

Cloroform i èter: el naixement de l'anestèsia

Salvador Macip

Estudis de Ciències de la Salut. Universitat Oberta de Catalunya. Barcelona; Departament de Biologia Molecular i Cel·lular. Universitat de Leicester.

Nota: article de la sèrie "Els fàrmacs a través de la història", projecte de col·laboració promogut des de la Fundació Dr. Antoni Esteve, amb l'objectiu d'apropar el coneixement sobre els medicaments tant als professionals de la salut com a la població general.

Dos gasos per perdre el món de vista

Quantes vegades hem vist aquesta escena? Algú, normalment el dolent de la pel·lícula, mulla un mocador amb un líquid incolor i el prem fermament contra el nas i la boca de la víctima que, en pocs segons, per molt que lluiti, queda fora de combat. Tothom sap que la solució màgica que fa adormir instantàniament qui l'olora és el cloroform, perquè ja forma part de la cultura popular, tot i que la seva història i els seus usos clínics potser no són tan coneguts.

El cloroform, de fet, va canviar radicalment la medicina, conjuntament amb l'èter, perquè junts van obrir les portes de la cirurgia moderna. El cloroform i l'èter són dos gasos que, a partir de mitjan segle XIX i fins ben entrat el segle XX, es van usar de forma massiva per deixar els pacients inconscients abans d'una intervenció, el que ara coneixem com anestèsia general. D'aquesta manera, van permetre que la cirurgia avancés molt més ràpidament, perquè ja no estava limitada pel dolor que sentia la persona durant l'operació.

Abans d'això, però, ja hi havia hagut altres intents de desenvolupar una mena d'anestèsia general. Se'n té notícia a l'època dels babilonis i els egipcis, que usaven extractes de plantes (principalment de l'opi), o fins i tot alcohol, per sedar els malalts. A la Xina feien servir també alcohol i cànnabis per obtenir efectes similars. Però més enllà de provar d'"emborratar" d'alguna manera els malalts que havien de passar per una experiència que els havia de causar un dolor important, les arrels de l'anestèsia tal com l'entenem ara no apareixen fins al segle XVIII, quan el químic anglès Joseph Priestley va descobrir l'òxid nítric (que ràpidament es coneixeria com el "gas del riure", pels efectes desinhibidors que causa quan s'inhala), que poc després el també químic Humphry Davy descriuria com un compost que pot reduir el dolor durant una intervenció quirúrgica. Començava d'aquesta manera la recerca per

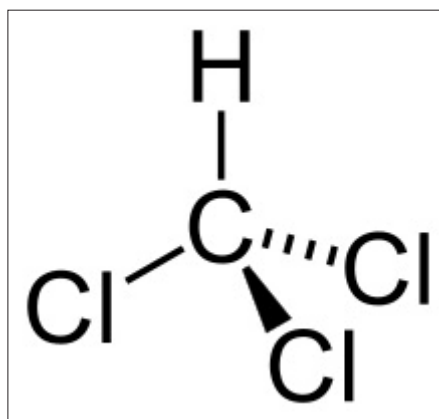


FIGURA 1. Fòrmula del cloroform

obtenir els primers anestèsics inhalats que, unes dècades després, culminaria amb la popularització del cloroform i l'èter.

Usos i perills del cloroform

El cloroform és un líquid incolor amb una olor característica, semblant a la de l'acetona però més dolça. Tècnicament, s'anomena triclorometà, perquè la seva fórmula química és la d'un grup metà i tres àtoms de clor (CHCl_3) (Figura 1). S'utilitza en la fabricació de paper i també en el processat de la fusta, per les qualitats que té com a solvent. També forma part de pesticides i refrigerants. Però no és un compost artificial: el cloroform es genera de forma natural al voltant dels llacs o a les piscines (degut al clor que es fa servir per desinfectar l'aigua), produït per algues i fongs. El seu ús més conegut és com a narcòtic i anestèsic, en part pel fet de ser molt volàtil, per això es pot administrar per inhalació. No se sap encara del tot perquè causa efectes anestèsics, tot i que es creu que, com veurem que també fa l'èter, altera el flux d'ions (en aquest cas, de potassi) a través de les membranes de les neurones, i això les "desconnecta".

