

Insuficiencia Hepática Aguda

DR. WALTER JARA PICADO,* DR. JORGE CARVAJAL ZÁRATE,*
DR. VÍCTOR JIMÉNEZ BRENES,* DR. CARLOS ARGUEDAS CHAVERRI*

Resumen

Se presentan 10 casos de insuficiencia hepática aguda por necrosis masiva del hígado, 7 debidos a hepatitis viral y 3 a exposición al anestésico halotano. La edad sobre los 45 años significó un mal dato pronóstico. En el laboratorio, la pérdida de la síntesis de protrombina fue el dato más importante en cuanto a evolución y pronóstico y no los niveles de transaminasemia. En nuestras manos fracasó el tratamiento esteroideal y creemos que se deben intentar otros métodos terapéuticos, como la exsanguíneo-transfusión, perfusión de hígado heterólogo y plasmáferesis, para tratar de sacar adelante estos pacientes.

No fue posible hacer diferencia histológica precisa al microscopio de luz, entre la hepatitis viral y halotánica y llamó la atención que los hígados más pequeños correspondieron a necrosis producida por hepatitis infecciosa.

Introducción

Según Lepore (13) se denomina así: "a un síndrome desarrollado en las primeras 8 semanas del ataque de una enfermedad hepática, en una persona previamente sana, caracterizada por necrosis hepática masiva y manifestada por reducción del tamaño del hígado, ictericia progresiva, marcada elevación de enzimas en suero, considerable prolongación del tiempo de pro-

trombina, tendencia hemorrágica, severos cambios mentales que progresan rápidamente al estupor y al coma".

Son varias las causas que pueden llevar a una necrosis masiva del hígado, destacándose dentro de ellas: la infección viral y bacteriana, el empleo de drogas y la insuficiencia vascular debida a shock e insuficiencia cardíaca. (1-3-4-13).

En nuestro medio, las causas más frecuentes de necrosis hepática masiva y por ende, de la insuficiencia hepática aguda, son la infección viral y el anestésico halotano. Es nuestro propósito mostrar 10 casos de insuficiencia hepática aguda, todos fallecidos, en cuya etiología mediaron ambos factores. Creemos que nuestra actitud debe cambiar, ya que la experiencia mundial demuestra hoy día un sinnúmero de actitudes terapéuticas, tomando como metódicas algunas de ellas, pueden ofrecerle al enfermo una salida ante una entidad tan grave como la presente. (1-2-5-10-15-16-17-19-23).

Material y métodos

Se revisaron entre el 1º de setiembre de 1969 y el 31 de agosto de 1973, 1605 autopsias, encontrándose dentro de ellas 10 casos de necrosis masiva del hígado, lo que representa un porcentaje de 0.62%, contra el 0.15% informado por otros autores.(4).

Dentro de los parámetros que se analizaron estuvo la edad, sexo, presunta etiología, condición o enfermedad coexistente.

Se analizó la presencia de fiebre y días de evolución según el agente; en el laboratorio: bilirrubinemia, transaminasemia, colesterolemia, fosfatasa alcalina, protrombinemia, leucograma y glicemia; asimismo, complicaciones frecuentes al momento de morir y tratamiento de la insuficiencia hepática. Del hígado se analizó el peso y los hallazgos al microscopio de luz.

* Servicios de Medicina Interna y Anatomía Patológica, Hospital México, Caja Costarricense de Seguro Social.
Instructores de Medicina y Patología. Facultad de Medicina, Universidad de Costa Rica.

CUADRO 1

Nº Pte.	Edad	Sexo	Presunta Etiol	Condición o enf. pre-existente
1	3 meses	M.	H.I.*	Síndrome de Down
2	21 años	M.	S.H.	Ninguna
3	21 años	F.	S.H.	Embarazo
4	23 años	F.	H.I.	Ninguna
5	23 años	F.	I.H.	Oligofrenia, focomelia
6	24 años	F.	I.H.	Tiroiditis crónica
7	33 años	F.	S.H.	Ninguna
8	36 años	M.	Halotano	Ninguna
9	46 años	F.	Halotano	Carcinoma cérvix, hepatitis
10	61 años	M.	Halotano	Hepatitis

H.I. Hepatitis infecciosa (Incubación corta)

S.H. Suero hemólogo (Incubación prolongada)

Resultados

La edad fluctuó entre 3 meses y 61 años; la mitad de los pacientes estaban en la tercera década; 4 masculinos y 6 femeninos; en cuanto a la presunta etiología se pudo encontrar en 4 que la causa era hepatitis infecciosa (incubación corta), en 3 por suero homólogo (incubación prolongada) y en 3 existió el antecedente de anestesia con halotano. En cuanto a condición o enfermedad coexistente, destacaron un síndrome de Down, una oligofrenia, una tiroiditis crónica, un embarazo, un carcinoma de cérvix y dos de los pacientes que recibieron halotano tuvieron hepatitis previa reciente. (Cuadro Nº 2).

