

HEPATITIS POR HALOTHANO: UN PROBLEMA NO RESUELTO

DRA. FLOR GUILLEN MORA.*
DR. FRANCISCO J. HEVIA URRUTIA*
DR. MARIO MIRANDA GUTIERREZ.*
DR. MINOR VARGAS BALDARES.**

RESUMEN

Se revisaron 48.969 anestias con halothano suministradas en las salas de operaciones del Hospital San Juan de Dios entre los años 1976 a 1982, con el propósito de determinar la incidencia de hepatitis por halothano. De este número de anestias suministradas, 6 pacientes presentan dicha entidad lo que indica 1 caso por cada 8.000 anestias suministradas, con una mortalidad del 50% sea 1 caso fatal por cada 16.000 anestias administradas con halothano.

La eosinofilia no se presentó. Los casos fatales están en relación con una segunda exposición al anestésico antes de un mes de la primera. El uso de esteroides en forma temprana puede ser un factor decisivo para la sobrevida.

SUMMARY

We reviewed 48,969 halothane anesthetics which were administered in the operating rooms of San Juan de Dios Hospital between the years 1976 and 1982 in order to establish the incidence of halothane induced hepatitis. In the before mentioned number of anesthetics, 6 patients developed halothane induced hepatitis which indicates one case per 8,000 anesthetics with a 50% mortality; that is, one fatal case per 16,000 halothane anesthetics.

The patients did not present eosinophilia. The fatal cases occurred when there was a second exposure to the anesthetic in less than one month after the first exposure. The use of steroids in an early stage may be a decisive factor for survival.

INTRODUCCION

El halothano es un hidrocarburo halogenado (2-bromo-2-cloro-1,1,1-trifluoretano) introducido en anestesia en 1956, después de haber realizado estudios experimentales en animales; pero es hasta en los últimos 10 años que se ha estudiado e investigado más a fondo por su asociación con el daño hepático que puede producir.

La incidencia de hepatitis por halothano ha sido baja en varias revisiones, Peters et al reportan una incidencia de 1 a 5 por cada 10.000 pacientes expuestos a dicho anestésico, (10) mientras que otros autores reportan 1 en 20.000 o 1 en 35.000 pacientes (9).

MATERIAL Y METODOS

Se revisaron los expedientes clínicos, biopsias y autopsias de 6 pacientes que presentan hepatitis por halothano en el Hospital San Juan de Dios en el período comprendido entre 1976 y 1982.

* Servicio de Gastroenterología HSJDD.
** Servicio de Anatomía Patológica HSJDD.
*** Trabajo presentado en el XVIII Congreso Panamericano de Gastroenterología, Guatemala, Noviembre 1983.

Se analiza la edad, sexo, número de exposiciones previas a dicho anestésico, tiempo de exposición y tipo de cirugía realizado, los antecedentes pre-mórbidos de importancia, complicaciones, mortalidad y tratamiento suministrados.

RESULTADOS

Se revisaron 48.969 anestésicos con halothano suministrados en las salas de operaciones del Hospital San Juan de Dios entre los años 1976 a 1982. Seis pacientes presentaron Hepatitis con las características clínicas y bioquímicas de ser por halothano, con una serología negativa por hepatitis viral, sin historia de otros agentes tóxicos. Esto indica 1 caso de hepatitis por halothano por cada 8.000 anestésicos suministrados, con una mortalidad del 50%. O sea 1 caso fatal por cada 16.000 anestésicos suministrados con este anestésico.

Los 6 casos eran del sexo femenino, con una edad comprendida entre 19 y 67 años (40.5 años como promedio). El número de exposiciones previas fue fundamental en el desarrollo de la misma (tabla I); pero no significó ningún hecho importante el tipo de cirugía a que fueron sometidos los pacientes, ni el tiempo de exposición, que como se observa en la tabla II fue muy diversa.

Dentro de los antecedentes, los dos hechos más importantes fueron en primer lugar el haber tenido exposiciones previas y de menor importancia la obesidad (tabla III)

Los hallazgos clínicos que se presentan invariablemente son hipertemia importante e ictericia, los cuales ocurren en relación con el número de exposiciones previas.

Las alteraciones bioquímicas son fundamentalmente elevación importante de las transaminasas, elevación de las bilirrubinas y disminución importante del tiempo de protrombina (una de las pacientes presentó TSGO: 9.480 ub, BT en 35 mgr/dl y TP menor de 10%). Leucocitosis con desviación izquierda se presentó en todos los pacientes y el hallazgo de eosinofilia no se presentó en ningún caso.

Las complicaciones observadas más importantes son: la insuficiencia respiratoria (66%), insuficiencia renal (33%) y la coagulación intravascular diseminada (33%).

