

## ARTÍCULO ORIGINAL

---

### **La historia de la introducción del halotano en la anestesia moderna. La contribución de Jaume Raventós i Pijoan (1905-1982)**

#### **The history of the introduction of halothane in modern anaesthesia. The contribution of James Raventós I Pijoan (1905-1982)**

Fernando Gilsanz\*, Emilia Guasch\*\*, Nicolás Brogly\*\*\* y Ricardo Navarro\*\*\*\*

[fernando.gilsanz@uam.es](mailto:fernando.gilsanz@uam.es)

#### **RESUMEN**

Jaume Raventós i Pijoan (1905-1982) se formó en el Instituto de Fisiología de la Universidad de Barcelona que dirigía el Profesor Augusto Pi i Sunyer. En 1935, becado por la Junta de Ampliación de Estudios (JAE) se trasladó a Edimburgo para investigar sobre neurotransmisión. Al estallido de la Guerra Civil Española decidió permanecer en el Reino Unido, e inició su labor investigadora en la “General Chemical Division” de la industria farmacéutica “Imperial Chemical Industries” (ICI). Todas sus más importantes contribuciones científicas las realizó en ICI hasta su jubilación en 1967. Inicialmente, su línea de investigación estuvo enfocada hacia los fármacos anestésicos intravenosos, principalmente los barbitúricos. En 1946 introduce un nuevo tio-barbitúrico el Kemithal. En 1956, dio a conocer las propiedades de un anestésico inhalatorio el halotano. El primer halogenado con unas características farmacológicas que desplazaron a los inhalatorios previos. Los primeros estudios clínicos se realizaron en Manchester, Oxford, Duke, Vermont, Pittsburgh. La introducción del halotano llevó consigo el desarrollo de vaporizadores calibrados.

**PALABRAS CLAVE:** Jaume Raventós, halotano, primeros estudios clínicos, vaporizadores calibrados

#### **ABSTRACT**

James Raventós i Pijoan (1905-1982) trained with Professor Augusto Pi Sunyer in the Institute of Physiology of the University of Barcelona. In 1935, he received a fellowship of the Spanish Government (JAE) to investigate neurotransmission in Edinburgh. When the Spanish Civil War began, he decided to stay in the United Kingdom and initiated his research on anaesthesia in the Department of General Chemical Division of the Imperial Chemical Industries, (ICI). He retired in 1967. His initial investigations in ICI were in connection with barbiturates. In 1946, he introduced Kemithal. In 1956, he described the pharmacologic properties of a new inhalation agent halothane. Halothane displaced in clinical practice the use of the previous inhalation agents. The first clinical

---

\* Académico de Número de la Real Academia de Doctores de España. Académico de la Real Academia Nacional de Medicina de España. Catedrático de Anestesia-Reanimación. Profesor Emérito. Departamento de Cirugía. Facultad de Medicina. Universidad Autónoma de Madrid.

\*\* Jefe de Sección. Servicio Anestesia, Reanimación y Terapéutica del Dolor. Hospital Universitario la Paz/Carlos III/Cantoblanco. Madrid

\*\*\* Médico Adjunto. Servicio Anestesia, Reanimación y Terapéutica del Dolor. Hospital Universitario la Paz/Carlos III/Cantoblanco. Madrid.

\*\*\*\* Teniente Coronel. Servicio Anestesia, Reanimación y Terapéutica del Dolor. Hospital Central de la Defensa Gómez Ulla. Madrid.

publications of halothane were conducted in Manchester, Oxford, Duke, Vermont, Pittsburgh. The introduction of halothane involved the development of calibrated vaporizers.

**KEYWORDS:** Jaume Raventós, halothane, preliminary clinical studies, calibrated vaporizers

## 1.- INTRODUCCIÓN

---

La biografía de un médico y ponerla en conexión con las circunstancias históricas de su época es una labor imprescindible para la reconstrucción científica del pasado científico.

Es oportuno empezar este artículo sobre Jaume Raventós i Pijoan con el viejo tema de la contribución española a la ciencia con la afirmación de Santiago Ramón y Cajal en “El Ideal de la Ciencia”: *“Puesto que vivimos en pleno misterio, luchando contra fuerzas desconocidas, tratemos en lo posible, de esclarecerlo. No nos desaliente la consideración de la pobreza de nuestro esfuerzo ante los magnos e innumerables problemas de la vida. Concluida la ardua labor, seremos olvidados, como la semilla en el surco; pero algo nos consolara el considerar que nuestros descendientes nos deberán parte de su dicha y que, gracias a nuestras iniciativas, el mundo, es decir, aquella minúscula parte de la Naturaleza objeto de nuestros afanes, resultará un poco más agradable e inteligible”*. (1)

Estas reflexiones de Santiago Ramón y Cajal se pueden aplicar a la aportación de Jaume Raventós i Pijoan a la anestesiología. Un acontecimiento importante en la historia de la medicina, en concreto de la cirugía, es la introducción, en la práctica clínica de la anestesia moderna del halotano (*halothane, fluothane*) en 1956. La incorporación al arsenal anestésico del halothane se acompañó con el desarrollo de nuevos vaporizadores calibrados y de una mayor seguridad en la anestesia inhalatoria.

En la revisión de J.A. Matthews y J.F. Cumming, *“Current status of halothane”*, publicada en 1971, se reseña la importancia del hito histórico de la comercialización del halothane: *“Halothane has become one of the most popular and therefore one of the most important anaesthetic agents in use today throughout the world. It achieved this standing within about 15 years because thorough investigations and widespread application under many different conditions demonstrated that its use can offer significant advantages to the patient and the surgical team, with relatively few precautions and side effects to be remembered”*. (2)

En esta historia sobre la eclosión de la anestesia inhalatoria que se inició con la incorporación del halothane al vademécum anestésico es de justicia resaltar la contribución científica de Jaume Raventós i Pijoan.

## 2.- BIOGRAFÍA

---

Jaume Raventós i Pijoan nació en Barcelona, el 3 de agosto de 1905, en el número 74 de la Ronda de San Antonio. Hijo del prestigioso cirujano, del Hospital de la Santa Cruz, Antoni

Raventós Avinyó (1869-1919), que realizó la primera apendicectomía en Cataluña y sobrino del historiador y arquitecto Josep Pijoan Soterias (1881-1963).

Antoni Raventós Avinyó colaboró con el fisiólogo August Pi Sunyer (1879-1965) en la introducción de la raquianestesia en España, señalando los peligros del empleo de cocaína en dicha técnica. En 1901, publicaron *“La investigación experimental y clínica sobre la raquianestesia. Peligros inmediatos de la inyección analgesiante intrarraquídea”*.

Jaume Raventós finalizó el bachillerato en 1922 y se licenció en medicina en la Universidad de Barcelona en 1930. Durante la licenciatura fue alumno interno de la Cátedra de Fisiología, posteriormente médico interno y en 1934 profesor ayudante de clases prácticas de Fisiología Humana. Siempre se consideró discípulo de August Pi i Sunyer. (3)

Raventós recibió el magisterio de la escuela de fisiología de August Pi i Sunyer, Catedrático de Fisiología de Barcelona desde 1916 y Director del Instituto de Fisiología. Otros compañeros de Jaume Raventós en el Instituto de Fisiología fueron: Santiago Pi i Sunyer (1893-1981), Jesús María Bellido i Golferichs (1880-1952), Jaume Pi i Sunyer (1851-1897), Francesc Durán i Reynals (1899-1958), José Puche Álvarez (1895-1979) y Leandro Cervera y Astor (1891-1964). Jaume Raventós también colaboró en las investigaciones quirúrgicas de Francesc Doménech i Alsina (1901-1961) introductor de la cirugía experimental en Cataluña. (4). En este ambiente científico Raventós inició su brillante trayectoria investigadora.



Figura 1. Jaume Raventós Pijoan

El Instituto de Fisiología de la Mancomunidad de Cataluña se fundó en 1920. La Mancomunidad de Cataluña se constituyó en 1914, representó hasta su disolución por el General Primo de Rivera en 1925, un importante centro de investigación científica en Cataluña. La Mancomunidad de Cataluña, financió el “*Institut d’Estudis Catalans*” (fundado en 1907) y el “*Institut d’Electricitat i Mecànica Aplicades*” (1911). A instancias de August Pi i Sunyer se financió la creación del Instituto de Fisiología en 1920. Las relaciones del “*Institut d’Estudis Catalans*” con la Junta para Ampliación de Estudios (JAE) fueron estrechas. Existía una excelente relación entre Ramón Turró Darder (1854-1926), Esteban Terradas Illa (1883-1950) y Pi i Sunyer, lo que facilitó la concesión de becas a investigadores catalanes miembros de estas instituciones. (5-6)

En 1934 Jaume Raventós defendió su Tesis Doctoral sobre los efectos de la nicotina en la conducción nerviosa, “La acción de la nicotina sobre la conducción del influjo nervioso”, en la Universidad de Barcelona. La nicotina no solo interrumpe la conducción en las sinapsis ganglionares sino también a través de las fibras nerviosas. La nicotina puede sensibilizar las terminaciones nerviosas vasoconstrictoras.

