

# LA CONTRIBUCION DEL HALOTHANE A LA ANESTESIA POR INHALACION EN GRAN BRETAÑA

**Dr. D. A. Buxton Hopkin.**

The Claring Cross Hospital Medical School.

Apenas hace diez años, en 1957, aparecieron dos artículos de marcada importancia en el *British Med. Journal* (1.2). El primero de ellos se refería a las propiedades farmacológicas de un nuevo agente anestésico llamado Halothane (Fluotane). El segundo de los artículos describía los hallazgos de un equipo de investigadores que habían realizado ensayos clínicos con este anestésico, bajo el patrocinio del Medical Research Council. Aunque este informe fue en su generalidad favorable fue incapaz de vaticinar que en menos de diez años alcanzaría gran popularidad.

Una encuesta realizada recientemente en Gran Bretaña, dió por resultado que el Halothane es el agente anestésico más utilizado en el mantenimiento de la anestesia (en un 80 por 100 de todas las anestесias). Estas cuartillas son un intento de explicar esta gran popularidad, mostrando al mismo tiempo como este agente ha alterado la aproximación a muchos problemas anestésicos.

Cuando el Halothane —Fluothane— llegó por primera vez a conocimiento de los anesthesiólogos británicos, estos ya habían abandonado virtualmente otros poderosos agentes inhalantes, como el Ciclopropano y el Eter. Esto comenzó allá por el año de 1947 con la introducción de los relajantes musculares, cuando se comprobó que con su ayuda se obtenían condiciones operatorias perfectas para intervenciones torácicas o abdominales, manteniéndose un plano ligero de anestesia por medio de Tiopental-Oxido Nitroso-Oxígeno y Dolantina intravenosa. Esta técnica era preferida a aquellas otras que incluían el Eter o Ciclopropano.

La depresión cardiovascular y metabólica que seguía a la eterización prolongada, había previamente limitado la extensión y duración de las operaciones en los viejos enfermos graves. Los relajantes permitían una cirugía más extensa y radical, disminuyendo así mismo el riesgo de las intervenciones en los pacientes con pobre estado físico.

La recuperación post-operatoria rápida que traía consigo esta técnica, redujo el número de complicaciones pulmonares al permitir la pronta implantación de ejercicios respiratorios y otras medidas fisioterapéuticas.

Finalmente, se observó una reducción en la incidencia del shock operatorio. Es necesario remarcar e este respecto, que la introducción de los relajantes coincidió con los avances logrados en la prevención y tratamiento del shock, entonces no es difícil entender el por qué el Halothane con su rápida popularidad ha influido tan activamente en ese cambio radical que han experimentado muchas actitudes.

Para explicar esto, tiene uno primero que admitir que el depender únicamente de relajantes y anestésicos intravenosos, tenía ciertas desventajas. La principal de estas era la falta de control, especialmente en intervenciones prolongadas. Una anestesia ligera requería grandes dosis de relajantes para mantener una relajación adecuada. Por otra parte, a fin de proveer condiciones satisfactorias para el cierre del peritoneo, el anesthesiólogo se veía a menudo obligado a administrar más relajantes al final de la operación. Como resultado de esto, no era infrecuente el encontrarse con dificultades para el retorno de la actividad mus-



cular que asegurara una adecuada ventilación alveolar. La neostigmina no siempre se mostraba efectiva a este respecto, apareciendo un nuevo estado que se denominó "curarización resistente a la Neostigmina". Este último no era infrecuente observarlo en pacientes de cirugía mayor abdominal.

Otra causa de represión respiratoria apareció con el uso de Dolantina intravenosa, cuya destrucción parecía ser más lenta a medida que la intervención se prolongaba.

También se observó que un plano ligero de anestesia era inadecuado para suprimir las respuestas autonómicas al trauma quirúrgico. Entre ellas encontraban irregularidades cardíacas, vasoconstricción e hipo.

