

HEPATITIS POR HALOTANO: Tema de controversia

Roberto Nel Peláez S., M. D.*

Cuando Horace Wells permitió que se usase en sí mismo el óxido nitroso para extraerle una muela el día 11 de Diciembre de 1844, al recuperarse de la intalación del gas recordada la conciencia exclamó: "Una nueva era en la extracción dentaria, no me dolió en absoluto". No imagino que de ese momento en adelante se comenzaba una polémica que aún no ha terminado. Tampoco William Green Morton cuando el 16 de Octubre de 1846, hizo su primera demostración de anestesia en la sala de operaciones del Hospital General de Massachusets administrando éter al paciente Gilbert Abbott para que el Dr. John C. Warren le extirpara un tumor de la nuca, pensó que iniciaba y sería protagonista de una trascendental controversia. Igualmente el Dr. James Simpson cuando administró cloroformo el 19 de Enero de 1847, no supuso que desataría una singular discusión sobre la validez o moralidad de aplicar anestesia durante el parto.

Fue Charles T. Jackson, químico, geólogo y médico, el hombre de ciencia que suministró el óxido nitroso y el éter para las 2 primeras históricas demostraciones arriba citadas y quien a partir de entonces, dirigió todo su empeño en demostrar como el mérito del descubrimiento de la anestesia correspondía a él y no a otros. Esta lucha por la supremacía de la gloria se prolongó por muchos años y continuó a pesar de la desaparición física de los protagonistas. El primer árbitro lo constituyó la Sociedad de Medicina de París, al declarar que corresponde a Horace Wells " ... todo el honor de haber descubierto y aplicado con éxito por primera vez los vapores y gases mediante los cuales se pueden practicar sin dolor operaciones quirúrgicas ..."¹. En esta batalla por lograr el reconocimiento al precursor de la anestesia, han intervenido, opinado e investigado el Congreso de los Estados Unidos de América, sociedades científicas europeas y americanas, agrupaciones, fundaciones y hasta la industria cinematográfica con una película titulada "El gran momento" realizada para conmemorar el primer centenario de la introducción de la anestesia, celebrado en 1944.

Con el cloroformo, el primer hidrocarburo halogenado que se introdujo en la práctica de la anestesia, se inicia la segunda gran controversia, ahora a nivel científico, sobre su mecanismo de acción, indicaciones y peligros de toxicidad hepática. En el año de 1848 se informaron los primeros 2 casos de ictericia y muerte después de inhalación de cloroformo con fines anestésicos, lo cual demuestra que el conocimiento de las alteraciones hepáticas como complicación de la anestesia y cirugía, es tan antiguo como la misma especialidad de la anestesia². Posteriormente, en

la primera década de este siglo, se comunicaron 30 casos de efectos venenosos tardíos del éter y cloroformo. Entonces la Asociación Médica Americana, Comité de Anestesia, en 1912 declaró no justificable el uso de cloroformo como agente anestésico para cirugía mayor. En consecuencia, este agente cayó en desuso pero sin desaparición total, pues al conmemorarse 100 años de su introducción, se concluyó que la droga no merecía ser abandonada totalmente³.

Con el halotano otro hidrocarburo halogenado derivado del etano, comienza una nueva era en la historia de la anestesia. Hace su aparición en 1956 desplaza a los anestésicos conocidos y en uso hasta ese momento y revoluciona los métodos de administración. En efecto, se imponen las técnicas de circuito semi-cerrado, el uso de altos flujos diluentes a base de óxido nitroso y oxígeno y se desarrollan perfeccionan vaporizadores fuera del circuito respiratorio que proporcionan concentraciones conocidas en pequeños aumentos.

Sin embargo, también se empezaron a conocer casos de mortalidad después de la exposición a este agente. Uno de los primeros informados⁴ hizo recordar el envenenamiento por cloroformo. La autopsia reveló atrofia amarilla aguda del hígado y pancreatitis después de una colecistectomía. En el año de 1963, Brody y Swett⁵ informaron 4 casos muy bien documentados de daño hepático después de cirugía de vesícula biliar bajo anestesia con fluotano; 3 de ellos murieron por necrosis aguda del hígado. En la nota editorial que acompañó al anterior comunicado L. Vandan dice: "Quizá después de ulterior estudio, el halotano pueda ser completamente absuelto, o se identifique un conjunto de circunstancias específicas, factores extraños, o peculiares sustratos hepáticos que permitan usar este anestésico bajo mejores condiciones".