Ese mismo año es nombrado secretario de la sección de ciencias del “*Institut d’Estudis Catalans*” y en 1935 obtiene el Premio Gari de la Real Academia de Medicina de Barcelona por su memoria sobre los diuréticos y es nombrado Académico Correspondiente de esta institución. (7)

En Julio de 1935 pensionado por la JAE decidió irse a Edimburgo, con el objetivo de profundizar conocimientos en el campo de la neurotransmisión, en el Departamento de Farmacología del Prof. Alfred Joseph Clark (1885-1941). Allí prosiguió sus investigaciones sobre la acción de diversas sustancias en la transmisión del impulso nervioso. Permaneció con el Prof. Clark desde 1935 a 1939. Durante su estancia en Edimburgo se casó con la hispanista Margaret Hambleton Seddon (1911-1998), autora del “*A Modern Spanish Dictionary*” (London: English Universities Press, 1953). Durante su residencia en Edimburgo seguirá estando en contacto con Barcelona y enviando sus trabajos y resultados a la “*Societat Catalana de Biologia*”.

Durante la Guerra Civil decidió permanecer en Gran Bretaña y al finalizar la confrontación se le restringió su beca de la JAE, e inició su participación como farmacólogo en el Departamento de Investigaciones Farmacológicas de los Laboratorios del “*Imperial Chemical Industries*” (ICI), en Cheshire, Manchester, dirigido por el *Senior Lecturer* de Clark, C.M Scott. Toda su fructífera labor investigadora la realizó en la “*General Chemical Division of ICI*” hasta su jubilación en 1967. (8-9)

A lo largo de su trayectoria científica recibió múltiples premios y distinciones como reconocimiento a su labor investigadora. Perteneció a la Sociedad Catalana de Biología

(SCB), siendo secretario de publicaciones (1925-1932). El 19 de octubre de 1967, fue nombrado Presidente de la “Manchester Society”. Recibió la Medalla Henry Hill Hickman del “Council of the Royal Society of Medicine” en 1968-1969. Este reconocimiento se otorga cada tres años por méritos sobresalientes en anestesia, “*original work of outstanding merit in anaesthesia*”. El 28 de mayo de 1968, la Asociación Catalana de Anestesiología y Reanimación, de la Academia de Ciencias Médicas de Cataluña y Baleares a propuesta del Dr. Francisco Puigdollers Colas, Presidente de la Asociación, instauró un premio anual con su nombre para el autor del mejor trabajo científico de anestesia. En 1973, fue galardonado junto al químico Charles Suckling (1920-2013) con el “Premio John Scott of the City of Philadelphia”. En 1981, el 14 de julio, fue nombrado “Honorary Fellow” por el “Board of the Faculty of Anaesthetists of the Royal College of Surgeons”. Este homenaje estuvo presidido por los Profesores John Nunn, J Payne y J G Robson. La ceremonia se realizó en el “Imperial Chemical Industries”, en Arderley Park Cheshire. El *laudatio* fue dictado por el Profesor y Decano del “Royal College” J.P. Payne. El 13 de diciembre de 1981 es nombrado Miembro de Honor de la Sociedad Española de Anestesiología y Reanimación. El 13 de Enero es designado Miembro de Honor de la Academia de Ciencias Médicas de Cataluña y Baleares. (9-12) (figura 2)



Figura 2. Premio John Scott

Raventós murió en Manchester, el día 22 de diciembre de 1982, a los 77 años de edad. En su obituario publicado en el “*British Journal of Pharmacology*” se conceptualiza su metodología científica: “*James Raventós ...was completely dedicated to experimental work in the laboratory and remained so until he retired. His idea of bliss was a reasonably well equipped laboratory, a personal assistant whom he had selected and trained, two others to*

*help, and an anaesthetic to study. And in his operation technique he was superb-near meticulous and unfused*". Charles Suckling describió a su amigo Raventós como: *"Wise with an impish sense of humour and an infectious chuckle, cautious until sure of his facts"*. (13)

Raventós consideraba que su aportación a la ciencia no era trascendental, en relación a que un premio llevase su nombre escribió, su discreción es evidente: *"La meva contribució al progrés de la Medicina ha estat relativament petita i és per tant un gran honor per a mi saber que els meus compatriotas i amics volen reconèixer i perpetuar els meus enforcos d'una manera tan delicada"*. (11-14)

### 3.- PUBLICACIONES CIENTÍFICAS DE JAUME RAVENTÓS EN ESPAÑA (1925-1935)

---

Las publicaciones científicas de Raventós durante su etapa en Barcelona están relacionadas con las líneas de investigación del Instituto de Fisiología que dirigía Augusto Pi I Sunyer y están editadas en las revistas: "Instituto de Fisiología" y "Trabajos de la Sociedad Catalana de Biología", que han sido digitalizadas y se pueden consultar en *"Revistes Catalanas amb Accés Obert"*. (15). La gran mayoría de los artículos están escritos en catalán en revistas editadas en Cataluña y en castellano en el "Instituto de Fisiología". Carlos Hervás ha revisado la obra científica de Raventós en España. (14).

Los artículos más importantes versan en: Sensibilidad trófica; Técnicas para evitar la glucólisis in vitro; Modificaciones de la tasa de cloruros sanguíneos y de la reserva alcalina en la oclusión intestinal experimental; Acción fisiológica de la sintalina; Nuevas investigaciones sobre la sensibilidad química del neumogástrico pulmonar, receptores químicos pulmonares sensibles a las oscilaciones de anhídrido carbónico en sangre; Hipertensión arterial de origen central, mecanismos por los que se produce una respuesta hipertensiva en la isquemia cerebral; Acción de la nicotina, adrenalina, cloruro de bario y acetilcolina sobre las arterias aisladas; Papel del tubo digestivo en la concentración globular y en las variaciones de cloro y sodio del shock histamínico; El simpático sensitivo pélvico, estudio los reflejos respiratorios y circulatorios como respuesta a la dilatación del recto y vejiga; Sobre la síntesis de los ácidos grasos amínicos por los organismos animales; Sobre el bloqueo de la conducción nerviosa por la nicotina; Nicotina y asfixia; Acerca de la localización selectiva en la intoxicación nerviosa por la nicotina; La acción de la nicotina sobre la conducción del influjo nervioso; Acción de la nicotina sobre las fibras simpáticas pre y post-ganglionares y sobre las arterias aisladas. Además, de Raventós los otros autores firmantes de estas publicaciones son José Puche, Augusto Pi y Sunyer, Francesc Domenech Alsina (14-29)



#### 4- PUBLICACIONES CIENTÍFICAS DE JAUME RAVENTÓS EN EL REINO UNIDO (1936-1965)

---

Durante su estancia en Edimburgo, Raventós enfocó sus líneas de investigación en la acción de la acetilcolina en la transmisión nerviosa y en la farmacología de los barbitúricos. Raventós en preparaciones de fibra muscular, corazón e intestino de rata y rana, analizó las interacciones de la acetilcolina con sales de amonio cuaternario y atropina. El objetivo de estos experimentos era demostrar la acción de la acetilcolina con receptores específicos. Su segunda línea de investigación está en relación con una beca del *“Imperial Chemical Industries”* para el desarrollo de nuevos barbitúricos. (30-35).

Las primeras investigaciones de Raventós en relación con los barbitúricos se iniciaron en Edimburgo para continuar después en Manchester, en los laboratorios de ICI. Raventós estudió en animales de laboratorio la influencia de la temperatura ambiental sobre la acción de los barbitúricos, resaltando que una elevación de la misma prolongaba la duración del efecto del evipán (hexobarbital). (36). También, publicó artículos donde detallaba sus resultados respecto a la importancia de la edad, peso del animal en los efectos del evipán. Asimismo, analizó el modo de eliminación de las infusiones continuas intravenosas de evipán, señalando que el aclaramiento seguía un modelo exponencial. (37-38).

En 1946, con la colaboración de H.C. Carrington desarrollan un nuevo tio-barbitúrico, el Kemithal. El Kemithal (ácido 5-ciclohexanil-5-allil-2-thiobarbitúrico o tiobarbital) es un barbitúrico de acción ultracorta, con una potencia la mitad del pentotal y algo inferior a la del evipán, y con una baja toxicidad. (39)

Ese mismo año investiga una nueva técnica para cuantificar barbitúricos y tío-barbitúricos en material biológico de animales (tejidos y fluidos) mediante cromatografía. Asimismo, en 1946, modifica las técnicas de Hardy, Wolff y Goodell y las aplica en ratas (estimulación con calor de la cola) para valorar el efecto analgésico de la morfina, petidina, aspirina, fenazona, hashish, y fenobarbitona. En 1949 estudia los efectos antagonistas de los antipalúdicos (pamaquina, cloroquina, quinina, paludrina, compuestos 3349 y 2666) sobre las acciones de la adenosina en distintas preparaciones experimentales (ciego aislado de gallina, duración de la conducción aurículo-ventricular en el corazón de cobaya). Esta investigación la realizó con la colaboración de otro exiliado Juan Madinaveitia Jungerson (1912-1973), cuyas investigaciones fundamentales versaron sobre el factor de difusión (hialuronidasa). En los laboratorios de investigación de ICI, Madinaveitia estudió la bioquímica y el modo de acción de los nuevos medicamentos antipalúdicos, del tipo de la paludrina, que habían sido descubiertos en Inglaterra para el tratamiento del paludismo. (40-43)

La siguiente línea de investigación en ICI de Raventós, más trascendente, un hito en la historia de la farmacología anestésica sería los anestésicos inhalatorios. El objetivo era



poder sustituir al éter y cloroformo del arsenal anestésico. A continuación, vamos a exponer los resultados experimentales más importantes de la investigación realizada por Raventós. (figura 3).

