

El Efecto de los Anestésicos Inhalatorios Halotano y Sevoflurano en un Modelo Experimental de Lesión Hepática

Andrea Fogaça Soubhia ¹, Susi Lauz ², Edna Frasson de Souza Montero ³, Alessandro Menezes ⁴,
Luciane Bicca Mespaque ⁵, Emilio Facin ⁵

Resumen: Soubhia AF, Lauz S, Montero EFS, Menezes A, Mespaque LB, Facin E – El Efecto de los Anestésicos Inhalatorios Halotano y Sevoflurano en un Modelo Experimental de Lesión Hepática.

Justificativa y objetivos: La lesión hepática postanestesia inhalatoria todavía es algo controversial. Algunos estudios sugieren que los agentes inhalatorios generan una respuesta inmune que puede provocar lesiones hepáticas. El objetivo de este estudio fue analizar el efecto de los anestésicos inhalatorios halotano y sevoflurano en el hígado de ratones que fueron sometidos a la hipoxia y a la reperfusión.

Método: Fueron utilizados 30 ratones Wistar tratados previamente con fenobarbital al 0,1% durante cinco días, con suspensión de la medicación 24 horas antes del experimento para provocar la lesión hepática. Los animales fueron distribuidos en cinco grupos con seis ratones cada uno. El Grupo C fue el de control, sin ningún tipo de tratamiento; el Grupo F fue aquel en el cual se indujo la lesión hepática con fenobarbital; el grupo Hipoxia se expuso a un 14% de oxígeno (O₂); el Grupo H recibió halotano al 1% y al 14% de O₂, y el Grupo S recibió sevoflurano al 2% y al 14% de O₂. Contadas 24 horas después de la exposición de los gases, se realizó la recolección de sangre para la evaluación de las transaminasas (AST y ALT), y de las muestras de hígado para la evaluación histológica. Fueron usados los test de Análisis de Variancia no paramétrica de Kruskal-Wallis, y para la comparación de los promedios se usaron los test de Newman-Keuls.

Resultados: La actividad enzimática arrojó valores de promedio de muestra de AST (280,33 para halotano, 181 para sevoflurano) y ALT (235 para halotano y 48,33 para sevoflurano), que no indicaron diferencia estadística significativa; los grupos testados presentaron valores elevados. El sevoflurano, cuando fue comparado con el halotano a la microscopía óptica, presentó índices menores de alteración morfológica, con $p = 0,045$ para esteatosis, $p = 0,0075$ para infiltrado inflamatorio y $p = 0,0074$ para necrosis.

Conclusiones: El Grupo sevoflurano, cuando se comparó con el Grupo halotano, no presentó lesión en el parénquima hepático cuando se evaluó por la microscopía óptica.

Descriptor: ANESTESIA: General; ANESTÉSICOS: Volátil, halotano, sevoflurano; ENFERMIDADES: Hepatopatías.

©2011 Elsevier Editora Ltda. All rights reserved.

INTRODUCCIÓN

Los procedimientos quirúrgicos complejos en el hígado, tales como resecciones extensas, trasplantes y trauma, incluyen, en la mayoría de los casos, la oclusión temporal del pedículo hepático. Los pacientes con enfermedad hepática avanzada, (función hepática limítrofe), que se someten a cirugías de gran porte tienen una morbilidad y una mortalidad postope-

riorias extremadamente altas ^{1,2}. La hipoxia generada por la oclusión del pedículo o sencillamente por la reducción significativa del flujo sanguíneo hepático, desencadena el proceso de lesión de la isquemia que se intensifica con la reperfusión del hígado, con el compromiso, no solo de ese órgano, sino también de otros órganos vinculados a él.

El papel de los anestésicos inhalatorios en la génesis del proceso isquémico durante la cirugía ha venido siendo estudiado para que se pueda determinar el grado de su desarrollo en la fisiopatología de la lesión isquémica. Esas investigaciones tienen el objetivo de desarrollar alternativas anestésicas para minimizar la repercusión local y sistémica de la lesión isquémica.

Los anestésicos inhalatorios son los fármacos más utilizados para el mantenimiento de la anestesia general. La popularidad de esos medicamentos para establecer la anestesia se basa en una gama atractiva, que facilita la administración, la previsibilidad de sus efectos, tiene un bajo coste y con un extenso entrenamiento por parte de los anestesiólogos. Sin embargo, todos los fármacos tienen efectos colaterales y entre ellos se destaca la lesión hepática y la alta morbilidad que está a ella vinculada. Algunos estudios ya se han realizado para intentar establecer la precisa fisiopatología de esa lesión y los factores y agentes involucrados en su génesis ³⁻⁹.

