorio se hayan presentado fiebre o ictericia imputables al anestésico. El caso actual hace surgir el interrogante de si también no deberá evitarse el subsiguiente uso de halotano en pacientes que en la convalecencia muestren eosinofilia, elevación de transaminasas, adinamia, astenia y fiebre aunque no haya existido ictericia. En todas estas circunstancias, deben sopesarse cuidadosamente los beneficios y los riesgos en que se puede incurrir.

SUMMARY

A case of anicteric hepatitis following a brief and first exposure to anesthesia with halothane in a white, obese, middle aged woman is presented. Emphasis is placed on the occurrence of unexplained fever and eosinophilia, after a surgical procedure as a clue to the presence of liver damage related to the anesthetic.

Caution should be exercised with repeated exposures to halothane in the course of a few weeks.

REFERENCIAS

- Schahner, F.: Halothane Hepatitis. In *Controversy in Internal Medicine*. Ingelfinger, F. J., Ebert, R. V., Finalnd, M., Relman, A. S. Editores W. B. Saunders, Philadelphia, 565-579, 1974.
- Brown, B. R. Jr., Sagalyn, A. M.: Hepatic microsomal enzyme induction by inhalation anesthetics: mechanism in the rat. *Anesthesiology* 40:152-161, 1974.
- Davis, J. E.: Fatal hepatic necrosis associated with halothane anesthesia. *Amer J Obstet Gynec* 112: 967-971, 1972.
- Inman, W. H. W. y Mushin, W. W.: Jaundice after repeated exposure to halothane: an analysis of reports to the committee on safety of medicines. *Brit Med J* 1: 5-10, 1974.
- Qisilbash, A. H.: Halothane hepatitis. *Canad Med Ass J* 20: 171-177, 1973.
- Van Thiel, D. H. y Lester, R.: Ictericia postoperatoria: mecanismo, diagnóstico y tratamiento. *Clínicas Quirúrgicas de Norte América*, 409-418, 1975.
- Walton, B., Simpson, B. R., Strunin, L., Doniach, D., Perin, J. y Appleyard, A. J.: Unexplained hepatitis following halothane. *Brit Med J* 1: 1171-1176, 1976.
- Peters, R. L., Edmonson, H. A. y Reynolds, T. B.: Hepatic necrosis, associated with halothane anesthesia. *Amer J Med* 17: 748, 1969.
- Thomas, F. R.: Chronic aggressive hepatitis induced by halothane. *Ann Intern Med* 81: 487-489, 1974.
- Klion, F. M., Schaffner, F. y Popper, H.: Hepatitis after exposure to halothane. *Ann Intern Med* 71: 467-477, 1969.
- Brown, B. R. Jr., Sipes, I. G. y Sagalyn, A. M.: Mechanism of acute hepatic toxicity: chloroform, halothane and glutathione. *Anesthesiology* 41: 554-560, 1974.
- Belfrage, S., Allgren, I. y Axelson, S.: Halothane hepatitis in an anesthetist. *Lancet* II: 1466, 1966.
- Rodríguez, M., Paronetto, F. y Schaffner, F.: Antimitochondrial antibodies in jaundice following drug administration. *JAMA* 208: 148-150, 1969.
- Davis, P., y Holdsworth, C. D.: Jaundice after multiple halothane anesthetics administered during the treatment of carcinoma of the uterus. *Gut* 14: 566-568, 1973.
- Halothane and liver damage. *Editorial Brit Med J* 2: 589-590, 1974.