Desde 1956, cuando se introdujo el fluotano, hasta 1964, se había recogido información sobre 18 casos fatales donde se le asocia como causa de necrosis aguda del hígado. Blackburn y col.⁶ describieron los hallazgos anatomopatológicos de 13 de ellos basados en 11 autopsias y 2 biopsias de hígado en casos no fatales. Se encontró que la enfermedad comenzó entre 1 y 12 días después de la exposición. La muerte se produjo entre 6 y 72 días del post-operatorio. La duración de la anestesia varió de 30 a 285 minutos. El cuadro clínico más común fue fiebre, náusea, vómito, calofrío, letargia y, menos frecuentemente, distensión abdominal e ictericia. El laboratorio demostró transaminasas oxaloacéticas y pirúvica muy elevadas; igualmente niveles altos de bilirrubina y fosfatasa alcalina. El cuadro anatomopatológico varió desde leve degeneración acidófila centrolobular hasta necrosis masiva con vacuolización citoplasmática.

* Profesor Auxiliar, Jefe, Departamento de Anestesiología, División de Salud, Universidad del Valle, Cali, Colombia.

En 4 de estos pacientes hubo más de una exposición al fluotano en corto tiempo. De lo anterior se dedujo que el fluotano actuaba como una hepatotóxina con excepción de 4 casos en donde el hallazgo de un infiltrado eosinófilo hizo pensar en una reacción de hipersensibilidad, en la cual el fluotano actuó como hapteno.

A la vez que la popularidad del halotano fue creciendo y se administraban millones de anestésias, se supo de más casos de toxicidad hepática. Entonces se planeó una investigación estadística⁷ para analizar los efectos del halotano sobre el hígado, que constituye el máximo estudio cooperativo realizado en el campo de la Medicina. Su objetivo se dirigió a comparar el fluotano con otros anestésicos generales (éter, ciclopropano, óxido nitroso-barbitúrico y "otros"), en cuanto hace relación a la incidencia de necrosis aguda fatal del hígado, e igualmente a comparar su mortalidad hospitalaria total, en el período de 6 semanas posteriores a la administración de la anestesia.

En el estudio participaron 34 hospitales de los Estados Unidos y se analizaron 856,515 anestésias administradas en un período de 4 años, comprendidos entre 1959 y 1962. Se encontraron 16,840 muertes y se realizaron 10,171 autopsias que mostraron 82 casos de necrosis hepática masiva. Es decir, hubo una necrosis hepática en cada 10,000 administraciones de anestesia general. De los 82 casos de necrosis sólo 9 se asociaron al anestésico como causa determinante y de ellos sólo 7 recibieron halotano; por consiguiente, la verdadera incidencia de necrosis hepática masiva atribuible al halotano fue de 1 en cada 35,000 casos. Hubo 80,600 pacientes que recibieron más de 1 anestesia general a corto plazo y en ellos la incidencia de necrosis hepática fue mayor: 3 por cada 10,000 anestésias. La mortalidad hospitalaria cruda y total para anestesia y cirugía fue de 1.93% y discriminadas por anestésicos dio el siguiente resultado: ciclopropano, 2.54%; "otros anestésicos", 2.51%; halotano, 1.87%; óxido nitroso-barbitúrico, 1.49%; y éter 1.35%. En resumen, el fluotano mostró ser un anestésico seguro y la necrosis hepática aguda fue usualmente atribuida a choque, infección o enfermedad hepática pre-existente.

A partir de 1964, el tema de la controversia cambió hacia la denominada "hepatitis por halotano" cuyo diagnóstico se basa en la aparición de signos y síntomas de alteración hepática posteriores a la exposición del halotano; se han discutido⁸⁻¹⁰ 4 mecanismos etiológicos: A) Un efecto tóxico directo. B) Un metabolito anormal. C) Un mecanismo de hipersensibilidad. D) Relación con hepatitis viral.