Resumiendo, aunque el uso de relajantes y anestesia general ligera era un avance sobre métodos más antiguos, existían sin embargo algunas desventajas. Estas aparecieron principalmente como consecuencia de la dificultad existente al juzgar la dosis intravenosa correcta. Una vez inyectada en la corriente sanguínea, la duración de sus efectos dependía de los procesos metabólicos cuya actividad no podía predecirse con certeza.

Cuando por consiguiente, apareció el FLUOTHANE en 1957, los anestesiólogos ya estaban enterados de la falta de control que suponía el depender únicamente de agentes intravenosos. No nos sorprende por lo tanto que esta oportunidad de explotar este nuevo agente inhalante, haya sido tomado con tanto interés.

Poco después de aparecer los primeros informes en el Br. M. J., Brennan Hunter y Johnston (3) publicaron una encuesta sobre cinco mil anestésias con Fluothane. Estas cubrían prácticamente todo tipo de operaciones en pacientes que oscilaban desde el recién nacido hasta 90 años. Los resultados fueron muy favorables sobre la reducción de la hemorragia, la falta de irritación tranqueobronquial (especialmente en aquellos con enfermedad pulmonar crónica) y la recuperación rápida de la conciencia aún después de la administración prolongada.

El periodo de recuperación por otra parte, se caracterizó por la ausencia de complicaciones, particularmente el vómito.

Seguido a esto, el uso del Halothane se extendió rápidamente, llegando a ocupar un lugar primordial para la mayoría de las operaciones, excepto las abdominales y torácica. Sin embargo, muchos anestesiólogos fueron bastante reacios a combinar el Halothane con grandes dosis de músculos-relajantes. Existían informes de que especialmente el curare, intensificaba las propiedades hipotensoras del Halothane y que la combinación de ambos era potencialmente peligrosa. Ha sido descrito un caso que evolucionó fatalmente.

Desde entonces se ha sugerido que estas reacciones han sido debidas a sobredosis del Halothane, ya que ocurrieron durante el uso de vaporizadores inexactos que entregaban cantidades excesivas del anestésico.

A medida que se adquirió experiencia, los anestesiólogos se dieron cuenta que la combinación relajante-halothane era enteramente compatible e incluso, evitaba las desventajas de una acción prolongada. Varios defensores entusiastas del Halothane como Johnstone (4), Marret (5), Ellis y Burn, aconsejaron técnicas con Halothane y Oxígeno para todos los tipos de cirugía abdominal sin uso de relajante alguno. Estas técnicas incluían el circuito cerrado con concentraciones de Halothane relativamente altas. No obstante, la mayoría de los anestesiólogos prefirieron la combinación de relajantes y Halothane que según ellos, combina lo mejor de cada droga.

En la actualidad existen en uso común dos técnicas principales para cirugía abdominal. En cirugía abdominal baja —gineco'ógica, urológica e intestino grueso— muchos anestesiólogos inducen con un barbitúrico y suxametonio; una vez intubada la tráquea y ventilados los pulmones con 2-3 por 100 de Halothane durante cinco minutos, aparece una relajación muscular suficiente para cualquier intervención baja. Cuando se trata de intervenciones del abdomen superior, estos mismos anestesiólogos utilizan una dosis de curare de hasta 30 mg. y continúan controlando la respiración con con-



centraciones de Halothane del 0.5 al 1 por 100. Cuando la vuelta del esfuerzo respiratorio sugiere que ha pasado la acción del curare se incrementa la concentración al 2 por 100. Esto facilita al anestesiólogo continuar con el control de la respiración, proveyendo al mismo tiempo una relajación adecuada. En pacientes viejos o graves, nada mas es necesario al comenzar el cierre del peritoneo. Los enfermos jóvenes o musculosos, pueden requerir un incremento en la concentración del Halothane o en lugar de ello, 50 mg. de Suxametonio.