*Brit. J. Pharmacol.* (1956), **11**, 394.

## THE ACTION OF FLUOTHANE\*—A NEW VOLATILE ANAESTHETIC

BY

J. RAVENTÓS

*From the Research Department, Imperial Chemical (Pharmaceuticals) Ltd., Hexagon House, Blackley, Manchester, 9*

WITH AN APPENDIX BY R. R. GOODALL

(RECEIVED MAY 31, 1956)

Figura 3. Artículo J. Raventós

El halothane es aproximadamente dos veces más potente que el cloroformo y cuatro veces más que el éter en perros. Su seguridad o índice terapéutico es 3:3 en el ratón, dos veces la del cloroformo y el éter. La inducción y recuperación son rápidas, sin excitación, con ausencia de vómitos y una aceptable relajación muscular. (44).

En perros premedicados con morfina, Raventós no encontró diferencias en la medición del gasto cardiaco antes y durante la inhalación para el mantenimiento con halothane. Este inhalatorio ocasionaba hipotensión arterial en perros, gatos y conejos. En perros y gatos, el halothane produce bloqueo ganglionar mesentérico, que explicaría la hipotensión arterial. También observó bradicardia, y sensibilización del miocardio a las catecolaminas. (44)

Cuando se anestesia con halothane, según Raventós, en un circuito abierto, la concentración en sangre arterial aumenta rápidamente en la inducción y permanece constante durante el mantenimiento, y disminuye con rapidez cuando se cesa su administración. (44)

En la publicación de Raventós de 1956 se reseñó que el halothane no alteraba la función hepática. El examen al microscopio del hígado de los perros anestesiados de manera repetida con halothane solo evidenció cambios mínimos sin degeneración grasa. Tampoco observó modificaciones en la función renal en ratas, incluso después de varias anestесias. El examen histológico renal en ratas, perros y monos evidenció dilatación del túbulo contorneado proximal. No había necrosis tisular y los estudios de histoquímica no demostraron modificaciones en la fosfatasa alcalina o en esterases no específicas en los túbulos dilatados. (44)

En 1959, Duncan y Raventós investigaron la farmacocinética (distribución, metabolismo y eliminación) del halothane. Después de la inhalación de halothane al 1,5%, a la hora existe un equilibrio entre la concentración arterial del inhalatorio con el vapor inhalado. La concentración arterial de halothane es de 20 mg/100 ml durante una anestesia de seis horas de duración. Las concentraciones de halothane en el cerebro y el hígado son más altas que en la sangre arterial, y aumentan de manera lenta durante la anestesia. A los treinta minutos la concentración en estos órganos es 20 mg/100g. En un acto anestésico de seis horas de duración, la concentración en el cerebro y hígado es 40-50 mg/100 g. La acumulación de halothane era más rápida en la grasa perirrenal. La concentración de halothane aumenta en la grasa perirrenal de 55 mg/100 g a los 30 minutos a 950 mg/100 g a las seis horas. Si la cirugía dura más de seis horas se continúa saturando el compartimento graso. Se considera que sería precisa una cirugía con una duración de 20-30 horas para saturar este compartimento graso. Cuando se finaliza la administración de halothane estudiaron la diferencia en la concentración arterial y venosa del inhalatorio. En la sangre arterial la concentración disminuye de manera logarítmica de 20 mg/ 100 ml a 1,4 mg/100 ml a la hora de cerrar el vaporizador. Esta disminución corresponde a un aclaramiento aproximado del 50% en 14 minutos. A los veinte minutos la concentración arterial de halothane ha disminuido a 7,5 mg/100 ml. La concentración en sangre venosa disminuye de manera más lenta, un 50% a los 45 minutos. A la hora la concentración venosa de halothane es 6 mg/100 ml. (45)

También el equipo de investigación de Raventós en ICI estudió la mezcla azeotrópica halothano-éter, 68,3 partes de halothane mezcladas con 31,7 partes de dietil éter en animales de laboratorio. Esta mezcla tiene una temperatura de ebullición de 52,7°C que es más elevada que el de sus componentes. Esta mezcla azeotrópica producía similar hipotensión arterial, bradicardia, depresión respiratoria y sensibilización del miocardio a la adrenalina que el halothane. Además, esta mezcla no disminuía el riesgo de explosión. (46)

Los productos de descomposición del halothane con la cal sodada en un circuito cerrado no alcanzan niveles tóxicos. En ratas y ratones ningún compuesto alcanzó 0,01% ww. Raventós y Lemon analizaron los compuestos biodegradados, similares a determinados fluorocarbonos insaturados, en concreto el diclorohexafluorobuteno (DCHFB) y otros 14 bioderivados del halothane demostrando la ausencia de toxicidad. Solo era tóxico cuando se anestesiaba con concentraciones de halothane muy superiores a las usadas en la clínica. (47-49)

Raventós, en la década de los sesenta del siglo pasado, profundizó en el conocimiento de las acciones del halothane en la regulación de la presión arterial, investigó las acciones sobre el sistema nervioso autónomo (50) y los mecanismos de regulación de la tensión arterial. (51). También estudió los efectos de los anestésicos sobre la secreción gástrica. (52)

En 1961, insistió en que el halothane inhibe la actividad de los ganglios simpáticos. El halothane no produce hipotensión arterial en el gato espinal y en los animales totalmente simpatectomizados. Raventós observó que la hipotensión arterial en animales con shock hemorrágico es similar a la del animal normal (50). En 1962, se vuelve a plantear los mecanismos por los cuales existe hipotensión arterial en las anestésias con halothane. Volvió a afirmar la teoría de la existencia de vasodilatación de la musculatura lisa arteriolar (vasodilatación periférica) por efecto gangliopléjico (51). En la actualidad sabemos que el halothane produce depresión de la contractilidad del miocardio.

Finalmente, Raventós publicó en 1965 una revisión del halothane con comentarios personales clínicos de sus investigaciones en la Revista Española de Anestesiología y Reanimación. (53)

## 5.- INVESTIGACIÓN CLÍNICA INICIAL DE LA ANESTESIA CON HALOTHANE EN EL REINO UNIDO

---

La Sección de Farmacología de ICI fue fundada en 1944 y había estado investigando compuestos químicos con flúor para su uso como aerosoles y refrigerantes. En 1930, John Ferguson (1899-1981), Director de Investigación de la “*General Chemical Division*”, se puso en contacto con el químico Charles Suckling (1920-2013), que durante la Segunda Guerra Mundial investigaba la purificación del uranio-235, para estudiar compuestos con flúor como anestésicos. En 1951 la ICI inició el programa de investigación orientado a conseguir un anestésico inhalatorio no inflamable, potente y seguro. Ello llevó a Suckling a la síntesis de un halogenado alcano (CF<sub>3</sub>-CHClBr) el *halothane*. Este anestésico fue el noveno compuesto que investigó de una docena que tenían propiedades anestésicas. A continuación, propuso a Jaume Raventós que analizase los aspectos farmacológicos (volatilidad, ausencia de inflamabilidad, potencia anestésica, índice terapéutico, toxicidad, inducción y educción anestésica, efectos cardiovasculares y colaterales) más importantes del *halothane*. Raventós había demostrado en animales de experimentación (ratones, conejos, perros, gatos, simios) las principales características del *halothane*: un líquido no inflamable, no explosivo, que no irritaba la vía aérea (no pungente), con una acción anestésica potente (próxima a la del cloroformo), no tóxico y que generaba una inducción y recuperación de la anestesia rápidas. Había observado alguna extrasístole y depresión de la función del miocardio, pero era el menos cardiotóxico de los otros once compuestos investigados por Charles Suckling. (44) (54-55)

Los laboratorios de ICI, en Widnes, Cheshire, están cerca del hospital “*Manchester Royal Infirmary*” donde trabajaba como anestesiólogo Michael Johnstone (1919-2007), que había afirmado que la técnica descrita coloquialmente con el cloroformo como “*rag and bottle*” (trapo y botella) debía mejorar. El día 20 de enero de 1956 Raventós llamó a Suckling

informándole que se encontraba en el quirófano con Johnstone con el objetivo de objetivar los efectos del *halothane* en un paciente. Este primer uso del *halothane* se realizó sin aprobación del comité de ética y estudios preclínicos. Raventós comunicó a Suckling los resultados satisfactorios de esta primera anestesia. Con posterioridad se ha sabido que la cirugía para el enfermo que iba a ser anestesiado con *halothane* se suspendió, por causa no relacionada con la anestesia, y al día siguiente presentó ictericia. Si este paciente hubiese sido anestesiado con *halothane* se le habría achacado a este inhalatorio esta complicación y hubiese sido el fin del *halothane*. (56)

Las primeras anestесias y publicaciones con *halothane* en el Reino Unido se efectuaron en 1956 en Manchester por M. Johnstone y en Oxford por R. Bryce-Smith y H.D. O'Brien.