Se agrupó la etiología de la enfermedad hepática por grupos de edades; entre los 0 a 20 años sólo un caso de hepatitis

infecciosa; entre los 21 y 40 años hubo 7 casos, 3 por hepatitis infecciosa, 3 por suero homólogo y un caso por halotano; entre los 40 y los 61 años, dos casos debidos a halotano. (Cuadro Nº 3).

CUADRO 2
ETIOLOGIA DE ENFERMEDAD
HEPATICA POR GRUPO DE EDADES

Edad	Nº total en cada grupo	H. I.	S. H.	Halotano
0-20	1	1	0	0
21-40	7	3	3	1
41-60	2	0	0	2

CUADRO 3

FIEBRE Y EVOLUCION SEGUN EL AGENTE

Nº Pte.	H. I.		S. H.		Halotano	
	Días Ob.	Días Fieb.	Días Ob.	Días Fieb.	Días Ob.	Días Fieb.
1	11	0	—	—	—	—
2	—	—	17	0	—	—
3	—	—	7	5	—	—
4	1	1	—	—	—	—
5	1	1	—	—	—	—
6	3	1	—	—	—	—
7	—	—	2	0	—	—
8	—	—	—	—	3	0
9	—	—	—	—	12	5
10	—	—	—	—	26	3

CUADRO 5

LABORATORIO HEPATITIS INFECCIOSA

BILIRRUBINA TOTAL Mg/100		T.S.G.P. U/ml.		COLESTEROL Mg/100		F. ALCALINA U. B.		T. P. %		LEUCOGRAMA	GLICEMIA
I.	A.F.	I.	A.F.	I.	A.F.	I.	A.F.	I.	A.F.		
7.5-44	4.6-11	180-2400	'7-2800	170-394	127	5.4-8.5	—	<5-100	10-49	8200-29000	35-151

HEPATITIS SUERO HOMOLOGO

16-26.6	16-37	116-1340	90-400	230-314	170	9.8-32.8	5.7	92-18.5	20	3700-9900	62-67
---------	-------	----------	--------	---------	-----	----------	-----	---------	----	-----------	-------

HEPATITIS POR HALOTANO

7.3-15.4	7.5-31.6	530-4000	100-5040	191-382	228	5.4-7.1	7.3-10.7	10.5-100	<5-100	9200-9600	65-173
----------	----------	----------	----------	---------	-----	---------	----------	----------	--------	-----------	--------

I = Ingreso

A.F. = Antes de fallecer

El análisis efectuado entre días de observación y fiebre nos mostró que en la hepatitis infecciosa la fiebre, aunque presente, no es un dato muy importante; sin embargo, fueron los pacientes que sobrevivieron menos tiempo; tuvo iguales características en la hepatitis por suero homólogo; sin embargo, estos pacientes tuvieron más días de sobrevida, siendo la hepatitis por halotano en la que se observó más días de sobrevida y la fiebre fue más persistente.

Los días de evolución según el agente, entre el inicio de los síntomas y la muerte, para la hepatitis infecciosa osciló entre 8 y 24 días, para la hepatitis por suero homólogo entre 10 y 45 días y por halotano entre 6 y 26 días. (Cuadro N° 4).

CUADRO 4
DIAS DE EVOLUCION
SEGUN EL AGENTE

Nº Paciente	H. I.	H. S.	Halotano
1	24	—	—
2	—	45	—
3	—	10	—
4	8	—	—
5	9	—	—
6	15	—	—
7	—	16	—
8	—	—	6
9	—	—	9
10	—	—	26
Prom. días	14	23.66	13.6

En el laboratorio se estudiaron por grupos separados los producidos por hepatitis infecciosa, suero homólogo y halotano, destacando que la necrosis producida por halotano fue la que elevó más la transaminasa glutámico-pirúvica, tanto en el momento del diagnóstico como en el premortem; llamó la atención que las glicemias al ingreso fueron generalmente bajas y la protrombina en general reflejó el estadio de la enfermedad. (Cuadro N° 5).