Es digno de mención que desde la introducción del Halothane en este tipo de intervenciones, no ha sido mencionada la curarización resistente a la Neostigmina u otras dificultades con el retorno normal de la respiración. Poco a poco el Halothane ha desplazado otros métodos en casi todas las ramas de la cirugía. Dos de estas merecen mención especial.

Los oftalmólogos, que previamente dependían casi totalmente de la anestesia local en operaciones intraoculares, ahora solicitan el Halothane en todas estas intervenciones. La neurocirugía, previamente realizada con técnicas relajantes, ahora se realiza casi en su totalidad bajo el Halothane y respiración controlada.

No tenemos tiempo de discutir técnicas en detalle, pues por otra parte llevarían el tiempo de una conferencia. Sin embargo, ya he mostrado que los anestesiólogos de Gran Bretaña prefieren depender de un agente inhalante como el Halothane. Este anestésico ofrece un mejor control durante la cirugía y asegura una recuperación mas rápida y completa que la obtenida cuando se utilizan métodos intravenosos.

Aunque los anestesiólogos británicos pueden haber tenido buenas razones para desear el retorno de los métodos anestésicos por inhalación, puede muy bien uno preguntarse por qué se han inclinado por el Halothane cuyas propiedades farmacológicas, en opinión de algunos críticos, presentaron ciertos aspectos nada deseables. Antes de concluir vamos a referirnos a estos, los cuales a la luz de la

experiencia, tienen un significado clínico menor de lo que en un principio se creyó.

Existen tres características en el Halothane que según sus críticos, sólo ellas descalificaban su uso general:

- 1.—Semejanza con otros agentes anestésicos halogenados.
- 2.—Su acción sobre el sistema cardiovascular.
- 3.—Su alegada hepatotoxicidad.

Vamos a analizar cada uno de ellos:

1.—Semejanza con otros compuestos halogenados.— El Halothane recuerda químicamente al Cloroformo y Tetracloruro de Carbono, en que en cada uno de ellos los átomos de hidrógeno de un hidrocarburo saturado han sido reemplazados por átomos halógenos. El olor del Halothane es también similar al del Cloroformo. La semejanza termina aquí. El Cloroformo contiene solamente tres átomos de Cloro, mientras que el Halothane contiene uno. Los otros halógenos contienen: un átomo de Bromo y tres de Fluor. La presencia de un predominio del Fluor es la explicación de la marcada estabilidad química del Halothane, el cual a diferencia del Cloroformo resiste completamente la acción de ácidos o álcalis fuertes.

El Cloroformo es un veneno protoplasmático a una dilución muy grande y es utilizado frecuentemente en farmacia para impedir contaminación de medicinas en estado líquido. Ejerce también una fuerte acción depresora sobre algunos procesos metabólicos de las células del cuerpo. El Halothane no tiene ninguna de estas propiedades. Investigaciones muy exhaustivas han mostrado que después de su administración es destruido en grado mínimo en el cuerpo y que casi en su totalidad se elimina con el aire expirado en forma pura. Su administración prolongada está libre de la subsiguiente depresión. En dos ocasiones la administración de anestesia con 2 por 100 de Halothane por más de 12 horas, fue seguida de una recuperación rápida y libre de signos de toxicidad, tales como vómitos o depresión cardiovascular.



Los estudios de Duncan y Raventós (6) sobre la distribución del Halothane en el cuerpo, son a este respecto de un gran significado. Después de la administración de este anestésico en cantidades clínicas, aumentó rápidamente su concentración en sangre alcanzando su máximo a la hora, con una cifra de 20 mg. por 100 ml. Este nivel permanece constante por más de seis horas.

El exceso de Halothane se deposita en la grasa perirrenal, cuya concentración se eleva de 55 mg. por 100 g. en treinta minutos a 950 mg. después de seis horas. Aún después de este tiempo, los depósitos de grasa siguieron incrementando su concentración, estimando Duncan y Raventós que se necesitaba 30 horas para saturar el cuerpo a una concentración de inhalación del 1.5 por 100.