El cloroform es va sintetitzar artificialment per primer cop el 1831, quan el químic americà Samuel Guthrie el va generar accidentalment barrejant whisky i hipoclorit de calci en intentar crear un nou pesticida. Tres anys després, el químic francès Jean-Baptiste Dumas en va deduir la fórmula química i li va posar nom. Malgrat tot, no se li van

Correspondència: Salvador Macip
Estudis de Ciències de la Salut
Universitat Oberta de Catalunya
Rambla del Poblenou, 156
08018 Barcelona
Adreça electrònica: smacipm@uoc.edu

Annals de Medicina 2024;107:181-185.



J. Y. Simpson

FIGURA 2. James Young Simpson (Font: https://en.wikipedia.org/wiki/James_Young_Simpson#/media/File:Simpson_James_Young_signature_picture.jpg)



FIGURA 3. L'experiment de Simpson i els seus amics amb cloroform inhalat (Font: <https://wellcomecollection.org/works/my6sx36s>)

trobar usos immediatament i va haver de passar gairebé una dècada abans no es van descobrir els efectes anestèsics que tenia. Va ser el 1842, quan Robert Mortimer Glover, un metge anglès, es va adonar que el cloroform es podia usar per adormir animals si s'injectava. Va pensar que era massa perillós provar-lo en humans, perquè tenia una toxicitat cardíaca que podia arribar a causar la mort dels animals de laboratori. Però poc després, el 1847, James Young Simpson (Figura 2), un obstetra escocès, va tenir la pensada de provar què passaria si el cloroform s'usés per inhalació. El 4 de novembre del 1847, Simpson i dos amics seus, els metges George Skene Keith i James Matthews Duncan, van cometre la imprudència de provar-ho en ells mateixos (Figura 3). Primer van notar els efectes relaxants del com-

post i el següent va ser despertar-se l'endemà sense saber què els havia passat: el cloroform els havia deixat fora de circulació tota la nit. Per sort, cap dels agosarats científics va morir en l'experiment, malgrat que devien prendre accidentalment una dosi força alta.

Simpson va entendre de seguida que el cloroform es podria fer servir com anestèsic per aquesta capacitat que tenia de noquejar les persones, però abans va provar-lo en uns quants voluntaris més. Finalment, Francis Brodie Imlach, un dentista que era veí de Simpson, va aprofitar el descobriment uns dies després per extraure una dent, el primer ús clínic del cloroform del qual es té constància. Essent obstetra, Simpson va pensar en usar-lo també per reduir els dolors del part, i aquest va ser un dels seus primers usos generalitzats. Fins i tot ha perdurat la llegenda que, a la primera nena que va néixer d'un part amb cloroform, li van posar de nom Anestèsia després que la mare cantés les lloances del nou descobriment (en realitat es va dir Wilhemina). Simpson va adquirir fama immediatament, rebent el títol de *sir* i convertint-se, a partir del 1847, en el metge oficial de la Reina quan estava a Escòcia. Veient tot aquest rebombori, Glover va escriure una carta a Simpson, enfadat perquè no havia citat els seus treballs previs amb animals; però Simpson va argumentar que usar-lo en humans havia sigut només idea seva.

Els riscos del cloroform es van anar descobrint gradualment, perquè al principi ningú va fer gaire cas dels resultats inicials de Glover. El 1848, Hannah Greener, una nena de 15 anys que havia estat anestesiada amb cloroform per extirpar-li una unglia infectada, es va convertir en la primera víctima mortal d'aquest compost que, segons càlculs que es van fer anys després, té cinc vegades més possibilitats d'accidents que no pas l'èter. És per això que el truc del mocador amb cloroform per deixar inconscient algú, que descrivíem al principi, no és gaire realista. Per començar, els efectes no són mai tan immediats, sinó que caldrien almenys quatre o cinc minuts perquè la víctima es quedés inconscient. Però el principal problema és la dosi. El cloroform és una substància perillosa que s'ha d'administrar sota un control exhaustiu, perquè el marge terapèutic és petit (Figura 4). A concentracions baixes, provoca mareig, desorientació i son. A una concentració massa elevada, en canvi, pot portar a la mort, perquè la llengua obstrueix les vies respiratòries o perquè es relaxen tant els músculs que la respiració s'atura. Fins i tot pot induir un coma pels efectes depressors que té sobre el sistema nerviós central. També és tòxic a llarg termini per al cor i per al fetge. Amb un mocador no hi ha manera de controlar la dosi i seria fàcil excedir-se. A més, caldria mantenir-lo tota l'estona perquè la persona no es despertés immediatament; per això, no té gaire sentit utilitzar-lo d'aquesta manera. Sí que s'ha emprat, en canvi, com a eina per cometre assassinats, per aquestes mateixes raons.