El halotano no cumple con las características de las drogas hepatotóxicas⁸, puesto que no se ha encontrado un patrón histológico reproducible. Entre sus metabolitos se ha identificado el trifluoroacetato como posible causa de hipersensibilidad y se ha utilizado la determinación de anticuerpos antimitocondriales y la estimulación inducida de linfocitos¹¹ como pruebas inmunológicas específicas. La relación entre exposición al halotano y la hepatitis viral es alta si se piensa que en los Estados Unidos de 200 a 300 pacientes se someten anualmente a anestesia hallándose en el período de incubación de la hepatitis viral; pero la posibilidad es

más alta si se supone que 10 millones de pacientes reciben halotano anualmente, entonces 4,000 recibirán halotano durante el período de incubación de 5 semanas de la hepatitis viral³.

Stevens y col¹² tratan de probar que el fluotano actúa como una hepatotóxina directa, para lo cual exponen un grupo de roedores a concentraciones subanestésicas de halotano, isoflurano y éter durante períodos hasta de 35 días. Este método incrementa la producción de metabolitos y a la vez permite suficiente tiempo para manifestar efecto tóxico. El experimento demostró que el halotano produjo en los animales un detrimento notorio en el peso y degeneración hepática, resultado que estuvo en relación con la dosis a que fueron expuestos los grupos. En contraste, el éter tuvo un efecto casi insignificante y el isoflurano un efecto intermedio. Según los autores estos hallazgos demuestran que el halotano es una hepatotóxina que actúa a través de un metabolito, puesto que el efecto producido tuvo relación con la dosis, fue reproducible y presente en todas las especies en que se ensayó; en apoyo del argumento se agrega la inocuidad del éter y el relativo escaso efecto del isoflurano, agente que se metaboliza en menor grado que el fluotano. Como también se ha visto mayor ocurrencia de toxicidad en pacientes después de continuas exposiciones al halotano, se indica que la repetición puede aumentar el metabolismo del agente y por tanto su toxicidad.

Sipes y Brown¹³ declaran que el término hepatitis por halotano se ha usado para describir los raros, impredecibles y esporádicos casos de falla hepática después de anestesia con halotano. Agregan que la controversia sobre el mecanismo productor del daño hepático no ha terminado aún pues la administración de fluotano a animales de experimentación no conduce a daño hepático histológicamente idéntico al que se produce en el hombre. Buscando un modelo animal, los mismos autores indujeron necrosis hepática en ratas pre-tratadas con aroclor, compuesto que contiene 54% de cloro, y al exponerlas a concentraciones de 1% de halotano encontraron en 80% de los animales una lesión similar a la producida en el hombre.

En el Hospital Universitario del Valle, el halotano constituye el 29% de todas las técnicas de anestesia utilizadas. No hay razón clara para restringir su uso, a menos que esté claramente contraindicado y siguiendo el criterio de Dykes³ sugerimos utilizar el término "hepatitis inexplicable" para todos aquellos casos donde se encuentre clara alteración de la función hepática después de cirugía y anestesia.

REFERENCIAS

1. Raper, H.: *El hombre contra el dolor*. Salvat Editores S. A. Barcelona Madrid. 1953, pp. 112-196.
2. Drill, V.: *Farmacología médica*. Prensa Médica Mexicana, 1973. pp. 112-115.
3. Dykes, M.: *Anaesthesia and the liver: History and epidemiology*. *Canad Anaesth Soc J* 20: 34-37, 1973.
4. Cullen, S. (Editor): *Post operative death after fluothane*. *Current comment. Anesthesiology* 19: 562, 1958.
5. Brody, G. y Swett, R.: *halothane anesthesia as a posible cause*

- of massive hepatic necrosis. *Anesthesiology* 24: 29-37, 1963.
6. Blackburn, W., Ngai, S. H. y Lindenbaum, J.: Morphologic changes in hepatic necrosis following halothane anesthesia in man. *Anesthesiology* 25: 270-283, 1964.
 7. Summary of the national fluothane study. Possible association between halothane anesthesia and post-operative hepatic necrosis subcommittee on the national halothane study of the Committee on Anesthesia National Academy of Sciences. National Research Council. *JAMA* 197: 775-788, 1966.
 8. Simpson, B. R. y Strunin, M. B.: El dilema del fluotano: Un caso para la defensa (Traducción). *Brit Med J* 4: 96-100, 1971.
 9. Blake, D., Barry, J. y Cascorbi, H.: Qualitative analysis of halothane metabolites in man. *Anesthesiology* 36: 152-154, 1972.
 10. Lecky, J. y Cohen, P.: Hepatic disfunction without jaundice following administration of halothane *Anesthesiology* 33: 371-372, 1970.
 11. Paronetto, F. y Popper, H.: Lymphocyte stimulation induced by fluothane in patients with hepatitis following exposure to halothane *New Engl J Med* 283: 277-280, 1970.
 12. Stevens, W., Eger, E., White, A., Halsey, M., Munger, W., Gibbons, R., Dolan, W. y Shargel, R.: Comparative toxicities of halothane, isoflurane and diethyl ether, at subanesthetic concentrations in laboratory animals. *Anesthesiology* 42: 408-419, 1975.
 13. Sipes, G. y Brown, B.: An animal model of hepatotoxicity associated with halothane anesthesia. *Anesthesiology* 45: 622-628, 1976.