Tres de los seis pacientes que presentaron hepatitis por halothano fallecieron, dando una mortalidad de un 50% con un tiempo promedio post-exposición de 21 ± 2.05 días.

Los hallazgos histológicos se pueden clasificar de acuerdo a Peters et al en 3 estadios:

ESTADIO I (1 semana)	}	-Necrosis zonal
		-Hiperplasia de células de Kupffer
		-Histiocitos

ESTADIO II (2 semanas-1 mes)	}	-Histiocitosis
		-Proliferación de conductos
ESTADIO III (1 mes)	}	-Sin regeneración
		-Colestasis severa
		-Colangitis ocasional

De los tres pacientes que sobrevivieron, dos recibieron tratamiento temprano con esteroides, en cambio todos los que fallecieron sólo tuvieron tratamiento de sostén.

Tabla I
HEPATITIS POR HALOTHANO

Edad Años	No. Exp.	Previa (Años-Días)	Obes.	Tº. Oper. (Minutos)	TX.
+67	2	4 años	Sí	55	S
+19	2	15 días	No	—	S
+36	2	4 días	No	35	S
44	2	8 a	Sí	75	E
45	4	5a, 4a, 2a.	Sí	160	E
32	2	5 a	No	30	S

+ Fallecido
S Trat. de Sostén
E Trat. con Esteroides

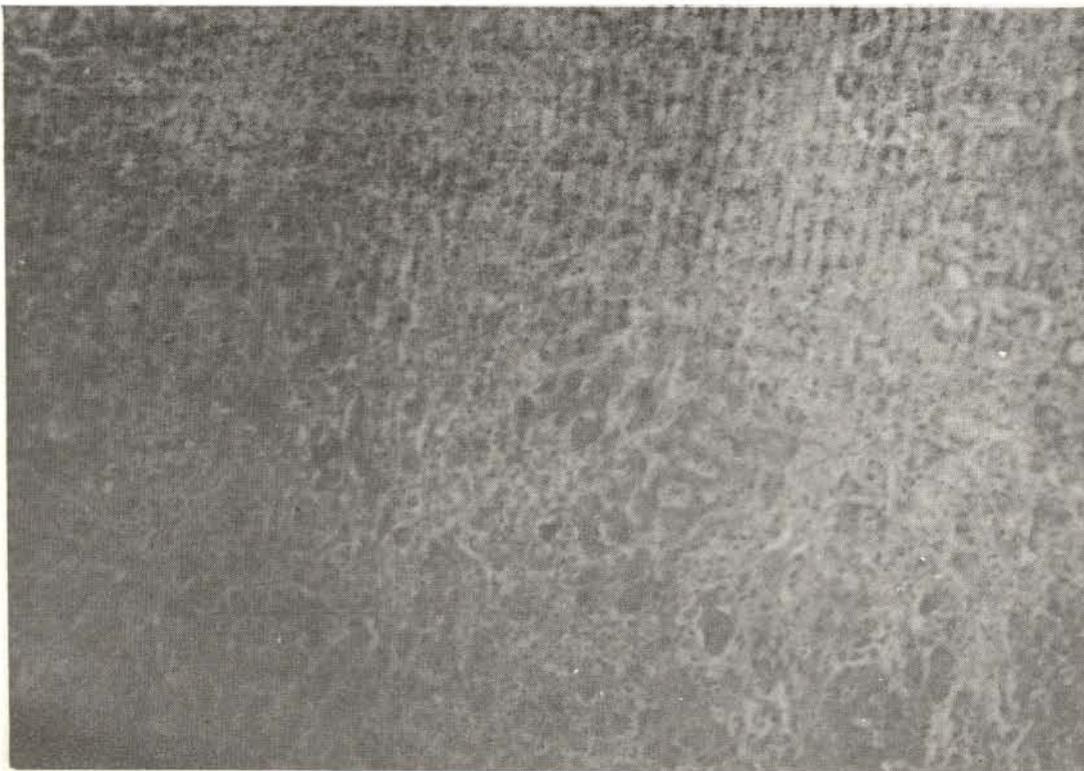
Tabla II
HEPATITIS POR HALOTHANO

Caso No.	Tipo de Cirugía
1	Ortopedia - Artic. Rodilla
2	Ginecología - Histerectomía
3	Ginecología - Salping Lib. Adheren.
4	Vasc. Perif. - Safenectomía
5	Ginecología - Histerectomía
6	C. Plástica - Hernioplastia Post-Incis.