Malgrat aquests inconvenients importants, el cloroform es va usar de manera regular en tota mena d'operacions a partir de la segona meitat del segle XIX, especialment en els parts. És ben conegut, per exemple, que la reina Victòria, al Regne Unit, va tenir els seus dos darrers fills amb l'ajut del cloroform que li administrava el seu metge, John Snow. El mateix John Snow va inventar un inhalador, el 1848, que permetia regular millor les dosis i reduir així el risc de mort. Fins les primeres dècades del segle XX, el cloroform va ser l'anestèsic de preferència, en competència amb l'èter, que no té tantes complicacions i efectes secundaris, i té un marge força més ampli entre la dosi útil i la mortal.

Una substància mitològica

Segons la mitologia medieval, la Terra estava formada de quatre elements principals: terra, foc, mar i aire. També hi havia un cinquè, que se suposava que omplia la resta de l'univers, que rebia el nom d'èter. L'existència de l'èter, que ja s'havia postulat en la Grècia clàssica, es va utilitzar fins ben entrat el segle XIX per a justificar fenòmens naturals que no tenien explicació, com la propagació de la llum o la gravetat. Ara sabem que aquesta famosa quinta essència mitològica no existeix, però el nom s'ha fet servir des de llavors per a tota una classe de compostos orgànics, el més famós dels quals possiblement sigui el dietilèter (Figura 5).

El dietilèter, també conegut simplement com èter, és una substància volàtil i d'olor dolça, com el cloroform, però també molt inflamable, fins al punt que pot explotar. Es pot sintetitzar fàcilment a partir de l'etanol. És també un solvent i s'utilitza en alguns carburants, cosmètics, plàstics, perfums i pintures. L'èter es coneixia des de molt abans que el cloroform. Segons algunes versions, hauria sigut el savi català Ramon Llull el primer que el va sintetitzar a Europa, l'any 1275; tot i que possiblement al món àrab ja es coneixia des del segle IX.

Els efectes anestèsics de l'èter es van descobrir també abans que els del cloroform. El primer que va usar-lo d'aquesta manera va ser el dentista americà William T. G. Morton (Figures 6 i 7), el 1846, quan el va administrar a un pacient per treure-li una dent sense fer-li mal. Un mes després, el cirurgià de Boston Henry Jacob Bigelow va organitzar l'operació que va fer famós l'èter, en la qual John Collins Warren va extreure un tumor del coll d'un malalt (Figura 8). Les notícies de l'exitosa intervenció van volar i aviat es va començar a usar l'èter als quiròfans i clíniques dentals de tot el món.

Morton va voler acaparar tota la glòria del descobriment intentant, infructuosament, amagar quin compost havien usat (inicialment el va anomenar *letheon*, per despistar) i després mirant de patentar l'èter. Malgrat això, la troballa s'ha d'atribuir també, en part, al metge Charles T. Jackson i al dentista Horace Wells, mentor i col·laborador,

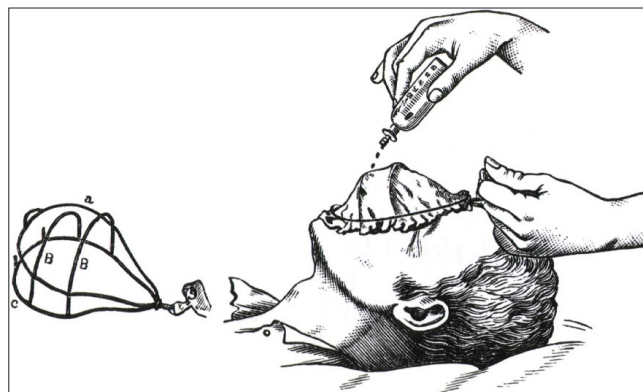


FIGURA 4. Una de les maneres d'administrar cloroform (Font: <https://collections.countway.harvard.edu/onview/exhibits/show/-painless-/item/26611>)

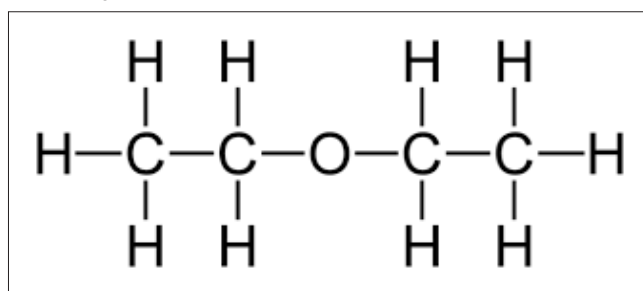


FIGURA 5. Fórmula del dietilèter



FIGURA 6. William T. G. Morton (Font: https://en.wikipedia.org/wiki/William_T._G._Morton#/media/File:WTG_Morton.jpg)

respectivament, de Morton, així com a Crawford William Long, un cirurgià que el va administrar per primer cop a Geòrgia a principis de la dècada del 1840, malgrat que no va publicar els seus estudis fins el 1848.