Artículo recibido por la Universidade Federal do Rio Grande (FURG), Brasil.

1. Máster en Ciencias de la Salud FURG; Profesora Asistente de la Faculdade de Medicina da FURG

2. Profesora Doctora en Medicina; Profesora Asociada de la Faculdade de Medicina da FURG

3. Profesora Doctora; Profesora Afiliada al Departamento de Cirugía de la Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP)

4. Máster en Ciencias de la Salud; Profesor Auxiliar de la Faculdade de Medicina da FURG

5. Académico de Medicina; Académico de Medicina de la Faculdade de Medicina da FURG

Artículo Sometido el 27 de noviembre de 2010.

Aprobado para su publicación el 25 de julio de 2011.

Dirección para correspondencia:

Dra. Andrea Fogaça Soubhia

Rua General Portinho 35/ apto 803

96200210 – Rio Grande, RS

E-mail: andsoubhia@yahoo.com.br

La mayoría de las hipótesis sobre el mecanismo de acción de los anestésicos inhalatorios tienen como base sus características físico-químicas y sus efectos bioquímicos y neurofisiológicos, además de proponer la membrana celular, tanto en la porción lipídica como en la porción proteica, como sitio de acción ⁵.

El halotano parece ser el agente asociado a la lesión en la célula hepática a causa del vínculo de sus metabolitos oxidativos a los citocromos hepáticos (ellos empiezan a actuar como haptenos e inducen las respuestas de hipersensibilidad). La vía metabólica oxidativa que involucra al citocromo P-450 durante la exposición al halotano es idéntica a la vía metabólica observada con el enflurano, el isoflurano y el desflurano. Sin embargo, la expresión de los neo-antígenos debe ser relacionada con la cantidad de metabolismo de cada agente. Eso indica que, en términos de carga antigénica, halotano > enflurano > isoflurano > desflurano, ellos están en una proporción con relación al halotano de 10, 100 y 1.000 veces menos, respectivamente. El sevoflurano no está metabolizado en halogenato de trifluoracetila sino en hexafluorisopropanol, que no serviría como un neo-antígeno. Pero también ya fueron descritos casos de hepatitis después de la exposición al sevoflurano, lo que puede indicar más de un mecanismo involucrado en la formación de la lesión hepática o incluso, la presencia de la reacción cruzada, ya que en los casos descritos, los pacientes tuvieron contacto anterior con otros anestésicos inhalatorios. El objetivo de este trabajo, fue estudiar el efecto de los anestésicos inhalatorios halotano y sevoflurano en un modelo experimental de lesión hepática ¹⁰⁻¹².

METODOLOGÍA

Muestra

Fueron utilizados 30 ratones (*Rattus norvegicus albinus*) Wistar machos, con un peso promedio de 350 g y una edad de tres meses. Los animales, provenientes del criadero convencional controlado de la *Universidade Federal do Rio Grande* (FURG), fueron operados en el Laboratorio de Morfología Experimental del sector de Cirugía General de esa misma universidad. El proyecto de investigación fue evaluado y aprobado por el comité de ética en investigación de la FURG, bajo el protocolo nº 21/2007. El número de animales quedó definido según las normas del Colégio Brasileiro de Experimentação Animal (COBEA) que determina, como número mínimo de significancia, seis animales por cada grupo.

La muestra fue distribuida aleatoriamente en cinco grupos, cada uno con seis ratones, de acuerdo a lo que describimos a continuación: Grupo Control (n = 6); Grupo Fenobarbital (n = 6); Grupo Hipoxia (n = 6); Grupo Halotano (n = 6); y Grupo Sevoflurano (n = 6).

Procedimiento experimental

Todos los animales, con excepción de aquellos del grupo control, fueron tratados anteriormente con fenobarbital 0,1%

(1 mg.mL⁻¹), para inducir el complejo P-450 añadido al agua de beber por cinco días. La dosis mínima determinada fue de 15 mg.día⁻¹ de fenobarbital por ratón, y no se tuvieron en cuenta los animales que no alcanzaron este índice (control hecho por la ingestión mínima de 15 mL.día⁻¹ de agua). Veinte y cuatro horas antes del experimento se suspendió la administración del barbitúrico.