Las complicaciones en el momento de la muerte fueron las siguientes: los 10 estaban en coma; 5 presentaron sangrado di-

CUADRO 6
COMPLICACIONES FRECUENTES
AL MOMENTO DE MORIR

Nº Pte.	Coma	Infecc.	I. renal	Choque x >12 hrs.	Sangr. digest.	Insuf. card.
1	X	X	—	—	—	—
2	X	—	—	—	X	—
3	X	—	—	—	X	—
4	X	X	—	—	—	—
5	X	—	—	—	X	X
6	X	—	—	—	—	X
7	X	—	—	—	—	—
8	X	—	—	—	X	—
9	X	—	—	—	X	—
10	X	X	—	—	—	—

gestivo; 2 insuficiencia cardíaca y 3 infección pulmonar (bronconeumonía). (Cuadro N° 6).

En cuanto al tratamiento, los 10 siguieron el tratamiento clásico (hidratación, neomicina y régimen con 20 gramos de proteínas). A los 10 se les aplicó terapia esteroideal en dosis irregulares y un caso una exsanguíneo-transfusión. (Cuadro N° 7).

CUADRO 7
TRATAMIENTO DE
INSUFICIENCIA HEPATICA AGUDA

Nº paciente	Clásico	Esteroides	Exsanguíneo-transfusión
1	X	X	—
2	X	X	—
3	X	X	—
4	X	X	—
5	X	X	—
6	X	X	X
7	X	X	—
8	X	X	—
9	X	X	—
10	X	X	—

El peso del hígado estuvo dentro de límites normales (1200-1500 gramos) en dos casos de adultos y en el del niño; otro caso el peso estuvo muy aumentado (2040 gramos) y en el 60% hubo disminución importante; en la mitad de estos últimos pesó mucho menos de 1.000 gramos. (Cuadro N° 8).

En 7 casos hubo necrosis masiva total y en otro necrosis también muy extensa, pero a focos múltiples. Los otros dos casos corresponden a hepatitis aguda que también tiene necrosis celular aislada, los cuales son un niño desnutrido de 3 meses de edad, con diarrea infecciosa y broconeumonía, un adulto de 61 años con cuadro clínico de hepatitis viral que se operó y anestesió con halotano.

CUADRO 8
PESO DEL HIGADO EN LA
AUTOPSIA SEGUN AGENTE

Nº paciente	H. I.	S. H.	Halotano
1	129	—	—
2	—	850	—
3	—	2040	—
4	500	—	—
5	600	—	—
6	1000	—	—
7	—	1000	—
8	—	—	1065
9	—	—	1375
10	—	—	1470

Comentario

Por su importancia, analizaremos en primer lugar las causas etiológicas de nuestros 10 pacientes fallecidos.

De ellos, 7 tuvieron como causa la hepatitis viral y 3 el anestésico halotano.

En el período comprendido entre 1969-1973, nuestro Hospital internó 111 casos de hepatitis viral, de los cuales fallecieron 7, lo que da una letalidad de 6.30%, letalidad que es muy alta si comparamos con la siguiente estadística referida por Anderson y Vellar (3): Barker en 1945, 0,18%; Natving en 1950, 0.53%; Kalk en 1957,

0.20%; Anderson en 1967, 0.60%. En 1973, Lepore (13) informa de una mortalidad total por hepatitis entre 0.04% al 0.40%; sin embargo, en 622 pacientes por él estudiados, 15 tuvieron evolución fulminante, o sea, el 2.5%. Quizá la alta letalidad en nuestro material y lo referido por Lepore, se daba a que son análisis de material hospitalario y no a estudio epidemiológico en la comunidad.

Si analizamos la mortalidad en hepatitis fluminante bajo los 15 años, es de 65.8%, mientras que si la analizamos sobre los 45 años, esta mortalidad llega al 95%. (13).

Siempre se ha sostenido como un hecho que la hepatitis por suero homólogo (de incubación prolongada) (13-19) es mucho más grave que la hepatitis infecciosa (incubación corta). En nuestro material, desde el punto de vista estadístico, no hubo diferencia.

Lepore (13) cree que un hospital de 500 camas tiene una o dos muertes anuales por insuficiencia hepática aguda debida a hepatitis viral.