Michael Johnstone realizó el ensayo clínico inicial y en septiembre de 1956 tenía resultados clínicos en 500 enfermos. Se efectuaron más ensayos clínicos en el Reino Unido (UK) y Estados Unidos (EE.UU) antes de su comercialización en 1957 en UK y en 1958 en EE. UU.

En 1957 Brennan et al publicaron los resultados de su casuística que incluía 5000 anestесias, incluso en neonatos y nonagenarios, sin mortalidad o complicaciones atribuidas al *halothane*. Inicialmente se empleó la técnica abierta clásica (*open drop*), y a continuación la compañía "Cyprane" desarrollo un vaporizador calibrado el "Fluothec" que contribuyó al éxito del *halothane*. En EE.UU se utilizó el vaporizador "Copper Kettle". Ambos vaporizadores permitían un control más exacto y rápido de la profundidad anestésica con el *halothane*, que tenía una elevada presión de vapor, un coeficiente de solubilidad sangre/gas más bajo y una elevada potencia. (57-59).

Inicialmente el "Medical Research Council/Royal Society of Medicine Joint Anaesthetic Committee" se mostró escéptico acerca de este nuevo halogenado. Michael Johnstone había realizado un MD en alteraciones cardiacas en anestesia en "Queen's Belfast", y ahora ejercía en el Manchester "Royal Infirmary". Johnstone se involucró en las investigaciones iniciales de los efectos secundarios del *halothane* e incluso diseño el primer vaporizador para este inhalatorio. Johnstone siguió esta línea de investigación con la colaboración de Harry Brennan y Andrew Hunter, publicando en 1957 los resultados en 5000 anestесias con *halothane*. (57-60)

Roger Bryce-Smith, "First Assistant" del Prof. Robert Macintosh (1897-1989), y H.D. (Des) O'Brien, nacido en Australia, "Nuffield Dominion Scholar" orientaron sus investigaciones en la determinación de la concentración de *halothane* que ocasionaba pérdida de la consciencia. El físico Hans George Epstein (1909-2002), y el técnico Mr. Richard Salt, que trabajaban en el "Clarendon Laboratory" y en el "Nuffield Department of Anaesthetics" modificaron el vaporizador EMO (Epstein-Macintosh-Oxford) para que se pudiese emplear

con el halothane del 0% al 4%. También se plantearon si el halothane era estable con los absorbedores de CO<sub>2</sub> de cal sodada. Bryce-Smith y O'Brien realizaron inicialmente auto-experimentos y con posterioridad diseñaron un ensayo clínico. Los auto-experimentos consistieron en inhalar halothane y medir el tiempo que se tardaba en alcanzar la pérdida de la consciencia. Para lograr la inconsciencia se necesitaba halothane al 1%. También se midieron la presión arterial, la frecuencia, el ECG y con un espirómetro los volúmenes espirados. Las auto-experiencias incluyeron inhalaciones de halothane al 4% para comprobar la ausencia de tos, apnea y laringoespasma. Realizaron 40 auto-experimentos, y el único efecto colateral observado fue un episodio de vómitos en una de las inhalaciones de Bryce-Smith. Las investigaciones realizadas en enfermos demostraron que no había salivación, la relajación de la musculatura mandibular permitía la colocación de una cánula bucofaríngea, y observaron bradicardia, alguna extrasístole, y disminución de la presión arterial en un 20%. (61)

A finales de 1956, Bryce-Smith y O'Brien presentaron en la "*Royal Society of Medicine*" una ponencia con los resultados obtenidos en sus investigaciones. En la conferencia proyectaron, como era tradicional en este foro científico, una película de 8-mm sobre el empleo del halothane. En palabras H.D. O'Brien su estancia en el Departamento de Anestesia de Nuffield, Oxford, fue un "*incredibly, exciting period*" y la presentación en la "*Royal Society of Medicine*" una situación dramática por la rivalidad que existía entre los servicios de anestesia de Manchester-Oxford y por los comentarios negativos de Thomas Cecil Gray (1913-2008) señalando que no era necesario la introducción de un nuevo halogenado, pues los barbitúricos intravenosos, el óxido nitroso y el curare eran adecuados en todos los escenarios anestésicos. Cecil Gray afirmó: "*Liverpool for a short time pushed back the volatile agents from the frontiers of advancing anaesthesia and it was Manchester which within 10 years brought them forward again*". También Cecil Gray hizo el comentario: "*Another smelly substance*", "*I find it difficult to conceive that it will replace any of the agents at present at our disposal*". (61-68)

El Professor Cedric Prys-Roberts (1939 - ) también reseña los estudios clínicos iniciales del halotano: "*it was also send to Roger Bryce-Smith in Oxford, and to George Ellis at St Bartholomews Hospital. As a medical student early in 1957 I did an anaesthetic attachment for one month, mostly with George Ellis. He used halothane in a Marrett head (vaporizer within a circle system with CO<sub>2</sub> absorption) with spontaneous breathing after thiopentone induction. He taught me to anaesthetize patients for retropubic prostatectomy (open abdomen, slight head down tilt) with this technique-his admonitions: 1) never squeeze the bag! (for obvious reasons)-if the patient stops breathing-leave them alone so long as they are pink-they will start breathing again when they are ready; 2) don't take the blood pressure -you will only be worried because it will be low, and; 3) don't turn down the halothane vaporizer setting unless you can feel an irregular pulse*". (69)

Charles Walter Suckling y James Raventós patentaron el halothane en UK y EE. UU.: “British Patent 767,779” en 1957, “A new halohydrocarbon and methods of making the same” y en 1960, “United States Patent 2921098A”, “Process for the preparation of 1,1,1-trifluoro -2-bromo-2-chloroethane”. (54)

## 6.- INVESTIGACIÓN CLÍNICA INICIAL DE LA ANESTESIA CON HALOTHANE EN EE.UU.

---

La FDA aprobó el halothane el 1 de abril de 1958. En la década de los sesenta era el anestésico más utilizado, desplazó al éter, cloroformo y ciclopropano. En 1988 se consideró al halothane un anestésico inhalatorio obsoleto por su hepatotoxicidad.

Los anesthesiólogos implicados en los estudios clínicos iniciales con halothane en Estados Unidos de Norteamérica fueron C. Ronald. Stephen (1916-2006) en “Duke University”, John Abajian en Vermont, que había recibido dos envases de halothane de Raventós, y Ephraim S. Siker (1926 - ) en Pittsburgh.

Adolph H Giesecke, Profesor Emérito de la Universidad “Texas Southwestern Medical Center” ha confirmado quien fue el primer anesthesiólogo que utilizó halothane en USA. Afirma que el primer anesthesiólogo en emplear el halothane en USA es Ronald Stephen, de la “Duke University”. (70)

C. Ronald Stephan en su autobiografía dice: “One spring day in 1956 I received a telephone call from Dr. John Jewell, Medical Director of Ayerst Laboratories in New York (John and I had graduated from McGill University within a year of each other and he had been a considerable help to us to in the investigation of trichlorethylene a few years earlier). The phone call was to tell us about a new nonexplosible, nonflammable drug called Fluothane which had been synthesized by Dr. Suckling of Imperial Chemical Industries (ICI) in England (Ayerst was the American distributor for ICI). Would we be interested in evaluating this compound”. Describe a continuación que John Jewell le entregó una botella de halothane y que habiendo estudiado los artículos de Raventós y de Johnstone decidió iniciar sus ensayos: “We went to work immediately in the laboratory and soon confirmed the findings of Raventós. After additional supplies of the drug arrived, we began to use it clinically. Due to its potency, administration by the open drug technique was soon abandoned. So the FNS (Fabian, Newton, Stephan) vaporizer was constructed. It eliminated a number of problems, but unfortunately it did not compensate for changes in temperature associated with vaporization. In a year or two this difficulty was solved when Cyprane, now owned by Fraser Sweetman, introduced the Fluotec Vaporizer”. Los resultados de estos estudios clínicos iniciales con 145 `pacientes anestesiados con Halothane se presentaron en octubre de 1956 en el Congreso Anual de la ASA. (71-72)



Stephen et al publicaron sus observaciones experimentales en perros y asnos en 1958 y describieron un ligero efecto hepatotóxico del halothane, más leve que el del cloroformo. (73). Ese mismo año, publicó sus resultados clínicos en 1400 enfermos destacando la trascendencia del empleo de vaporizadores calibrados para evitar la hipotensión arterial en la inducción inhalatoria. (74-76)

C.R. Stephen en 1954 publicó *“Elements of pediatric anesthesia” Springfield; Charles C Thomas*. También diseñó una válvula de no re-inhalación e insistió en el control de la temperatura del quirófano. En 1981, fue galardonado con *“Distinguished Service Award”* de la *“American Society of Anesthesiology (ASA)”*.