Los animales de los grupos hipoxia, halotano y sevoflurano fueron colocados individualmente en una caja de vidrio conectada a un aparato de anestesia con vaporizadores calibrados. Los ratones recibieron una mezcla de un 14% de oxígeno y un 86% de nitrógeno por el aparato de anestesia vía fluxómetro. La mezcla provocó una hipoxia, y se administraron los siguientes anestésicos:

Grupo Hipoxia: Los animales recibieron solamente la mezcla de un 14% de oxígeno y un 86% de nitrógeno por un período de dos horas.

Grupo Halotano: Los animales recibieron la mezcla de un 14% de oxígeno y de un 86% de nitrógeno y halotano al 1% (por vaporizador calibrado para esa concentración), por un período de dos horas.

Grupo Sevoflurano: Los animales recibieron la mezcla de un 14% de oxígeno y un 86% de nitrógeno y sevoflurano al 2% (por vaporizador calibrado para esa concentración), por un período de dos horas.

Al término del procedimiento anestésico, los ratones fueron devueltos a sus jaulas individuales y recibieron su pienso y su agua a su gusto.

Procedimiento de recolección de material y eutanasia

Los Grupos Control y Fenobarbital no quedaron expuestos a la anestesia inhalatoria previa, pero sí que fueron sometidos a la recolección de material y a la eutanasia conjuntamente con los demás grupos, o sea, 24 horas después del procedimiento experimental de los Grupos Hipoxia, Halotano y Sevoflurano.

La sangre recolectada fue inmediatamente llevada al Laboratorio Central del Hospital Universitario de la FURG. Las dosificaciones de la actividad enzimática de aspartato aminotransferasa (AST) y alanina aminotransferasa (ALT), fueron mensuradas por el método cinético en un aparato autoanalizador (Selectra).

Cinco muestras de cada hígado fueron retiradas para un examen histológico por microscopía óptica. Las muestras fueron introducidas en formol y tapado al 10%, sometidas al estudio histológico por la técnica hematoxilina-eosina (HE). En el hígado se analizó el apareamiento de:

- 1 - Esteatosis microvesicular: Definida como la presencia de acumulación lipídica bajo la forma de microvesículas citoplasmáticas, con un volumen menor que el del núcleo;
- 2 - Infiltrado leucocitario: Presencia de leucocitos (en especial, neutrófilos) en las diversas partes del lóbulo hepático;

- 3 - Necrosis: Caracterizada por condensación o desaparición del núcleo, intensa eosinofilia citoplasmática y destrucción y pérdida de la arquitectura de los cordones de hepatocitos (pérdida de la trabécula hepatocelular);
- 4 - Apoptosis: Caracterizada por el aspecto nuclear, o sea, la disposición de la cromatina en el núcleo y por el aspecto del citoplasma nuclear.

Los resultados de AST y ALT estuvieron expresados en promedio y desviación estándar, y los resultados de los análisis histológicos, en medianas y cuartiles. Para el análisis de la actividad enzimática y de las alteraciones histológicas se aplicaron los test de Análisis de Variancia no paramétrica de Kruskal-Wallis, y para la comparación de los promedios, los test de Newman-Keuls. El nivel de significancia utilizado fue de un 5%. El estudio estadístico fue realizado junto con el Sector de Estadística de la FURG con el programa Bioestat 4.0.

RESULTADOS

En cuanto a los valores del aspartato aminotransferasa (AST) en ratones de los Grupos Control, Fenobarbital, Hipoxia, Halotano y Sevoflurano, se encontraron los siguientes resultados (Tabla I).

Por el análisis estadístico, los valores del aspartato aminotransferasa (AST), en el Grupo Control, fueron iguales a los de los Grupos Fenobarbital e Hipoxia; sin embargo, valores mayores fueron encontrados en los Grupos Halotano y Sevoflurano, sin encontrar diferencia significativa entre ambos.

Respecto a los valores de la alanina aminotransferasa (ALT) en ratones de los Grupos Control, Fenobarbital, Hipoxia, Halotano y Sevoflurano, fueron encontrados los resultados que aparecen en la Tabla II.