La velocidad de absorción es tan grande, que aunque el Halothane se administre en un circuito completamente cerrado a una cantidad constante, el nivel del Halothane en la mezcla inspirada no aumenta. El exceso es depositado en la grasa corporal. Esto muestra que la afinidad del Halothane es muy limitada y de una naturaleza selectivamente específica. Parece deducirse que la cantidad de Halothane que el cerebro puede adquirir, es limitada y que la afinidad por el tejido graso excede en mucho a la de cualquier otra parte del cuerpo.

La caída de concentración después de la suspensión de su administración, es igualmente rápida. En la sangre arterial esta caída es del 50 por 100 a los 18 minutos, suficiente para producir recuperación de la anestesia.

Estos hechos explican el por qué de la administración del Halothane a pacientes en estado tóxico o con insuficiencia cardíaca activa, los que pueden ser abordados con confianza y sin miedo de intensificar el estado patológico o prolongar la recuperación. Esto sería imposible de lograr con el Cloroformo.

Respecto al paro respiratorio, aunque las concentraciones altas de Halothane abolen los movimientos respiratorios, esto ocurre mucho antes de que induzca paro cardíaco. El Cloroformo por el contra-

rio, produce paro cardíaco poco después de aparecer la respiratoria.

En 1961 Guedel demostró que la concentración de inducción del Cloroformo producía en un animal paro respiratorio y cardíaco a los 10 minutos. Raventós mostró que concentraciones de Halothane al 3 por 100 no producía paro en la primera hora; al 3.5 por 100 lo producía entre 45 minutos y una hora y al 4 por 100, en 20 a 30 minutos. De esto se desprende que la semejanza entre los dos compuestos, tanto clínica como experimental, es muy pequeña. Se han hecho intentos nada convincentes para establecer tal semejanza utilizando Cloroformo en un inhalador especial. En mi propio hospital se abandonaron tales experimentos a causa del excesivo vómito post-operatorio y empobrecimiento del estado general.

2.—Acción sobre los mecanismos cardiovascular.— Muchos de los ataques que ha recibido el Halothane han sido debido a sus propiedades hipotensoras y sus capacidad para deprimir la actividad cardíaca. Los efectos hipotensores aparecen principalmente como consecuencia de una depresión de la actividad simpática. Aunque esto es principalmente de origen central, algunos creen que participa también un bloqueo ganglionar. El resultado final es un estado general de vasodilatación debido a la relajación de la musculatura lisa de los vasos sanguíneos.

Burton y algunos otros autores han mostrado que tal vasodilatación reduce la presión crítica de cierre, y que al reducir el flujo sanguíneo periférico lo aseguran a una presión más baja.

El Profesor Payne (7) de Londres, ha medido en varias ocasiones el rendimiento cardíaco bajo anestesia con Halothane, no encontrando cambio alguno. A pesar de la caída de la presión sanguínea la circulación permaneció siendo adecuada, posiblemente debido a un incremento en la velocidad del flujo. Lejos de ser una desventaja, la mayoría de los anestesiólogos consideran esta vasodilatación como beneficiosa. Según Johnstone, esto explica las propiedades antishock del Halothane, recomendando su uso en el tra-



tamiento anestésico de pacientes chocados.

Yo tengo una personal experiencia con bastante éxito, en la recuperación de pacientes bajo shock grave con el empleo de Halothane y Clorpromazina intravenosa. Bajo esta técnica fuimos capaces de colocar un injerto aórtico a un paciente con un aneurisma abdominal roto, al cual en el momento de la intervención no fue posible palparle pulsos.

La depresión cardíaca que se dice ejerce el Halothane, no tiene significación clínica alguna. Por ejemplo, el Halothane es empleado extensamente en la cirugía del corazón abierto, sin que aparezca efecto pernicioso alguno. Yo lo he utilizado en dos ancianos con insuficiencia cardíaca que presentaron hemorragia intestinal y empiema de la vesícula biliar respectivamente. En ambos casos, tanto la anestesia como la recuperación fueron buenas.