Leo Fabian (1923-1994) participó en la primera administración de halothane en EE. UU., con el Prof. C. Ronald Stephen en la Universidad de Duke. Stephen, Fabian y George Newton diseñaron el vaporizador de halothane *“Fabian Newton Stephen (FNS)”*. Tenía 40 divisiones para dosificar el anestésico, permitía administrar concentraciones de vapor de halothane de 0,0 a 4,0 volúmenes por ciento con un flujo de gas fresco de 4 L/min a una temperatura de 24 ° C. Sus resultados iniciales en 145 pacientes se presentaron en 1956 en el Congreso de la *“American Society of Anesthesiology”*. Este vaporizador no disponía de mecanismo de compensación de la temperatura y no tuvo éxito su comercialización, fue sustituido por el fabricado por el Cyprane Fluotec. Leo Fabian también estuvo implicado en la primera anestesia eléctrica, el primer alotrasplante pulmonar y xenotrasplante cardíaco. (77-80)

E S Sicker, a su regreso de Inglaterra en octubre de 1956, transportó consigo 12 botellas de halothane. Sicker había permanecido un año en Cardiff con el Profesor William Mushin (1910-1993) en 1955. Lo que le permitió efectuar, según él, las primeras 100 anestias con halothane en USA. En 1960, Sicker fue nombrado Jefe de Departamento de Anestesia del Hospital Mercy, Pittsburgh, donde realizó una de las primeras anestias con halothane en EE. UU.. Según Sicker: *“Before leaving Cardiff for our return to Pittsburgh in October of 1956. I was presented with a Boyle’s anesthetic machine with trichloroethylene vaporizer calibrated by Bill Mapleson to deliver precise concentrations of halothane. The other part of my going home gift was twelve bottles of halothane ... The gifts made it possible for me to administer the first 100 halothane anesthetics in the United States.”*. Otra contribución de Sicker es el diseño una pala de laringoscopio con un espejo. En 1972, fue elegido por el Presidente Nixon para que le acompañase a China. Recibió un *“ASA Distinguished Service Award”*, y fue Presidente de la Comisión Ejecutiva de la *“Anesthesia Patient Safety Foundation”*. (70) (81-82)

Durante los años 1956-1959 la Universidad de Vermont, *“Mary Fletcher Hospital, Burlington”* realizó la investigación clínica del halothane. Los líderes de estos estudios fueron John Abajian y Ed Brazell. Es interesante recordar que elaboraron unas escalas para dosificar la concentración de halothane inspirado con el vaporizador *“Copper Kettle”*

diseñado por Lucien Morris: *"We want to emphasize that there is a definitive need for precise knowledge of the exact concentration administered at all times .... We place this safe (maximum) value at 2%".* (83)

En 1959, Abajian et al publican los resultados de su casuística de más de 5000 pacientes anestesiados con halothane. La inducción se realizó con halothane al 2% y el mantenimiento anestésico con la misma concentración de inhalatorio para la relajación muscular en cirugía abdominal. En otros procedimientos quirúrgicos se emplearon concentraciones inspiradas de halothane 0,45-1,25% en el mantenimiento. Abajian et al reseñaron las ventajas de la anestesia con este inhalatorio en pacientes con bronquitis crónica, asma, enfisema, bronquiectasias y otras enfermedades respiratorias crónicas. (84)

Los resultados más relevantes de Abajian et al, de 1959, con las concentraciones reseñadas son (84):

- La inducción anestésica fue muy suave.
- La abolición de los reflejos laríngeos y faríngeos fue rápida permitiendo la inserción de la cánula bucofaríngea.
- La ausencia de secreciones salivares y bronquiales fue un dato muy apreciado por los cirujanos torácicos.
- La relajación muscular obtenida era adecuada en la mayoría de las cirugías realizadas.
- No se observó una hipoventilación llamativa.
- La hipotensión arterial no era una complicación a destacar si el anestesiólogo se adapta a las características del fármaco.
- La recuperación de la consciencia y la orientación del enfermo en la educación (decir su nombre, fecha y donde se encontraba) fue precoz.
- No observaron toxicidad hepática, renal ni miocárdica.
- La incidencia de náuseas y vómitos fue alrededor del 2%.

La narración de la introducción del halothane en EE. UU. tiene acontecimientos que involucran principalmente a Edmond Eger II (1930-2017) y Lawrence J Saidman (1936 -). El concepto de la MAC (*minimun alveolar concentration*) fue un evento muy importante en la historia de la anestesia inhalatoria. En una de las investigaciones clínicas para determinar la MAC del halothane en los seres humanos, Eger y Saidman describieron una hipertermia en un enfermo de 47 años de edad, programado para una herniorrafia, con antecedentes de una cirugía previa sin complicaciones con halotano-oxígeno y premedicación con 0,8 mg de atropina por vía intramuscular. Durante la anestesia para la reparación de la hernia con halothane, oxígeno, óxido nítrico al 65% y succinilcolina en infusión continua observaron, cuando había

transcurrido una hora de cirugía, diaforesis, elevación de la temperatura a 108,5° F (42,5°C), e hipotensión arterial 40/0 mmHg. Con la colaboración de John Severinghaus (1922-2021), quien estaba desarrollando su analizador de gases, determinaron la acidosis metabólica y respiratoria del paciente: pH 6,8; PCO<sub>2</sub> 179 mmHg; déficit de bases 14,7. Con el enfriamiento del enfermo, el tratamiento con bicarbonato, prednisolona y 3000 ml de Ringer Lactato se consiguió la recuperación del paciente. Esta fue la primera demostración de la acidosis en la hipertermia maligna. En la publicación de Michael Denborough (1929-2014), quien describió esta entidad, no se realizaron determinaciones del equilibrio ácido-base. (85-89)

Otra investigación trascendente fue el cálculo del coeficiente de partición sangre/gas. Duncan y Raventós estimaron que el coeficiente era 3,6. Eger y Severinghaus en 1962 recalcularon este coeficiente y afirmaron que era 2,3. (90-91)

## 7.- VAPORIZADORES DE HALOTHANE UTILIZADOS EN LOS ESTUDIOS CLÍNICOS

---

Bryce-Smith y O'Brien en su ensayo clínico utilizaron un vaporizador E.M.O (Epstein-Macintosh-Oxford) y la técnica de "open drop". Con un 2% de halothane observaron unas condiciones adecuadas de anestesia quirúrgica. Los vaporizadores de aquella época eran la botella de Boyle, y el vaporizador de Goldman. (61-62)

El "Boyle Fluothane Bottle", de la "British Oxygen Co, Ltd, London", era una modificación del vaporizador "Trilene Boyle Bottle", tenía una escala de 0 a 10 y una palanca "On-Off" (cerrado/abierto). No disponía de mecanismos de compensación de la temperatura, ni del flujo de gas fresco. Aportaba una gráfica con las concentraciones administradas. (92)

El vaporizador de "Goldman Halothane" (British Oxygen Co, Ltd, London) es del tipo Boyle. Se diseñó por Victor Abraham Goldman (1903-1993) para el uso del halothane en odontología con óxido nitroso/oxígeno. La concentración inspirada de halothane nunca era mayor del 3%. Se podía colocar este vaporizador dentro del circuito anestésico. (92-93)

En EE. UU. se anestesiaron los primeros pacientes con el vaporizador "Cooper Kettle" (Foregger Co, Inc, Roslyn Heights, New York). Es un vaporizador que mide el flujo del gas transportador que se burbujea en el líquido anestésico de la cámara de vaporización. El vapor anestésico así obtenido, se diluye con el resto del gas transportador para administrar la concentración deseada. Este era de cobre, metal con una conductividad térmica elevada. (94)

Otros vaporizadores sin compensación de temperatura utilizados inicialmente con el halothane eran el: "Halox" (British Oxygen Corporation Ltd, London); "Loosco" (Loos & Co. Amsterdam); "Marret Head" (Airmed Ltd, London), "McKesson" (similar al Goldman); "Medrex" (portátil, diseñado para odontología), "Ohio" (Ohio Chemical and Surgical Equipment.