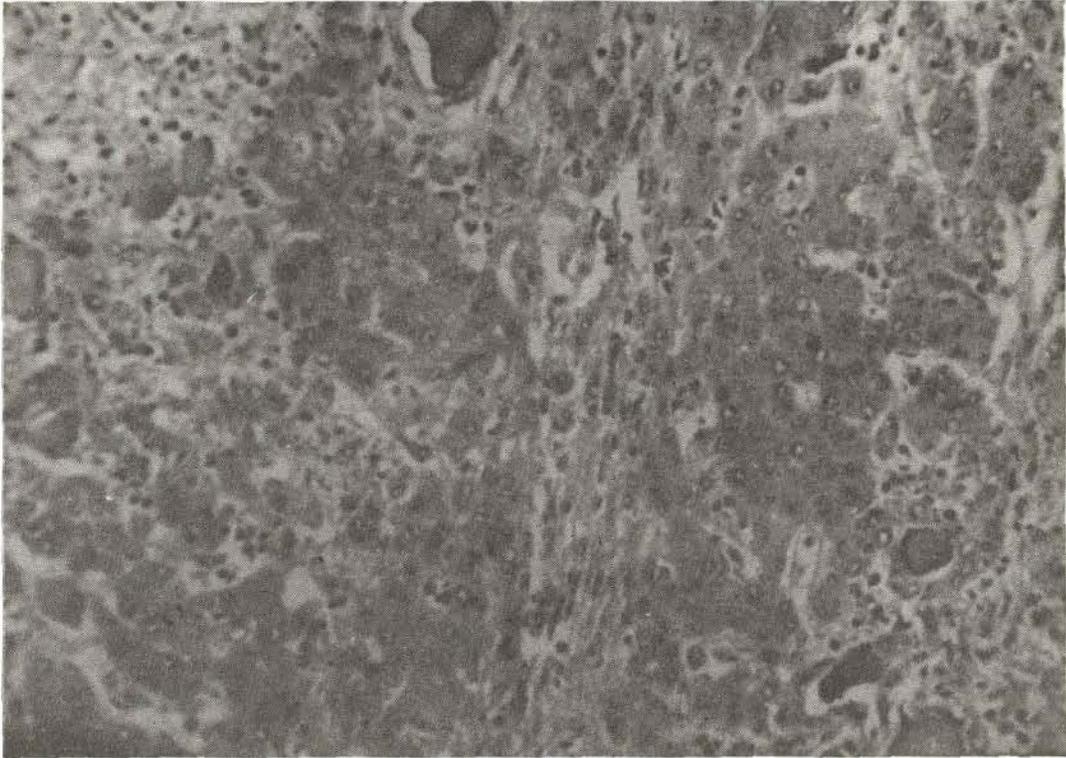
Tabla III
HEPATITIS POR HALOTHANO ANTECEDENTES

	Nº./Total	%
Alcoholismo	0/6	0
Transfusiones	0/6	0
Exposiciones previas	6/6	100
Obesidad	3/6	50