Por medio del análisis estadístico, los valores de la alanina aminotransferasa (ALT) en el Grupo Control, fueron iguales

a los de los Grupos Fenobarbital e Hipoxia; pero los valores mayores se descubrieron en los Grupos Halotano y Sevoflurano, sin diferencia significativa entre ambos.

Sobre los valores de la esteatosis microvesicular en el hígado, observada en la microscopia óptica de coloración por HE en ratones de los Grupos Control, Fenobarbital, Hipoxia, Halotano y Sevoflurano, los resultados encontrados aparecen en la Tabla III.

Por el análisis estadístico, los valores de esteatosis microvesicular en el hígado en el Grupo Control, fueron iguales a los de los Grupos Fenobarbital, Hipoxia y Sevoflurano; valores mayores estadísticamente significativos fueron encontrados en el Grupo Halotano.

Respecto de los valores de infiltrado inflamatorio en el hígado, observado en la microscopia óptica de coloración por HE, los resultados encontrados aparecen en la Tabla IV.

Por el análisis estadístico, los valores de infiltrado inflamatorio en el hígado en el Grupo Control, fueron iguales a los de los Grupos Fenobarbital, Hipoxia y Sevoflurano; pero se hallaron valores mayores estadísticamente significativos en el Grupo Halotano.

Sobre los valores de necrosis en el hígado, que se verificó en la microscopía óptica de coloración por HE en ratones de los Grupos Control, Fenobarbital, Hipoxia, Halotano y Sevoflurano, los resultados encontrados aparecen en la Tabla V.

Por el análisis estadístico, los valores de necrosis en el hígado en el Grupo Control fueron iguales a los Grupos Fenobarbital, Hipoxia y Sevoflurano; sin embargo, valores mayores estadísticamente significativos fueron hallados en el Grupo Halotano.

En cuanto a los valores de apoptosis en el hígado, observados en la microscopía óptica de coloración por HE en ratones de los Grupos Control, Fenobarbital, Hipoxia, Halotano y Sevoflurano, los resultados encontrados aparecen en la Tabla VI.

Por el análisis estadístico, los valores de apoptosis en el hígado en el Grupo Control, fueron iguales a los de los Gru-

Tabla I – Valores Comparativos de AST en los Grupos Estudiados

AST	Control	Fenobarbital	Hipoxia	Halotano	Sevoflurano
	100	110	170	358	196
	111	120	135	343	180
	119	123	133	214	196
	120	121	155	219	185
	125	122	144	264	141
	130	109	154	284	188
Promedio de la Muestra	117,50	117,50	148,50	280,33	181,00
Desviación Estándar de la Muestra	10,67	6,28	13,98	60,67	20,57
Coefficiente de Variación - CV (%)	9,08%	5,34%	9,41%	21,64%	11,36%

Análisis de variancia por el test de Kruskal-Wallis. $H_{CRÍTICO} = 9,49$; $H_{CALCULADO} = 25,94$; $p = 0,0000$; comparación entre los promedios por Newman-Keuls $p < 0,05$; Control = Fenobarbital = Hipoxia.

Tabla II – Valores Comparativos de ALT en los Grupos Estudiados

ALT					
	Control	Fenobarbital	Hipoxia	Halotano	Sevoflurano
	20	20	44	395	50
	23	19	35	406	51
	21	29	41	176	53
	24	28	47	174	50
	30	40	49	129	47
	32	42	50	135	39
Promedio de la Muestra	25,00	29,67	44,33	235,83	48,33
Desviación Estándar de la Muestra	4,90	9,69	5,65	129,05	4,97
Coefficiente de Variación - CV (%)	19,60%	32,66%	12,75%	54,72%	10,21%

Análisis de variancia por el test de Kruskal-Wallis. $H_{CRÍTICO} = 9,49$; $H_{CALCULADO} = 24,16$; $p = 0,0001^*$; comparación entre los promedios por Newman-Keuls $p < 0,05$; Control = Fenobarbital = Hipoxia.