*Madison, Wisconsin*); “*Oxford Miniature Vaporizar OMV*”, “*Socsil*” (Milán, es un vaporizador de arrastre, puede administrar halothane a concentraciones superiores al 5%), “*Takaoka*” (Sao Paulo, Brasil, es un vaporizador de burbujeo, administra halothane de 1-10%). (92)

En los últimos años de la década de los cincuenta del siglo pasado la compañía británica “*Cyprane*” comercializa el vaporizador calibrado de tipo *bypass* variable, el *Fluothec*. Los emprendedores que diseñaron este vaporizador fueron Bill Edmonson y Wilfred Jones. Inicialmente trabajaban en la compañía británica “*Coxeter*”, que fue adquirida por la “*British Oxygen Corporation (BOC)*”. No estando satisfechos con las condiciones laborales deciden crear su propia compañía la “*Cyprane*”, en 1949, ubicada en el norte de Inglaterra, a una corta distancia de ICI. Colaborando con ICI desarrollaron el vaporizador *Fluothec*. El *fluothec* desplazaría el uso del vaporizador *Cooper Kettle* desarrollado en 1953 por Lucien Morris, que precisaba de ciertos cálculos para determinar la concentración inspirada por el paciente. El dial del vaporizador *Fluothec* reflejaba con exactitud la concentración administrada de *halothane*. El *Fluothec* fue modificándose, introduciéndose el *Fluothec Mark II* y finalmente se consiguió un vaporizador con compensación de temperatura, calibrado y que administraba la concentración exacta con distintos flujos de gas fresco. Desde un punto comercial en EE. UU. y Canadá, ICI contacto con la compañía “*Ayerst Laboratories*” que entregaba los vaporizadores al Departamento de Anestesia si anestesiaban con *Halothane*, (*Fluothane* era el nombre comercial en USA) lo que contribuyó al abandono de otros vaporizadores, *Boyle*, *Vernitrol*, *Cooper Kettle*. El artífice de este incentivo para usar el *Fluothane* fue Fraser Sweatman, que estaba en estrecho contacto con los fundadores de la compañía “*Cyprane*”. En la evolución tecnológica de la vaporización se observó que el vaporizador *Fluothec Mark II* no tenía en cuenta la presión retrograda del circuito de anestesia (*back-pressure*). La compañía alemana “*Draegerwerk*” obvió este inconveniente e introdujo los vaporizadores “*Vapor*” para el *halothane*. Los fundadores de la compañía “*Cyprane*” deciden en 1967 vender su acciones a “*Industrial and Commercial Finance Corporation*” (ICFC) un grupo inversor en conexión con los bancos londinenses de “*High Street*” y el Gobierno Británico. En 1967 “*Cyprane*” comercializó el *Fluotec III*, que presentó algunas inexactitudes con los flujos laminares. Fraser Sweatman, directivo de ICFC, contrató al diseñador de los vaporizadores vapor alemanes, Peter Schreiber. En 1967, Sweatman contacta con el experto en flujo laminar David Needham, que sería miembro del consejo directivo de “*Cyprane*” y Director de Gestión en 1971. Posteriormente Peter Schreiber fundaría la compañía “*Draeger North America*”. (95)

Otros vaporizadores con compensación de temperatura para halothane son: “*A.E Fluothane Vaporiser*” (*Cyprane, England*); “*Dräger Vapor*” (*Drägerwerk, Lübeck*); “*Fluomatic*” (*Foregger, USA*); “*Halothane Four and Ten*” (*Medical and Industrial Equipment, London*), “*P.D.V*” (*Longworth Scientific Instrument*), “*Narkostat*” (*Hartman and Braun, Alemannia*), “*Vaporex*” (*Promedical Research and Development Corp, USA*). (92)

## 8.- CONSIDERACIONES FINALES

---

Un acontecimiento muy importante en la historia de la anestesia es la introducción en la práctica clínica del halotano (halothane, fluothane) en 1956. La incorporación al arsenal anestésico del halothane se acompañó del desarrollo de vaporizadores calibrados de flujo variable, la monitorización electrónica y con el inicio de un liderazgo de la industria farmacéutica en la comercialización de nuevos anestésicos.

El triunvirato constituido por Charles Walter Suckling, Jaume Raventós y Michael Johnstone es el responsable del inicio del desarrollo del halothane. El uso del halothane desplazó a los otros inhalatorios comercializados previamente. Las características más importantes del mismo son:

Los enlaces de carbono-flúor generan su naturaleza no inflamable, y no explosiva. Tiene como conservante el timol al 0,01% para prevenir la liberación de bromuro. Los frascos son de color ámbar para evitar la oxidación espontánea.

Provoca disminución de la presión arterial por depresión miocárdica, dosis dependiente. Produce bradicardia. Sensibiliza el miocardio a los efectos de las catecolaminas.

Es un broncodilatador, revierte el broncoespasmo. Disminuye el volumen minuto, mitiga la respuesta normal a la hipoxia y la hipercapnia.

Aumenta el flujo sanguíneo cerebral y la presión intracraneal. Disminuye el consumo de oxígeno cerebral. Relaja el músculo esquelético y potencia los relajantes neuromusculares no despolarizantes.

Tiene un metabolismo oxidativo del 25% en el hígado. Los metabolitos de este proceso por el citocromo p450 son: ácido trifluor-acético, bromo y cloro.

La toxicidad hepática se expresa de dos maneras: a) una reversible, subclínica, con elevación de las enzimas hepáticas, debida a hipoxia hepática. b) la otra más infrecuente cursa como una necrosis hepática fulminante. El cloruro de trifluoracetil se comporta como un hapteno que se une a las proteínas hepáticas e induce la formación de anticuerpos. Los factores de riesgo de esta presentación son: las anestesiaciones repetidas, la obesidad, y el sexo femenino. Este cuadro clínico tiene una mortalidad del 50-75%. Su incidencia en adultos es 1:2500-35000 anestesiaciones. Se deben evitar las anestesiaciones con halothane si el enfermo ha recibido este anestésico tres meses antes, y si existe patología hepática. (96)

A los cuatro años de su comercialización Bunker y Blumenfeld publicaron un caso clínico en una escolar de 16 años de edad que falleció en el "Sutter Community Hospital" en Sacramento

por insuficiencia hepática. Trece días antes de su óbito había sido anestesiada para una cirugía menor con *halothane*. También, el patólogo Gerald Brody y el anestesiólogo Robert Sweet publicaron cuatro casos clínicos de lesión hepática grave después de anestésicos con *halothane*. En 1966 y 1969 se editaron los resultados epidemiológicos de un estudio que incluía 367 000 pacientes y en el que solo tres enfermos presentaron insuficiencia hepática con una clara relación con el *halothane*. La lesión hepática por el *halothane* se manifiesta en la clínica de dos maneras. Una, con una ligera y transitoria elevación de las enzimas hepáticas y sin repercusión sintomatológica. La otra, más infrecuente, como una insuficiencia hepática fulminante con elevada mortalidad. El “UK Committee on Safety of Medicine (CSM)” en el periodo 1978-1985 se comunicaron 84 enfermos con lesión hepática después de anestésicos con *halothane*. El análisis detallado de las 61 historias clínicas, que aportaban todos los datos, evidenció que 41 pacientes habían sido anestesiados con *halothane* más de una vez. La mortalidad fue del 29% en los casos clínicos que habían sido anestesiados con *halothane* solo una vez. La mortalidad aumentaba al 41% después de dos anestésicos con *halothane*, y el 56% tras tres actos anestésicos con *halothane*. Estos hallazgos sugirieron a los investigadores una relación entre la lesión hepática/*halothane* del tipo reacción de tipo alérgico, mediada inmunológicamente. El hígado metaboliza el *halothane* en un compuesto reactivo el trifluoracético (CF<sub>3</sub>-COO-) que se puede unir a proteínas hepáticas, y se modifica el carácter inmune de estas proteínas, pasando de ser propias a extrañas. El sistema inmune produce anticuerpos contra estas nuevas proteínas y se lesiona el hígado. Existe una mayor respuesta inmune después de anestésicos repetidos con *halothane*. Estos efectos secundarios, infrecuentes, del *halothane* supusieron en 1980, después de 150 años, el fin de este inhalatorio. Aunque todavía se emplea en países con bajos ingresos. La introducción del *halothane*, fue el inicio de la incorporación de radicales de flúor en la estructura química de los halogenados, con efectos menos tóxicos que el cloroformo. También, los comienzos de los estudios epidemiológicos e inmunológicos, con el objetivo de desarrollar una anestesia basada en la evidencia científica. (97-103)

La aportación científica de Raventós en el desarrollo de la anestesia inhalatoria moderna debe ser recordado. Según el Profesor R M Jones la introducción del *halothane* fue un hito : *“it cannot be overemphasised how much an advance was the introduction of halothane. For the first time, the anaesthetist had an agent that was non-flammable, relatively non-toxic, and which allowed fairly rapid and clear-headed recovery”*. (104)

La personalidad científica e influencia de Raventós fue destacada coincidiendo con su jubilación por Frank L. Robertshaw (1918-1991): *“There can be few, if any pharmacologists working in the pharmaceutical industry, who have had as great an influence, or made as many friends, among anaesthetists the world over. Many, like myself, will have especial cause to be grateful to his advice and friendship during the past ten years. Manchester anaesthetists have already elected honoured him by electing him their President for the coming session....”* (105)



En palabras del anestesiólogo e historiador Carles Hervás Puyal: *“Jaume Raventós pasará a la historia de la medicina moderna por haber proporcionado a la cirugía de nuestros días algo indispensable para su desarrollo: sin un agente anestésico como el fluothano, tal vez las técnicas quirúrgicas hoy empleadas no hubieran sido posibles”.* (9)