GANGLION. QUISTE SINOVIAL DE MUÑECA Y MANO¹

Jochen Gerstner B., M. D.²

1. INTRODUCCION

La extirpación quirúrgica de un ganglión de muñeca siempre se ha considerado como un procedimiento menor. Sin embargo, tiene una tasa de recurrencia de 40%¹.

Siendo el tumor más frecuente de muñeca y mano, se hace necesario revisar conceptos para valorar los diferentes tipos de tratamiento propuestos.

2. DEFINICION

El ganglión (de la palabra griega que significa "nudo de tejido") es un tumor quístico, que aparece como un nódulo bien definido, firme, de paredes delgadas que encierra un contenido viscoso, gelatinoso y se encuentra siempre en contacto con una cápsula articular o una vaina tendinosa.

3. SEXO Y EDAD

Es más frecuente en mujeres (relación 3/1) y en personas jóvenes (30 años en promedio).²

4. LOCALIZACION (Figura 1)

4.1 Los gangliones se encuentran más frecuentemente localizados en el dorso de la muñeca, entre el extensor radial largo del carpo y el extensor de los dedos y están en relación directa con la articulación del escafoideo con el lunado (escafoides con semilunar 75%).

Algunos autores los han descrito también en relación con la articulación intercarpiana entre los huesos trapecio y escafoideo.²

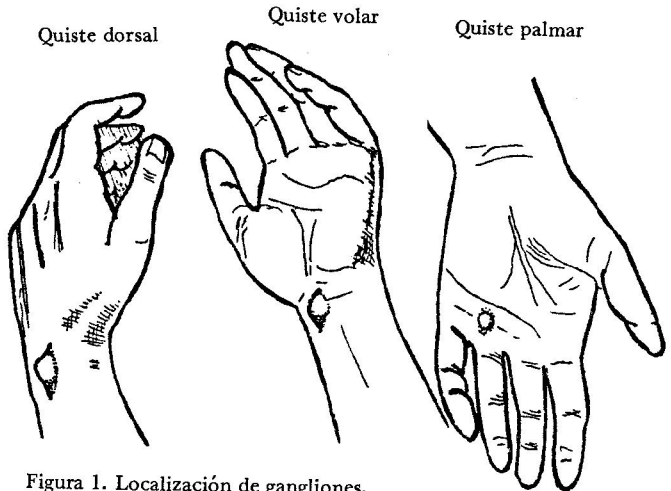


Figura 1. Localización de gangliones.

4.2 Le siguen en frecuencia los quistes palmares de muñeca, en el lado radial, en relación con el flexor radial del carpo y el abductor largo del pulgar, a nivel del pliegue transversal de la muñeca (20%).

En los quistes palmares hay una gran tendencia a afectar estructuras vásculo-nerviosas, que producen, por ejemplo, síndrome del túnel carpiano o la compresión del nervio ulnar (cubital).

4.3 Menos frecuentes son los quistes palmares de la vaina de los flexores a nivel de la articulación metacarpo-falángica, que tienden a producir signos de estenosis como el "dedo en resorte" o el "dedo en gatillo". Los enfermos sienten la molestia de una pequeña protuberancia tan gruesa como una cabeza de alfiler, con frecuencia dolorosa, porque está en relación directa con el nervio colateral que pasa delante del quiste, el cual es siempre lateral con respecto a la vaina.

5. ETIOLOGIA

La causa eficiente del ganglión permanece desconocida³.

1. Programa de Investigación "Sistema de Cirugía Simplificada":
2. Profesor Auxiliar, Departamento de Cirugía, Servicio de Ortopedia, División de Salud, Universidad del Valle, Cali, Colombia.