Tabla III – Análisis de la Esteatosis Microvesicular en los Grupos Estudiados

Esteatosis Microvesicular					
	Control	Fenobarbital	Hipoxia	Halotano	Sevoflurano
	0	0	0	2,0	0
	0	0	0	2,0	0
	0	0	0	0,0	0
	0	0	0	1,0	0
	0	0	0	2,0	0
	0	0	0	2,0	0
Mediana	0,00	0,00	0,00	2,00	0,00
Cuartiles	0,00	0,00	0,00	Q ₁ 1 Q ₂ 2	0,00

Análisis de variancia por el test de Kruskal-Wallis. $H_{CRÍTICO} = 9,49$; $H_{CALCULADO} = 9,6990$; $p = 0,0458^*$; comparación entre los promedios por Newman-Keuls $p < 0,0139^*$; Control = Fenobarbital = Hipoxia = Sevoflurano Halotano.

Tabla IV – Análisis de Infiltrado Inflamatorio en los Grupos Estudiados

Infiltrado Inflamatorio					
	Control	Fenobarbital	Hipoxia	Halotano	Sevoflurano
	0	0	0	1,0	0
	0	0	0	2,0	0
	0	0	0	3,0	0
	0	0	0	2,0	0
	0	0	0	2,0	0
	0	0	0	1,0	0
Mediana	0,00	0,00	0,00	2,00	0,00
Cuartiles	0,00	0,00	0,00	Q ₁ 1 Q ₂ 2	0,00

Análisis de variancia por el test de Kruskal-Wallis. $H_{CRÍTICO} = 9,49$; $H_{CALCULADO} = 13,9510$; $p = 0,0075^*$; comparación entre los promedios por Newman-Keuls $p < 0,0032^*$; Control = Fenobarbital = Hipoxia = Sevoflurano Halotano.

Tabla V – Análisis de Necrosis en los Grupos Estudiados

Necrosis	Control	Fenobarbital	Hipoxia	Halotano	Sevoflurano
	0	0	0	1,0	0
	0	0	0	1,0	0
	0	0	0	3,0	0
	0	0	0	3,0	0
	0	0	0	3,0	0
	0	0	0	3,0	0
Mediana	0,00	0,00	0,00	3,00	0,00
Cuartiles	0,00	0,00	0,00	Q ₁ 1 Q ₂ 3	0,00

Análisis de variancia por el test de Kruskal-Wallis. $H_{CRÍTICO} = 9,49$; $H_{CALCULADO} = 13,9697$; $p = 0,0074^*$; comparación entre los promedios por Newman-Keuls $p < 0,0032^*$; Control = Fenobarbital = Hipoxia = Sevoflurano = Halotano.

Tabla VI – Análisis de Apoptosis en los Grupos Estudiados

Apoptosis	Control	Fenobarbital	Hipoxia	Halotano	Sevoflurano
	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0
Mediana	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Cuartiles	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00

Análisis de variancia pelo test de Kruskal-Wallis. $H_{CRÍTICO} = 9,49$; $H_{CALCULADO} = 0,0000$; $p = 1,0000$; Control = Fenobarbital = Hipoxia = Sevoflurano = Halotano.

pos Fenobarbital, Hipoxia, Sevoflurano y Halotano, y no se registró diferencia significativa entre los grupos.

DISCUSIÓN

En este estudio, usamos el modelo experimental de hepatotoxicidad con anestésicos halogenados, posteriormente al tratamiento anterior con inductor enzimático fenobarbital en presencia de hipoxia. Estudios anteriores^{3,13} dejaron claro la necesidad de la presencia de los tres factores citados en conjunto para generar la lesión hepática. Algunos estudios nos sugieren que el hígado no preinducido, no logra metabolizar el halotano en cantidades suficientes hasta el punto de desencadenar los mecanismos de defensa que causan las lesiones en el tejido hepático, incluso en condiciones de hipoxia; y mientras más disminuye la concentración de oxígeno, más aumenta el daño hepático generado por el uso del halotano³. La hipoxia, además de sensibilizar el hígado con el halotano, también aumenta la producción de metabolitos intermedios tóxicos del metabolismo de esa misma sustancia.

La actividad enzimática (un medio de evaluación de la función hepática), mostró que los valores de promedio muestral de AST (280,33 para halotano y 181 para sevoflurano) y ALT (235 para halotano y 48,33 para sevoflurano), cuando se someten al análisis estadístico, no denotan una diferencia significativa. Ambos grupos presentaron valores elevados, pero con porcentajes más elevados para el Grupo Halotano. Los hallazgos de la actividad enzimática del presente estudio, se corresponden con los datos existentes en la literatura actual. Nagata y col.¹⁴ describen estudios en un modelo experimental en los cuales el sevoflurano produjo pequeñas elevaciones transitorias de las enzimas hepáticas AST y ALT, similares a las que resultan con el uso del enflurano y del halotano. Ese aumento de las enzimas hepáticas, sin embargo, remitió en 48 horas y volvió a los valores normales.