## BIBLIOGRAFÍA

---

- 1-RAMÓN Y CAJAL S. Recuerdos de mi labor científica. Alianza Universidad. Madrid. 1981.
- 2-MATTHEWS JA, CUMMING JF. Current status of halothane. Postgrad Med. 1971;49(4):177-180.
- 3-SERRA I RAVENTÓS J. Jaume Raventós y Pijoan. Galería de Científicos Catalanes. <https://scbcientifics.iec.cat> > científics. Consultado 30/6/22.
- 4-DÍAZ-RUBIO M. Antología Biográfica de Médicos Españoles del Siglo XX. Delta Publicaciones. Ediberum. Madrid. 2018.
- 5-OTERO CARVAJAL LE. La Ciencia en España, 181-2015. Exilios, retornos, recortes. Editorial Catarata. Madrid. 2017. Pág. 100-101.
- 6-SÁNCHEZ RON JM. Cincel, Martillo y Piedra. Historia de la ciencia en España (siglos XIX y XX). Segunda Edición. Taurus. Madrid. 2000. Pág. 230, 266, 297, 299, 302.
- 7-HERVÁS C. Jaume Raventós i Pijoan. Galería de Metges Catalans. <https://www.galeriametges.cat>. Consultado 11/7/2022.
- 8-GUERRA F. La Medicina en el Exilio Republicano. Universidad de Alcalá de Henares. 2003. Pág. 340.
- 9-HERVÁS-PUYAL C. Jaume Raventós y la anestesiología moderna. Catalonia. 1991; 26:44-45.
- 10-LANCINA MARTIN A. Jaume Raventós Pijoan: Su contribución a la introducción del halotano en la práctica anestésica. Blog 13/1272014. <https://drlancina.blogspot.com>. Consultado el 11/7/2022.
- 11-WILSON M. Margaret Raventós (1911-1998). Bulletin of Hispanic Studies BHS. 1999; 76:433-434.
- 12-PUIGDOLLERS COLAS F. El doctor Jaume Raventós, Soci d'Honor de l'Academia de Ciències Mèdiques de Catalunya i de Balears. Annals de Medicina. 1982;68(5):391-392.
- 13-DAVEY DG. Dr James Raventós. Br J Pharmacol.1983;80:3. <https://bpspubs.onlinelibrary.wiley.com>. Consultado el 11/7/2022.

- 14-HERVÁS C. Aproximación a la obra científica de Jaume Raventós (1905-1982). Rev Esp Anestesiol Reanim. 1992; 39:362-370.
- 15-Publicaciones Jaume Raventós. <https://raco.cat>. Consultado 14/7/2022.
- 16-PUCHE I ÁLVAREZ J, RAVENTÓS I PIJOAN J. Tècniques per a evitar la glucolisis “in vitro”. Instituto de Fisiología. 1926-1928:84-91.
- 17-PUCHE I ÁLVAREZ J, RAVENTÓS I PIJOAN J. Técnicas para evitar la glúcolisis in vitro. Trabajos Sociedad Catalana de Biología. 1925-1927;11:163-174.
- 18-PI SUNYER A, RAVENTÓS J. El simpàtic sensitiu plevià. Treballs Societat Biología. 1933;15:64-67.
- 19-PI Y SUNYER A, RAVENTÓS J. Sobre la hipertensió d'origen central. Treballs Societat Biología . 1933;15:89-91.
- 20-DOMÉNECH ALSIAN F, RAVENTÒS J. Las modificaciones de la tasa de cloruros sanguíneos y de la reserva alcalina en la oclusión intestinal experimental. Instituto de Fisiología.1926-1928;7-15.
- 21-PUCHE ÁLVAREZ J, J RAVENTÓS, PI I SUNYER A. Acción fisiológica de la sintalina. Instituto de Fisiología.1926-1928;169-176.
- 22-PI I SUNYER A, PUCHE J, RAVENTÒS J. Sobre la acción fisiológica de la sintalina Trabajos de la Sociedad de Biología. 1925-1927;11:273-283.
- 23-DOMÉNECH ALSINA, RAVENTÒS J. Las modificaciones de la cantidad de cloruros sanguíneos y de la reserva alcalina en la oclusión experimental. Trabajos Sociedad Biología. 1928-1929;12:192-200.
- 24-RAVENTÓS J. Los planes de estudio de Medicina y las asociaciones de estudiantes en Europa Central. Boletín Agrupament Escolar. 1929;4:99-104.
- 25- RAVENTÓS J. Sobre los segundos juegos de invierno universitarios. Boletín Agrupament Escolar. 1930;3:88-92.
- 26-PI Y SUNYER A, PUCHE I ÀLVAREZ J, RAVENTÓS. Noves investigaciones sobre la sensibilitat química del pneumogàstic pulmonar. Treballs de la Societat Catalana de Biologia. 1930-1931;13:169-183.
- 27-RAVENTÓS PIJOAN J. L'acció de la nicotina, adrenalina, clorur bàric i acetilcolina sobre les artèries isolades. Treballs de la Societat Catalana de Biología. 1934;16:390-393.
- 28-RAVENTÓS J. L'accio de la nicotina sobre la conducció de l'influx nerviós. La Medicina Catalana.1934;3:3-46.
- 29-RAVENTÓS J, BELLIDO JM. La función de la glándula intracarotidea. La Medicina Catalana. 1935;4:465-466.

- 30-RAVENTÓS J. Synergism and antagonism of acetylcholine and quaternary ammonium compounds. *J Physiol.* 1936;88:5-6.
- 31-RAVENTÓS J. Pharmacological actions of quaternary ammonium salts. *Quart J Exp Physiol.* 1937;26:361-374.
- 32-CLARK AJ, RAVENTÓS J. The antagonism of acetylcholine and of quaternary ammonium salts. *Quart J Exp Physiol.* 1937; 26:375-392.
- 33-RAVENTÓS J. Synergisms and antagonisms of acetylcholine by quaternary ammonium salts. *Quart J Exp Physiol.* 1937; 27:99-111.
- 34-CLARK AJ, RAVENTÓS J. STEDMAN E. Kinetics of choline esterase. *Quart J Exp Physiol.* 1938;28:77-86.
- 35-CLARK AJ, RAVENTÓS J. Hydrolysis of acetylcholine by tissues. *Quarter J Exp Physiol.* 1938;28:155-176.
- 36-RAVENTÓS J. The influence of room temperature on the action of barbiturates. *J Pharmacol Exper Therap.* 1938;64:355-363.
- 37-DONALD HP, RAVENTÓS J. Influence of age and weight of pigs on response to sodium Evipan. *J Pharmacol Exper Therap.* 1939;66:383-388.
- 38-DAS SC, RAVENTÓS J. The clearance of Sodium Evipan. *Quart J Exp Physiol.* 1939;29:343-354.
- 39-CARRINGTON HC, RAVENTÓS J. Kemithal; a new intravenous anaesthetic. *Br J Pharmacol Chemother.* 1946; 1(3):215-224.
- 40-RAVENTÓS J. Method for the estimation of Barbituric and Thiobarbituric Acids in biological materials. *Br J Pharmacol Chemother.* 1946;1(3):210-214.
- 41-DAVIES OL, RAVENTÓS J, WALPOLE AL. A method for the evaluation of analgesic activity using rats. *Br J Pharmacol Chemother.* 1946;1(4):255-264.
- 42-MADINAVEITIA J, RAVENTÓS J. Antimalarial compounds as antagonists of adenosine. *Br J Pharmacol Chemother.* 1949;4(1):81-92.
- 43-GIRAL F. *Ciencia española en el exilio (1939-1989). El exilio de los científicos españoles.* Memoria Rota. Exilios y Heterodoxias. Editorial Anthropos. Barcelona. 1994. Pág. 327-328.
- 44-RAVENTOS J. The action of fluothane. A new volatile agent. *Br J Pharmacol.* 1956;11:394-410. (reprinted in "Classical File" *Surv Anesthesiol* 1966;10:183).
- 45-DUNCAN WAM, RAVENTÓS J. The pharmacokinetics of halothane (fluothane) anaesthesia. *Brit J Anaesth.* 1959;31:302-315.
- 46-RAVENTOS J, DEE J. The action of the Halothane-Diethyl Ether Azeotropic mixtures on experimental animals. *Br J Anaesth.* 1959;31(2).46-52.

- 47-RAVENTÓS J, LEMON PG. The impurities in Fluothane: Their biological properties. *Brit J Anesth.*1965;37(10):716-737.
- 48-CORRIGAN DS, MCHATTIE GV, RAVENTÓS J. Halothane and a Dichlorohexa-fluorobutene. *Br J Anaesth.* 1963;35:824-825.
- 49-RAVENTÓS J, SPINKS A. Methods of screening volatile anaesthetics. *Manchester Univ Med School Gaz.* 1958;37:55-59.
- 50.RAVENTOS J. The action of fluothane on the autonomic nervous system. *Helv Chir Acta.* 1961;28:358-371.
- 51-RAVENTÓS J. Action of fluothane on the regulatory mechanisms of arterial tension. *Anesth Analg (Paris).*1962;19:27-43.
- 52-BARRET AM, RAVENTÓS J, SIDDALL RA. Influence of some anaesthetics on pharmacologically stimulated gastric secretion in the rat. *Br J Pharmacol.* 1966, 28(1):51-63.
- 53-RAVENTÓS J. Fluotano (Fluothane). *Rev Esp Anesthesiol.* 1965;12:5-13.
- 54-MCCANN MJ, SUCKLING CL. Charles Walter Suckling. *Biogr Mems Fell R Soc.* 2019;66:423-446.
- 55-SUCKLING C.W. Some chemical and physical features in the development of Fluothene. *Br J Anaesth.*1957;29:466-470
- 56-JONES R. A history of inhaled anesthetics. En *The Wondrous Story of Anesthesia*. El Eger II, Saidman LJ, Westhorpe RN. Springer. New York. 2014. Pág 618-620.
- 57-JOHNSTONE M. The human cardiovascular response to fluothane anaesthesia. *Br J Anaesth.* 1956;28:392-410.
- 58-JOHNSTONE M. Halothane: The first five years. Review article. *Anesthesiology.* 1961;22(4):591-614.
- 59-BRENNAN HJ, HUNTER AR, JOHNSTONE M. Halothane a clinical assessment. *Lancet.* 1957;270(6993):453-457.
- 60-YOUNG TM, ANDERTON JM. Obituary Michael Johnstone. *Anaesthesia.* 2008;63:218-219.
- 61-O'BRIEN HD. The introduction of halothane into clinical practice: The Oxford experience. *Anaesthesia and Intensive Care.*2006;34(supplement 1):27-32.
- 62-O'BRIEN HD. Historical notes. Halothane: Ave Atque Vale. *Anaesthesia and Intensive Care.* 1993;21(1):101-102.
- 63-EPSTEIN HG, MACINTOSH R. An anaesthetic inhaler with automatic thermos-compensation. *Anaesthesia.*1956;11(1): 83-88.