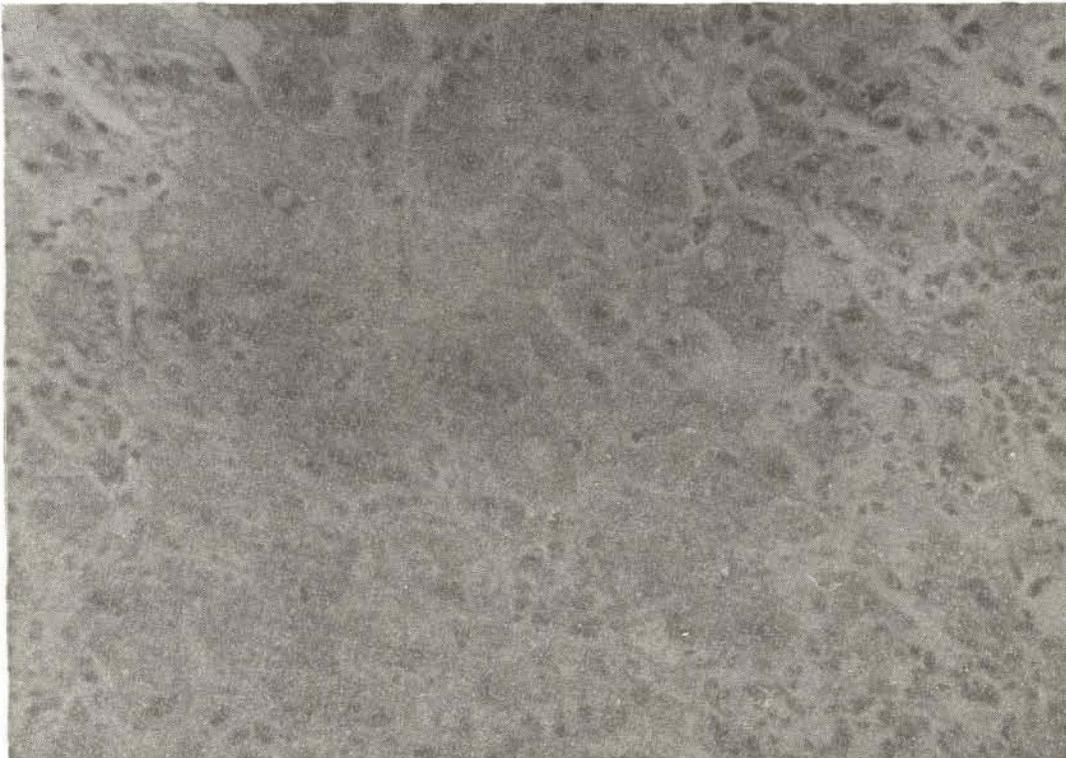
**ESTADIO I
NECROSIS SUBMASIVA**



**ESTADIO II
LAGOS DE BILIS, PUENTE DE COLAPSO.
AUSENCIA DE REGENERACION**



**ESTADIO III
COLESTASIS, NECROSIS LITICA, REGENERACION (A).**



ESTADIO III
COLESTASIS, NECROSIS LITICA, REGENERACION (B).



CONCLUSIONES

La hepatitis por halothano es un cuadro clínico, bioquímico e histológico bien definido.

Es una entidad que se manifiesta al estar el paciente en contacto con el halothano, mediado probablemente por mecanismos de hipersensibilidad, sin embargo en su etiopatogenia se menciona otros mecanismos que aún no están bien definidos.

Predomina en el sexo femenino, el hallazgo de exposiciones previas y la obesidad juegan un papel importante sin embargo la mortalidad no tiene relación con la edad, tiempo operatorio y número de exposiciones previas, pero sí guarda relación estrecha al tiempo de próxima exposición (menor de 15 días) y a disminución importante del tiempo de protrombina.

No deja secuelas clínicas ni bioquímicas de hepatopatía. El halothano es un anestésico ampliamente usado en la práctica anestésica y son muchas las ventajas que lo colocan como un excelente anestésico, sin embargo sería conveniente ser más cauto a la hora de utilizarlo, realizando una adecuada anamnesis en aquellos pacientes que previamente han presentado problema al contacto con dicho anestésico, máxime si se trata de pacientes con factores de riesgo, o decidir utilizarlo tan sólo una vez en la vida operatoria de cada paciente, promoviendo el desarrollo de una prueba de sensibilidad al mismo.

Propugnamos el uso de esteroides en forma temprana después de hecho el diagnóstico, ya que hacer estudios prospectivos controlados son casi imposibles debido a la baja incidencia de esta entidad.

BIBLIOGRAFIA

- 1.— Vergani, D., Isantoulas, D., et al: Sensibilization to halothane - altered liver components in severe hepatic necrosis after halothane anesthesia. *Lancet* 1978. 2: 801-803.
- 2.— Wright, R., Chisholm, M.: Controlled prospective study and the effect on liver function of multiple exposures to halothane. *Lancet* 1975 1: 817-820.
- 3.— Mushin, W., Rosen, Ml, et al: Post-halothane jaundice in relation to previous administration of halothane. *Br. Med. J* 1971 3: 18-22.
- 4.— Walton, B., Simpson, Br., et al. Unexplained hepatitis following halothane *Br. Med. J* 1976 1: 1171-1176.
- 5.— Klatskin, G., Kimberg, D.: Recurrent hepatitis attributable to halothane sensitization in an anesthetist. *N. Eng. J. Med.* 1969 280: 515-522.
- 6.— Cousins, M.J.: *Halothane hepatitis. Lancet* 1978 2: 1197-1198.
- 7.— Vergani, D., Mieli G., et al. Antibodies to the surface of halothane - altered rabbit hepatocytes in patients with severe halothane - associated hepatitis. *New Eng. J Med.* 1980 303: 66-71.
- 8.— Rosenver, V., Jornay, A.: Drugs and the liver. *Med. Cl. of No. 4* 63 1979 (2): 405-411.
- 9.— Eddleston, D., Roger, W.: Drug - induced disorders of the liver. *Br. Med. J.* 1980 1: 17-21.
- 10.— Vergani, E., Isantoulas, D., et al: Halothane hepatitis: wich came first, the chicken (Hepatitis) or the egg (sensitization). *Gastroenterology* 76 1979 (5): 1071.
- 11.— Brown, Burnell: Pharmacogenetics and the halothane hepatitis mystery. *Anesthesiology* 55 1981 (2): 93-94.
- 12.— Gourlay, G., Adams, J., et al: Genetic differences in reductive metabolism and hepatotoxicity of halothane in three Rat strains. *Anesthesiology* 55 1981 (2): 96-103.