La evaluación histológica por la microscopía óptica permite la diferenciación de lesiones reversibles e irreversibles en el tejido hepático. La biopsia del hígado desempeña un papel central en la evaluación porque representa el medio más preciso para determinar la naturaleza de la lesión hepática, sea ella una necrosis, una inflamación, una esteatosis o una fibro-

sis. En este estudio se observaron la esteatosis microvesicular, el infiltrado leucocitario, la necrosis y la apoptosis celular en el hígado de los animales, como parámetros de una lesión parenquimatosa. La esteatosis microvesicular proviene de una acumulación de vacuolas de grasa en la célula. Se ve como pequeñas gotitas de grasa finamente dispersas en el citoplasma, sin desplazamiento del núcleo, y es el resultado de la lesión aguda generada por el fármaco hepatotóxico. Ya en el grupo que fue sometido al tratamiento con halotano pudimos comprobar la esteatosis microvesicular, confirmando los estudios ¹³, en los cuales otros tratamientos aislados con fenobarbital e hipoxia no generaron ninguna lesión celular en el análisis microscópico. En cuanto al sevoflurano, no fue encontrada esteatosis, lo que nos indica que el fármaco no tiene una toxicidad efectiva sobre el hepatocito y por tanto, no genera una lesión aguda visible a la microscopía óptica.

En cuanto a la infiltración leucocitaria que se manifiesta por la presencia de leucocitos (en especial los neutrófilos en las diferentes partes del lóbulo hepático caracterizando inflamación con estrés oxidativo, alteraciones de permeabilidad vascular y edema hepático), el presente estudio presentó el mismo estándar de la esteatosis, estando presente solamente en el Grupo Halotano.

Con relación a la necrosis celular, que se manifiesta por la condensación o por el desaparecimiento del núcleo, por la intensa eosinofilia citoplasmática y por la destrucción y pérdida de la arquitectura de los cordones de hepatocitos (pérdida de la trabécula hepatocelular), todavía no está totalmente clarificado el exacto mecanismo de muerte celular de la lesión hepática y si ella evolucionaría hacia una fase tardía para apoptosis. Pero constatamos en los datos recolectados para el análisis histológico por la técnica de coloración de HE, la persistencia del estándar, donde solamente en el Grupo Halotano se registraron lesiones necróticas.

En el estudio de la apoptosis, que se caracteriza por el aspecto nuclear (o sea, por la disposición de la cromatina en el núcleo y por el aspecto del citoplasma nuclear como una alteración tardía de la lesión celular que evolucionó para un proceso de necrosis), ese tipo de destrucción celular no fue encontrado en ninguno de los grupos, pues era un experimento agudo.

Con resultados similares a los obtenidos en este estudio, encontramos el estudio de Soma y col. ¹⁰ en la literatura, donde simios fueron anestesiados por 8 semanas consecutivas con sevoflurano. Al término del estudio, ninguna anormalidad patológica macroscópica, histopatológica o ultra-estructural del hígado se encontró.

Aunque la hepatitis inducida por la anestesia no tenga un promedio de apareamiento frecuente, debemos estar conscientes de la asociación entre la enfermedad y el uso de los anestésicos halogenados. La hepatitis por halotano produce tasas de morbilidad y mortalidad elevadas y la sobrevida de los pacientes más gravemente afectados puede exigir un trasplante hepático. Un historial de hepatitis inducida por anestesia es un motivo para evitar el uso posterior del halotano y de otros anestésicos halogenados, una vez que el cruce inmune, a pesar de ser remoto, puede ocurrir.

Como colofón, podemos decir, que si evitamos el uso del halotano, eso sería una forma aislada y más eficaz de disminuir la frecuencia de la hepatitis inducida por anestesia. Por otro lado, como ya dijimos, el sevoflurano es una alternativa segura, pues no está metabolizado como los otros halogenados y no forma haptenos. Actualmente no existen pruebas de que ningún metabolito del sevoflurano cause una lesión hepática grave ¹¹ y los estudios ¹² con el objetivo de correlacionar su metabolito (compuesto A), a la hepatotoxicidad, fueron inconclusos.