- 64-BRYCE-SMITH R, O'BRIEN H.D. Fluothane: a non-explosive volatile anaesthetic agent. Br Med J. 1956;2:969. Oct 1956.
- 65-BRYCE-SMITH R, O'BRIEN H.D. Some observations on Fluothane . Proc Roy. Soc. Med. 1957;30:193-198. (Section of Anaesthesia, 15-20).
- 66-T CECIL GRAY, "A tale of two cities.", in Ruprecht et al Anaesthesia Essays on its history. Springer. 1985. Pág 284-290
- 67-BEINART J. A History of the Nuffield Department of Anaesthetics Oxford 1937-1987. Oxford Medical Publications. Oxford University Press. 1987. Pág.81-83.
- 68-RUSHMAN G.B., DAVIES N.J.H., ATKINSON R.S. A Short History of Anaesthesia. The First 150 Years. Butterworth Heinemann. 1996. Pág.47.
- 69-EGER EI II, SAIDMAN LJ, WESTHORPE RN. Major anesthetic themes in 1950s. En The Wondrous Story of Anesthesia. EI Eger II, Saidman LJ, Westhorpe RN. Springer. New York. 2014. Pág. 77-91.
- 70-GIESECKE AH. First use of halothane in the Unites States. C. Ronald Stephen MD (1916-2006). Bull Anesth Hist. 2008;26(2):1,4; discussion 5.
- 71-STEPHEN CR. A chronology of events. En Fink BR ed. Careers in Anesthesiology Vol II: Autobiographical Memoirs. Park Ridge IL Wood Library-Museum of Anesthesiology. 1998. Pág. 60-88.
- 72-STEPHEN CR, BOURGEOIS-GAVARDIN M, FABIAN LW, GROSSKREUTZ DC, DENT SJ, COUGHLIN J. Fluothane, a preliminary report. Anesthesiology. 1957;18:174-175.
- 73-STEPHEN CR, MARGOLIS G, FABIAN LW, BOURGEOIS-GAVARDIN M. Laboratory observations with fluothane. Anesthesiology.1958;19(6):770-781.
- 74-STEPHEN CR, GROSSKREUTZ DC, LAWRENCE JHA, FABIAN LW, BOURGEOIS GAVARDIN M, COUGHLIN J. Evaluation of fluothane for clinical anesthesia. Cand Anaesth Soc J. 1957;4(3):246-258.
- 75-STEPHEN CR, LAWRENCE JHA, FABIAN LW, BOURGEOIS GAVARDIN M, DENT S, GROSSKREUTZ DC. Clinical experience with fluothane; 1 400 cases. Anesthesiology.1958;19(2):197-207.
- 76-STEPHAN CR, LITTLE DM. Halothane. Baltimore, MD: The Williams & Wilkins Company. 1961.
- 77-HAMILTON TB, BACON DR. Leo Fabian: A life of accomplishment. J Anesth Hist. 2020;6(2):70-73.
- 78-FABIAN LW, BOURGEOIS –GAVARDIN M, STEPHEN CR. A method for determining vapor concentration of volatile anesthetic drugs. Anesthesiology. 1958;19:51.

- 79-FABIAN LW, NEWTON GW, STEPHEN CR. Simple and accurate fluothane vaporizer. *Anesthesiology*. 1958;19(2):284-287.
- 80-FABIAN LW, STEPHEN CR, BOURGEOIS-GAVARDIN M, DENT SJ. Performance characteristics of vaporizers for administration of fluothane. *Anesthesiology*. 1959;20(1):27-30.
- 81-HUANG L, SANG CN, DESAI MS. Beyond ether and choloform. A major breakthrough with halothane. *J Anesth Hist*. 2017;3(3):87-102.
- 82-SIKER ES. Reflections in Fink BR (ed). *Careers in Anesthesiology*. Vol III. The Wood Library of Anesthesiology. Park Ridge. II, 1999. Pág 87-115.
- 83-KREUTZ JM. The Abajian scales. John Abajian, Ed Brazell, and the University of Vermont's 1956 to 1959 halothane research. *Bull Anesth Hist*. 2008;26(1):4-7.
- 84-ABAJIAN J. JR, BRAZELL EH, DENTE GA, MILLS EL. Experience with halothane (Fluothane) in more than five thousand cases. *JAMA*. 1959;171:535-540.
- 85-MERKEL G, EGER EI II. A comparative study of halothane and halopropane anesthesia including method for determining equipotency. *Anesthesiology*. 1963;24:346-357.
- 86-SAIDMAN LJ, EGER EI II. Effect of nitrous oxide and of narcotic premedication on the alveolar concentration of halothane required for anesthesia. *Anesthesiology*. 1964;25:302-306.
- 87-SAIDMAN LJ. Serendipity: Being in the right place at the right time. *Anesthesiology*. 2022; 136(5):823-825.
- 88-SAIDMAN LJ, HARVARD ES, EGER EI II. Hyperthermia during anesthesia. *JAMA*. 1964;190:1029-1032.
- 89-DENBOROUGH MA, FORSTER JF, LOVELL RR, MAPLESTONE PA, VILLIERS JD. Anaesthetic deaths in a family. *Br J Anaesth*. 1962;34:395-396.
- 90-LARSON CP JR, EGER EI II, SEVERINGHAUS JW. The solubility of halothane in blood and tissue homogenates. *Anesthesiology*. 1962;23:349-335.
- 91-LARSON CP Jr. Scientific accuracy matters. *Anesthesiology*. 2021;35:724-727.
- 92-Reference Manual Fluothane. Halothane B.P. Imperial Chemical Industries Limited ICI. Pharmaceuticals Division. Alderley Park Macclesfield Cheshire. England. 1976
- 93-WILKINSON DJ. Victor Abraham Goldman (1903-1993) a pioneer of dental anaesthesia. *Journal of Medical Biography*. 2022;1-8. DOI:10.1177/09677720221095844
- 94-MORRIS LE. A new vaporizer for liquid anaesthetic agents. *Anesthesiology*. 1952;13:587-593.



95-LEAZER R, NEEDHAM D, GLEN J, THOMAS P. Some examples of industry contribution to the history of anesthesia. En *The Wondrous Story of Anesthesia*. Eger EI, Saidman LJ, Westhorpe RN. Springer. New York. 2014, pág. 905-921.

96-MYATT J. Pharmacology of inhalational anaesthetics. Update in Anaesthesia. 2008;24(2).102-107

97-BUNKER JP, BLUMENFELD CM. Liver necrosis after halothane anesthesia. N Eng J Med. 1963;268:531-534.

98-BRODY GL, SWEET RB. Halothane anesthesia as a possible cause of massive hepatic necrosis. Anesthesiology. 1963;24:29-37.

99-Summary of the National Halothane Study. Possible association between halothane anesthesia and postoperative hepatic necrosis. Report of the subcommittee on the National Halothane Study of the Committee on Anesthesia, National Academy of Science. JAMA. 1966; 197:775-788.

100-BUNKER JP, FORREST WH, MOESTELLER F, VANDAM L. The National Halothane Study. Bethesda, National Institute of health. 1969.

101-RAY DC, DRUMMOND GB. Halothane hepatitis. Br J Anaesth. 1991;67:84-99.

102-JONES R. A history of inhaled anesthetics. En *The Wondrous Story of Anesthesia*. EI Eger II, Saidman LJ, Westhorpe RN. Springer. New York. 2014, pág 618-620.

103-DYKES MHM, GILBERT JP, MCPEEK B. Halothane in the United States. An appraisal of the literature on "Halothane Hepatitis" and the American reaction to it. Brit J Anaesth.1972;44:925-934.

104-JONES RM. Desflurane and sevoflurane inhalation anaesthetics for this decade? Br J Anaesth. 1990;65:527-536.

105-ROBERTSHAW FL. Dr James Raventós. Br J Anaesth.1967.39(10):834.