En países como Noruega, Dinamarca y Suecia, Anderson y Vellar (3) citan que existen 50 casos de hepatitis por 100.000 habitantes todos los años, o sea, que en Costa Rica con una población de dos millones de habitantes, es posible que haya cada año mil casos de hepatitis viral. Si tomamos la mortalidad del 0.6% de Anderson "que es la más alta", debería haber en Costa Rica 6 a 7 muertes al año producidas por hepatitis viral; creemos que esto se ajusta a la realidad, ya que en 4 años hubo 7 muertes debidas a hepatitis viral solamente en el Hospital México.

Desde que apareció el halotano como anestésico, llamó la atención sobre la asociación del síndrome icterico y la insuficiencia hepática; (18-21). En el año 1967, Babor y Davidson (4), informaron del trabajo de 34 hospitales entre 1959-1962, lo que se llamó el National Halothane Study, que revisó 71 necrosis hepáticas masivas postoperatorias, las cuales fueron divididas en dos grupos, ya que presentaron diferencias clínicas e histológicas. Cincuenta y seis casos fueron clasificados como debida a insuficiencia vascular (shock o insuficiencia cardíaca congestiva severa), de ellos sólo el 20% tenían ictericia. En la histología

las lesiones fueron extensas y severas, pero las células hepáticas y los cordones celulares fueron mejor preservados que aquellas necrosis debidas a drogas o virus. Los 15 pacientes restantes que tuvieron necrosis no fueron debidos a trastornos vascular; 3 tuvieron hepatitis viral postcirugía y 12 no tuvieron causa previa de enfermedad hepática, progresaron con fiebre, ictericia y coma y la muerte sobrevino en la primera semana de los síntomas. La necrosis era indistinguible de la producida por hepatitis viral y los 12 habían recibido anestesia temprana con halotano; concluyó el estudio que aunque es sugerente que la droga sea la causa de la lesión, no está probado. Trey y cols. (23) piensan que la condición es rara y que la necrosis por halotano en el material de autopsia es de 0.35%. Kilon y cols. (12) señalan que existen diferencias entre ambas entidades (necrosis por halotano vs. vascular), tanto al microscopio de luz como al electrónico, en que la necrosis es más extensa e indistinguible de la producida por hepatitis viral y la mitocondria muestra daño segmentario del interior de la membrana en la producida por halotano.

Dordal (6) en doble estudio a un mismo paciente que fue anestesiado dos veces con halotano, demostró en la primera presencia de granulomas con histiocitos epiteloides centrales y células gigantes mononucleadas, así como abundantes cuerpos eosinofílicos y en la segunda, necrosis masiva del hígado.

Sin embargo, la pregunta es si el halotano produce hepatopatía por sí mismo. Esta interrogante está planteada desde 1960 por Klatsking (11). En 1966 se realizó una evaluación de 850.000 casos anestesiados por halotano, la mortalidad fue de 1.87% contra 1.93% de mortalidad total por otros anestésicos (22).

Jiménez y cols. (9) efectuaron un estudio sobre ratas albinas con doble ciego, con inyección de halotano intraperitoneal y encontraron que a mayor exposición, más hallazgos de necrosis había al microscopio de luz y a la ultraestructura; se encontraron las mitocondrias edematosas, con pérdida segmentaria de crestas, de granulación del retículo endoplásmico rugoso y vacuolas antufágicas. Concluyen que la demostración de anticuerpos antimitocondriales, eosinofilia y el síndrome clínico de hepatitis, su-

gieren que la causa de las lesiones es por una reacción de hipersensibilidad; o sea, que el halotano "per ser", es capaz de dar lesión hepática y más aún si tiene hepatopatía previa, o se repite su aplicación, como sucedió en dos de nuestros casos que tenían hepatitis cercana y que se anestesiaron con halotano, cuyas fórmulas blancas mostraron eosinofilia.

Creemos que algunos elementos pueden ser útiles para el diagnóstico diferencial entre la necrosis post-hepatítica y post-halotánica, como son el antecedente de la exposición al halotano, la fiebre y la eosinofilia.

En cuanto a la evolución, todos llegaron al coma hepático y en estos últimos 30 años seguimos sumidos en el misterio de su patogenia, ya que no hemos hecho progreso alguno y todo se basa en teorías poco convincentes.