3.—Hepatotoxicidad.— Desde hace algunos años existe una considerable preocupación nacida de informes americanos que alegaban que el Halothane era hepatotóxico. Su semejanza química con el Cloroformo apoyó estas sospechas y cuando apareció la primera ictericia después de una anestesia con Halothane, ya no hubo dudas sobre a quien culpar.

Las divisiones médicas de la I.C.I. emprendieron una detallada investigación de la incidencia y patología de esta ictericia. Brevemente, sus conclusiones fueron las siguientes:

- 1.—Cualquiera esperaría que una sustancia hepatotóxica produciría lesión hepática en los animales de experimentación. No ha sido posible producir ictericia o lesiones hepáticas con el Halothane en una amplia gama de animales de experimentación, desde el ratón hasta el mono.
- 2.—La incidencia de ictericia después de administrar Halothane no sigue un patrón clínico definido. Solamente ha ocurrido algunas veces, variando de

pocos días a unas cuantas semanas. Las lesiones patológicas son indiferenciables de las de la Hepatitis Infecciosa.

- 3.—Su incidencia coincide estadísticamente con la calculada para la Hepatitis Infecciosa.

Es bastante viable la sugerencia de que la ictericia que sigue al Halothane es el resultado de una sensibilidad adquirida. En realidad, no existen fundamentos que confirmen esta suposición y el Halothane no produce, como sería de esperar, lesiones o reacciones alérgicas de la piel. Existe evidencia de que el trauma quirúrgico predispone a un trastorno; he aquí un ejemplo personal. En mi hospital, un paciente tuvo una ictericia grave después de una gastroscopía en la que se utilizó Halothane, anestésico empleado ya previamente en el mismo enfermo para cirugía gástrica. Meses más tarde, este mismo paciente recibió Halothane por una perforación ulcerosa. Más tarde todavía, volvió a recibirlo para una gastrostomía y en vista de su pasada historia, ya no utilicé Halothane y a pesar de ello la ictericia hizo su aparición al noveno día del postoperatorio.

Volviendo a mi tema original, la contribución del Halothane a la anestesia por inhalación, he intentado mostrarles a Uds. como la práctica anestésica de mi país, se ha movido alejándose de la utilización única de la combinación relajantes-opiáceos.

La razón de ello es el gran control y flexibilidad que proporciona el Halothane. Esto ha sido logrado a ningún costo por lo que al paciente se refiere, pues en realidad ha reducido las complicaciones anestésicas. Los temores que en un principio se tenían por su semejanza al Cloroformo, no se han confirmado. De esta manera el Halothane se ha establecido por sus propios méritos como un agente anestésico seguro, con casi ilimitadas aplicaciones.



**BIBLIOGRAFIA**

- 1.—Burn, Epstein, Feigan and Paton.  
“Some pharmacological actions of Fluothane”.  
Br. Med J. ii, 479, 1957.
- 2.—Burns, Mushing, Organe and Robertson  
“Clinical investigations of Fluothane”.  
Br. Med. J., ii, 483, 1957.
- 3.—Brennan, Hunter and Johnstone  
“Halothane: A clinical assessment”.  
Lancet, ii, 453, 1957.
- 4.—Johnstone.  
“Halothane-Oxygen: A universal anaesthetic”.  
Br. J. Anaesth. 33: 29, 1961
- 5.—Marret.  
“Halothane: Its use in closed circuit”  
Br. Med. J., ii, 331, 1957.
- 6.—Duncan and Raventós.  
“The pharmacokinetics of Halothane (Fluothane) anaesthesia”.  
Br. J. Anaesth. 31: 319, 1959.
- 7.—Payve, Gardiner and Verner.  
“Cardiac output during Halothane anaesthesia”.  
Br. J. Anaesth. 31: 87, 1959.