A part dels usos clínics, l'èter s'ha pres, tant inhalant-lo com bevent-lo, com a droga recreativa des de mitjan segle

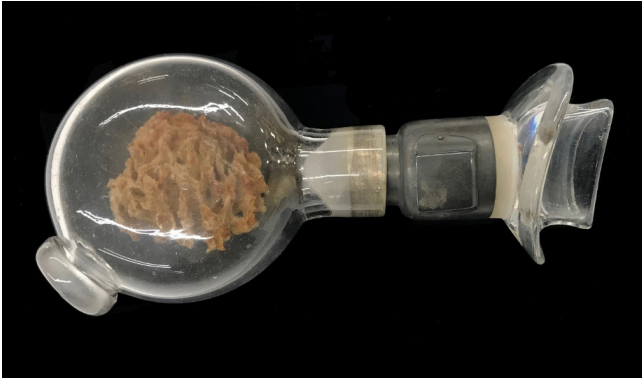


FIGURA 7. L'inhalador d'èter inventat per William T. G. Morton. (Font: <https://collections.countway.harvard.edu/onview/exhibits/show/-painless-/item/26589>)



FIGURA 8. La primera operació usant èter, feta per J. C. Warren. Quadre de Robert Hinckley. (Font: <https://collections.countway.harvard.edu/onview/exhibits/show/-painless-/item/26609>)

XIX, abans fins i tot que s'usés com anestèsic, quan era molt popular a les festes i a les conferències dels científics, que el feien respirar als assistents per demostrar-ne els efectes embriagadors, d'una manera similar al que havia passat amb l'òxid nítrós des del segle XVIII. Com que dona uns símptomes semblants a l'alcohol, però més potents, en alguns llocs (a Irlanda, per exemple) se'n consumia regularment. Encara avui en dia en beuen en alguns llocs del centre d'Europa.

El problema d'això és que l'èter, a part de crear addicció (que s'anomena eteromania), és més tòxic que l'alcohol. L'èter exerceix els seus efectes sobre el sistema nerviós perquè modifica la circulació d'ions a través de les membranes de les neurones. Quan s'inhala, va ràpidament a la circulació sanguínia i, d'aquí, al cervell. S'elimina també ràpidament a través de la respiració; per això, per a mantenir els efectes s'ha d'administrar de forma continuada. Un excés d'èter pot donar maldecaps i marejos i, fins i tot, causar un coma, tot i que rarament ocasiona la mort, a

diferència del cloroform. A llarg termini, pot afectar el fetge; la recuperació després d'estar exposat a l'èter és lenta i sovint s'acompanya de marejos.

L'èter i el cloroform van ser molt usats a Amèrica i Europa com anestèsics durant gairebé un segle, sols o en combinació amb altres compostos. Per exemple, l'èter es barrejava amb l'alcohol per fabricar les "gotes de Hoffmann" (anomenades així en honor al seu inventor, el metge alemany Friedrich Hoffmann), que són analgèsiques i hipnòtiques. El metge escocès George Harley va proposar barrejar alcohol, cloroform i èter (un còctel que es coneix com ACE, per les inicials dels compostos) per obtenir un anestèsic que tingués menys efectes secundaris que els seus components per separat, tot i que al final es va veure que la millora era relativa. Encara que el cloroform és més difícil d'administrar de forma segura, té una acció més ràpida que l'èter i, a més, no és inflamable, cosa que el convertia en l'anestèsic d'elecció en algunes situacions com, per exemple, als camps de batalla. En altres entorns, en canvi, es preferia l'èter pel seu marge terapèutic més ample.