En el análisis de los exámenes de laboratorio destacaron los hechos siguientes: la caída del complejo de la protrombina siempre significó un pronóstico muy reservado y para Katz (10) es el dato de mayor importancia en la evolución. La transaminasemia no nos permitió hacer pronóstico, pues igual murió el de 157 Us. como el de 4.000 unidades, no existe hepatitis rival o tóxica con transaminasemia normal y lo que sucede es que un número importante de ocasiones tomamos entre la evolución "la cola del padecimiento"; sin embargo, pese a lo dicho, todo paciente con una transaminasa glutámico-pirúvica sobre 3.000 unidades debe ser observado en forma estricta.

El sangramiento digestivo fue otra expresión común (50% de los casos) lo que está de acuerdo a la pérdida del complejo protrombínico y no a la terapia esteroideal como han sugerido algunos autores. (16).

Es importante anotar que en la opinión de la mayoría de los autores, se hace énfasis en que la hepatitis por suero homólogo (incubación prolongada), es más grave que la hepatitis infecciosa (incubación corta); (13).

Lepore (15) demostró en un estudio postmortem que usando técnica de inmunofluorescencia, había Antígeno Australia en todos los tejidos estudiados (hígado, cerebro, pulmón, ovario, bazo y riñones); ellos creen que la hepatitis fulminante es una en-

fermedad sistémica con múltiple participación orgánica.

En el año 1952, Héctor Ducci trató y salvó un paciente con esteroides; posterior a él, Katz y col. (10) los han continuado empleando (estos mismos). Pese al éxito por ellos demostrado, no ha podido ser corroborado por otros autores, lo que ha traído a controversia el tratamiento esteroideal.

En nuestros casos, todos recibieron dosis variables de hidrocortisona, que oscilan entre 400 y 2.000 mgrs. por día, no siguiendo el esquema propuesto por Katz (10), lo cual no permite obtener conclusiones.

Sólo un paciente recibió el beneficio de la exsanguíneo-transfusión, con fracaso. La experiencia de este método ha sido buena para Trey y cols. (23) y para Berger y cols. (5).

En otros, el reporte ha sido variable (Lepore (14); la perfusión con un hígado heterólogo o hígado homólogo a través de circulación cruzada, no ha dado los resultados apetecidos, pero muchos autores creen que los métodos no han recibido la suficiente experiencia. (1-2-7-8).

En los últimos tiempos el empleo de plasmaféresis con cambio total de plasma, pareciera ser por fin un buen camino; Lepore y cols. (14-15), Abouna y cols. (1), ya que es un método sencillo y que retiraría de la circulación el "algo" que unido a las proteínas plasmáticas es causante del problema. Otro avance importante ha sido el empleo de plasma hiperinmune, que tendría la ventaja de inutilizar complejos solubles antígeno Australia - anticuerpos en las manifestaciones extrahepáticas de la hepatitis por suero homólogo. Lepore (13) cree que debe ser empleado en forma rutinaria. De todas maneras; la mortalidad de la insuficiencia hepática aguda sobre los 45 años es muy alta cuando es producida por hepatitis viral y la mortalidad total por halotano, independientemente de la edad, llega según algunos autores, al 98% de los casos.

CONCLUSIONES

- 1) Se presentaron 10 casos de insuficiencia hepática aguda por necrosis masiva del hígado, 7 debidos a hepatitis viral, 3 por halotano; se analiza su clínica, evolución y tratamiento.

- 2) La edad sobre 45 años significa un dato mal pronóstico.
- 3) De los casos de laboratorio, la pérdida de la síntesis de la protombina significó el peor pronóstico y no los niveles de transaminasemia.
- 4) En nuestras manos fracasó el tratamiento esteroideal, reconociendo que no fue seguido en el orden propuesto por Katz. Debido a la mortalidad en nuestros pacientes (100%), creemos que métodos como la exsanguíneo-transfusión, la plasmaféresis y la perfusión de hígado heterólogo u homólogo, deben de intentarse en el afán de sacar adelante estos pacientes, que la gran mayoría fallecen en la tercera década.
- 5) En base a la revisión efectuada es factible que el halotano "per se", es capaz de producir insuficiencia hepática aguda y por ninguna condición, paciente con una hepatopatía previa o reciente, deben recibir anestesia con él y mucho menos aquel paciente que ya en exposición previa, haya presentado reacción de hipersensibilidad. (20).
- 6) No fue posible hacer diferencia histológica precisa al microscopio de luz entre hepatitis viral y halotánica y nos llamó la atención que los hígados más pequeños correspondieron a los producidos por hepatitis infecciosa.