Concluimos por tanto, que el halotano no debe ser usado en casos quirúrgicos de adultos con historial anterior de lesión hepática por anestesia, y no debe ser aconsejado en la población pediátrica. Aunque en los niños, la aparición de la hepatitis parezca ser muy baja, debemos tener en cuenta la memoria inmunológica, que puede desencadenar una lesión hepática en la vida adulta del paciente después de otra exposición a la anestesia. El sevoflurano posee un potencial bajo de hepatotoxicidad, conforme a lo descrito en la literatura médica actual. Tal afirmación corrobora los resultados de esta investigación.

Algunos estudios confirman que los productos metabolitos del sevoflurano son menos reactivos (y probablemente menos perjudiciales) que los resultantes del halotano, enflurano, isoflurano e incluso del desflurano ¹². El sevoflurano preserva de manera más eficiente el flujo sanguíneo y el suministro de oxígeno hepático que el halotano, enflurano o desflurano; los efectos sobre la perfusión y la función metabólica hepática son parecidos con los del isoflurano ¹⁵. Parece poco probable que el sevoflurano pueda convertirse en una causa clínicamente importante de disfunción hepática grave postoperatoria; por eso, él es el anestésico ideal para pacientes con una enfermedad hepática anterior. Su uso es esencial en cirugías de gran porte y en trasplantes hepáticos, intervenciones en las cuales la disfunción hepática postoperatoria podría tener efectos perjudiciales sobre los pacientes con un historial de lesiones en el hígado.

Por tanto, podemos concluir diciendo que el grupo Sevoflurano, cuando se le comparó con el grupo Halotano, no presentó ninguna lesión en la microscopía óptica en el parénquima hepático.

REFERENCIAS

1. Powell-Jackson P, Geenway B, Willian R – Adverse effects of exploratory laparotomy in patients with unsuspected liver disease. *Br. J. Anesth*, 1982;69: 449-455.
2. Garrison RN, Cryer, HM et. al. – Clarification of risk factors for abdominal operations in patients with hepatic cirrhosis. *Ann. Surg*, 1984;199:648-653.
3. McLain GE – An animal model of halothane hepatotoxicity: roles of enzyme induction of hipoxia. *Anesthesiology*, 1979;51:321-326.
4. Shingu K, Eger, EI, Johnson, BH – Hepatic injury induced by anesthetic agents in rats. *Anesth Analgesia*, 1983;62:140-145.
5. Ray DC, Drumond, G – Halothane hepatitis. *Br. J. Anesth*, 1991;67:84-89.
6. Martin J, Dubbink DA, Plevak DJ et. Al. – Halothane hepatitis 28 years after primary exposure. *Anesth Analgesia*, 1992;74:605-611.

7. Fassoulaki A, Eger E, Johnson B – Brief periods of hypoxia can produce Hepatic injury in rats. *Anesth Analgesia* 1984; 63:885-889.
8. Mets B, James M – Hepatic energy charge and adenonucleotid status in rats anesthetized with halothane, isoflurane or enflurane. *Acta Anesth*, 1997;41:252-255.
9. Njoku D, Laster M, Eger E – Biotransformation of halothane, enflurane, isoflurane and desflurane to trifluoacetylata liver protein acylation and hepatic injury. *Anesth Analgesia*, 1997;84:653-659.
10. Soma LR, Tierney WJ, Hogan GK et al. – The effects of multiple administrations of sevoflurane to monkeys: clinical pathologic, hematologic and pathologic study. *Anesth Analgesia*, 1995;81:347-351.
11. Kharasch ED - Metabolism and toxicity of the new anesthetic agents. *Acta Anesthesiol Belg*, 1996;47:7-12.
12. Frink EJ – The hepatic effects of sevoflurane. *Anesth Analgesia*, 1995;81:46-51.
13. Brasil LJ, Amaral JL, Zettler CG et. al. – Modelo experimental de indução de lesão oxidativa hepática em ratos por halotano. *Arq Gastroenterol*, 2007;44:45-51.
14. Nagata R, Sameschima H, Komaki T et al. – The effects of inhalation of sevoflurane for an hour on the liver of beagles. *Jap J Anesth*, 1991;40:887-891.
15. Wallin RF, Regan BM, Napoli, MD – Sevoflurane: a new inhalation anesthetic agent. *Anesth Analgesia*, 1975;54:758-785.