L'anestèsia avui en dia

Malgrat l'important paper que tant el cloroform com l'èter han jugat en la història de l'anestèsia, avui en dia ja no tenen cap ús clínic perquè existeixen compostos molt millors. El descobriment a la dècada dels anys 30 del segle XX d'altres compostos amb activitat anestèsica (com els barbitúrics, el propilè o els derivats del fluor) va fer que, a poc a poc, tant el cloroform com l'èter fossin abandonats. Els barbitúrics, per exemple, actuen reduint els nivells de certs neurotransmissors, la qual cosa deprimeix una sèrie de funcions cerebrals. D'aquesta manera, tenen efectes ansiolítics, sedants o hipnòtics. Com que generen addicció i són perillosos si se'n pren una dosi massa elevada, també han estat substituïts en la majoria d'usos, en aquest cas per les benzodiazepines, tot i que encara es fan servir com anestèsics.

L'anestèsia que s'usa en l'actualitat pren moltes formes diferents. Es pot aplicar localment, per exemple, per petites intervencions, i així no cal adormir el pacient. En aquests casos, es fan servir fàrmacs com la lidocaïna. Per a situacions més complexes s'utilitza l'anestèsia regional, que elimina la sensació d'una part del cos sense que el pacient tampoc perdi la consciència. El clàssic exemple seria l'epidural, una forma d'anestèsia en la qual s'injecten fàrmacs a l'espai que hi ha al voltant de la medulla espinal, que s'usa en la majoria de parts als països desenvolupats.

Però quan cal aplicar una anestèsia general, en operacions importants en les quals el pacient no ha d'estar conscient, el procés és molt més complex. A més, ja no es confia només en un compost, si no que se'n combinen de diversos tipus per aconseguir tots els efectes desitjats. Pel que fa als fàrmacs principals, hi ha diverses opcions, tan inhalades com per injecció. Alguns s'administren di-

rectament a la vena, com el tiopental sòdic (un dels barbitúrics que més s'ha usat per anestèsia, conegut també per ser el "sèrum de la veritat"), la ketamina (molt utilitzada il·legalment com a droga recreativa) o el propofol (l'anestèsic més comú actualment). Per inhalació, els anestèsics més típics són el desflurà, l'halotà o, encara, l'òxid nítric (que darrerament ha tingut un augment d'ús com a droga recreativa entre els més joves). També és freqüent que es combinin anestèsics intravenosos a la primera fase (anomenada d'inducció) i es passi després als inhalats per mantenir l'anestèsia. Sovint, abans de l'anestèsia general es donen també sedants, ansiolítics i analgèsics potents (com el fentanil), així com relaxants musculars (com el bromur de pancuronil), per evitar moviments involuntaris.

Potser el més important que es fa actualment en l'anestèsia general, a diferència del que passava quan l'èter i el cloroform eren les úniques opcions disponibles, és el monitoratge constant que rep el pacient per evitar accidents. Això ho fan professionals que s'hi dediquen exclusivament. Es controla el ritme cardíac, la saturació d'oxigen, la pressió, la temperatura, etc. A més, al pacient se l'intuba (se li posa un tub de plàstic dins la tràquea per mantenir les vies respiratòries obertes), cosa que evita l'asfíxia per obstrucció. D'aquesta manera, s'han reduït de forma molt important les complicacions que eren tan freqüents

als inicis: la mortalitat per culpa de l'anestèsia es veu en d'entre una i quatre persones per milió d'intervencions, deu vegades menys que a mitjan segle XX. De totes maneres, encara que, actualment, han estat superats per fàrmacs més efectius i segurs, el cloroform i l'èter s'han guanyat el seu lloc amb lletres d'or a les planes d'honor de la història de la medicina per la revolució que va representar en el seu moment poder intervenir una persona sense que sentís dolor.

REFERÈNCIES BIBLIOGRÀFIQUES

1. Hudson AE, Herold KF, Hemmings Jr HC. Pharmacology of inhaled anesthetics. A: Hemmings Jr HC, Egan TD, editors. Pharmacology and physiology for anesthesia. 2a ed. Foundations and Clinical Application. Elsevier; 2019. p. 217-40.
2. Gottschalk A, Van Aken H, Zenz M, Standl T. Is anesthesia dangerous? Dtsch Arztebl Int. 2011 Jul;108(27):469-74.
3. Schiff JH, Welker A, Fohr B, Henn-Beilharz A, Bothner U, Van Aken H et al. Major incidents and complications in otherwise healthy patients undergoing elective procedures: results based on 1.37 million anaesthetic procedures. Br J Anaesth. 2014 Jul;113(1):109-21.
4. Still K, Diethyl ether. Reference module in biomedical sciences. Elsevier; 2023. ISBN 9780128012383.
5. Whaten FX, Bacon DR, Smith HM. Inhaled anesthetics: an historical overview. Best Pract Res Clin Anaesthesiol. 2005;19(3):323-30.