BIBLIOGRAFIA

- 1) ABOUNA, G.; BOCHMIG, H.; SEARUW, B.; AMENIYA, H.:
Long Term Hepatic Support by Intermittent Species Liver Perfusions,
Lancet 2:391; 1970.
- 2) ABOUN, G.; COOK, J.; FISHER, L.; STILL, W.; COSTA, G.; HUMC, D.:
Treatment of acute hepatic coma by ex vivo baboon and human liver perfusion.
Surgery 71: 537; 1972.
- 3) ANDERSEN, J.; VELLAR, O.:
Viral hepatitis.
Act. Med. Scand. 182: 691; 1969.
- 4) BABIOR, B. AND DAVIDSON:
Post-operative massive liver necrosis.
New Engl. J. Med. 276: 645; 1967.
- 5) BERGER, R. L.; LIVERSAGE, R. M.; CHALMERS, T. C.:
Blood exchange in the treatment of the hepatic coma.
JAMA 202: 267-74; 1967.

- 6) DORDAL, E.; GLA7OW, S.; ROBERT, O. AND PLATZ, C.:
Fatal halothane hepatitis with transient granulomas. *New Engl. J. Med.* 283: 357; 1970.
- 7) EISEMAN, B.; LIEM, D.; RAFUCCI, M.:
Heterologous liver perfusion in treatment of hepatic failure. *Ann. Surg.* 162: 329; 1965.
- 8) HAM, J.M.; PIROLA, R.C.; DAVIDSON, G.M.:
Pig liver perfusion for the treatment of acute hepatic coma. *Surg. Gyn. Obst.* 127: 543; 1968.
- 9) JIMENEZ, J.; ALCANTARA, G.; CASTRO, E.; MRAUKO, E.:
Ultraestructura del hepatocito en la intoxicación por halotano. *Rev. Invest. Clín. Hosp. Nutricin México.* 25:9; 1973.
- 10) KATZ, R.; VELAZCO, M.:
Tratamiento de la hepatitis aguda con corticoesteroides. *Rev. Méd. Chile* 88: 799; 1960.
- 11) KLATSKIN, G.; KIMBERG, D.:
Recurrent hepatitis attributable to Halothane sensitization in an anesthetist. *The New Engl. J. Med.* 280: 515; 1969.
- 12) KLION, F.; SCHAFFNER, F.; POPPER, H.:
Hepatitis after exposure to Halothane. *Ann. Int. Med.* 71:467; 1969.
- 13) LEPORE, M.:
Fulminant hepatic failure. *Post. Grad. Med.* 53: 175; 1973.
- 14) LEPORE, M.S.; MARTEL, A. J.:
Plasmapheresis with plasma exchange in hepatic coma. *Ann. Int. Med.* 72: 165; 1970.
- 15) LEPORE, M.; STUTMAN, L.; BONANO, C.; CON KLIN, F.; RABLOTTI, J.; MC. KENNA, P.:
Plasmapheresis with plasma exchange in hepatic coma. Fulminant viral hepatitis as a septic disease. *Arch. Int. Med.* 129: 900; 1972.
- 16) MAXWEL, L. G.; SUSSMAN, Y.; CAIMAL B. C.:
Successful treatment of hepatic coma by exchange transfusions. *JAMA* 201:630; 1967.
- 17) PARRHOO, S.P.; CHALSTREY, L.J.; AJDUKIEWICS, A.B.; JAMES, J.M.:
Extracorporeal pig liver perfusion for the treatment of acute hepatic failure. *Brit. J. Surg.* 3: 820; 1971.
- 18) PARONETTS, F.; POPPER, H.:
Lymphocyte stimulation inuced by Halothane in patients with hepatitis following exposure to Halothane. *New Engl. J. Med.* 283: 279; 1970.
- 19) SAUNDERS, S. J.:
Progress in medical aspects of liver disease. *South African Med. J.* 45: 1156; 1971.
- 20) SHARPTONE, P.; MEDLEY, D.; WILLIAMS, R.:
Halothane hepatitis: a preventable disease. *Brit. J. Med.* 1: 448; 1971.
- 21) SIMPSON, B.; STRUNUN, L.; WALTON, B.:
The Halothane dilema: a case for the defence. *Brit. Med. J.* 4: 97; 1971.
- 22) Subcommittee on National Halothane Study of the Committee on Anesthesia Academy of Sciences.
National Research Council. Summary of the National Halothane Study. *JAMA* 197: 775; 1966.