www.medigraphic.org.mx

*INFLUENCIA DE LA ANESTESIA Y LA CIRUGIA EN EL SISTEMA NEUROENDOCRINO

**DR. MARIO VILLAREJO DÍAZ
***DR. LUIS PÉREZ TAMAYO
****DR. ROBERTO MEDINA SANTILLÁN
*****Q.F.B. RICARDO NAVARRETE LÓPEZ
******DRA. CLARA MARGARITA GOIZ ARENAS

RESUMEN

Se efectuó un estudio comparativo de los niveles plasmáticos de glucosa, insulina, cortisol, ACTH, hormona del crecimiento y noradrenalina en pacientes que recibieron anestesia con halotano o enflurano. Los objetivos fueron: 1. Evaluar la influencia de la anestesia y el trauma quirúrgico en el sistema endocrino. 2. Identificar al agente anestésico con menor repercusión neuroendocrina.

Se estudiaron 40 pacientes (ASA I ó II), programos para cirugía mayor. Se integraron sin selección dos grupos de 20 pacientes cada uno. Los pacientes del primer grupo recibieron anestesia con halotano y óxido nitroso, los del segundo enflurano y óxido nitroso. Se tomaron muestras de sangre venosa durante los periodos de preinducción, postinducción, transoperatorio y postoperatorio para la investigación del nivel de hormonas y glucosa.

La glucosa aumentó significativamente durante los periodos transoperatorio y postoperatorio. La insulina aumentó sólo durante el postoperatorio. La hormona del crecimiento aumentó significativamente durante el postoperatorio. La ACTH aumentó en los periodos de postinducción, transoperatorio y postoperatorio. El aumento de cortisol fue significativo durante el transoperatorio y el postoperatorio. La noradrenalina aumentó en el periodo postoperatorio en el grupo que recibió halotano.

Se concluye que estas alteraciones son parte de la reacción neuroendocrina al trauma quirúrgico y no a la anestesia por sí. No se encontraron diferencias significativas entre el grupo que recibió halotano y el que recibió enflurano; sin embargo, las alteraciones mencionadas fueron más importantes durante la anestesia con halotano. Se observaron mayores cambios durante la cirugía intraperitoneal que durante la cirugía extraperitoneal.

SUMMARY

A comparative trial was performed in order to evaluate plasmatic levels of glucose, insulin, cortisol, ACTH, human growth hormone and norepinephrine in patients who had anaesthesia with halothane or enfluorane. The objectives were: 1) To

*Trabajo presentado en el VII Congreso Mundial de Anestesiología, Hamburgo, Rep. Fed. de Alemania, Septiembre de 1980.

**Departamento de Anestesiología y Terapia Respiratoria del Hospital de Especialidades del Centro Médico La Raza, IMSS. México, D.F.
***Jefe del Departamento de Anestesiología y Terapia Respiratoria del Hospital de Especialidades del Centro Médico La Raza, IMSS. México, D.F.
****Jefe del Laboratorio de Hormonas del Hospital de Especialidades del Centro Médico La Raza. IMSS. México, D.F.
*****Químico Biólogo Parasitólogo adscrito al Laboratorio de Hormonas del Hospital de Especialidades del Centro Médico La Raza IMSS. México, D.F.
******Médico Residente de Segundo Año del Hospital de Especialidades del Centro Médico La Raza. IMSS. México, D.F.

evaluate the influence of anaesthesia and surgical trauma over the endocrine system. 2) To identify the anaesthesic agent with less endocrinological repercussion.

Forty patients of both sexes, with age between 20 and 50 years, programmed for major elective surgery were included. Through random allocation of cases, two groups of 20 each were evaluated. The first group received anaesthesia with halothane and nitrous oxide;the other, with enfluorane and also nitrous oxide. Venous blood samples were drawn during the preinduction, postinduction, transoperatory and postoperatory periods in order to determine the mentioned hormonal levels. The results obtained were: glucose increased signifcantly ($p < 0.05$) in the trans and postoperatory periods.

Insulin aumented ($p < 0.05$) only during the postoperatory. Human growth hormone was significantly increased ($p < 0.02$) in the postoperative stage. ACTH was raised in the postinduction, trans and postoperatory periods. An elevation ($p < 0.05$) of plasmatic norepinephrine levels was observed in the postoperatory period. Based on these results, it is feasible to conclude that such alterations are part of the neuroendocrine response to surgical trauma and not to anaesthesia per se. No significant differences were found between the group that received halothane and the one that was handled with enfluorane; however, the alterations mentioned were more important during halothane anaesthesia. The changes described above were greater during intraperitoneal surgery than extraperitoneal procedures.

INTRODUCCIÓN

DESDE que en 1905 Seeling informó que el éter dietílico causaba hiperglucemia y glucosuria, varios investigadores han estudiado las alteraciones que a nivel hormonal y metabólico se producen durante la anestesia y la cirugía.[1,3]

La reacción neuroendocrina al trauma quirúrgico se manifiesta mediante el aumento plasmático de cortisol, ACTH, hormona del crecimiento, insulina y prolactina.[4,9]

Estas hormonas tienen función importante en el desarrollo de la hiperglucemia que aparece durante el tratamiento anestesicoquirúrgico.[10] Al respecto, las soluciones cristaloides administradas durante el transanestésico pueden agravar dicha hiperglucemia.[11,12] Se ha informado también que las catecolaminas plasmáticas aumentan durante el *stress* quirúrgico en el hombre.[13,15]

Las alteraciones a nivel hormonal y metabólico parecen estar relacionadas directamente con el trauma quirúrgico y no con la anestesia por sí; sin embargo, es posible que existan diferencias en cuanto a la magnitud de la repercusión endocrina en el paciente quirúrgico cuando se usan diferentes agentes anestésicos.

Consideramos de interés efectuar un estudio comparativo de los niveles plasmáticos de glucosa, insulina, cortisol, ACTH, hormona del crecimiento y noradrenalina en pacientes que recibieron anestesia con halotano o enflurano. Nuestros objetivos fueron:

1. Evaluar la influencia de la anestesia y el trauma quirúrgico en el sistema endocrino.
2. Identificar al agente anestésico con menor repercusión en el sistema endocrino.

MATERIAL Y MÉTODO

Se estudiaron 40 pacientes de ambos sexos con edades comprendidas entre 20 y 50 años, programados para cirugía mayor (ASA I ó II). Los datos concernientes al número de pacientes y tipo de cirugía se anotan en el cuadro I. Se integraron sin selección dos grupos de 20 pacientes cada uno; los del primero recibieron anestesia con halotano, óxido nitroso y oxígeno al 50 por ciento (dos litros de cada uno). Los del segundo grupo recibieron anestesia con enflurano, óxido nitroso y oxígeno al 50 por ciento. Los pacientes estuvieron en ayuno 10 horas antes de la cirugía. Todos recibieron como medicación preanestésica un miligramo de sulfato de atropina y diez miligramos de diacepam por vía intramuscular 45 minutos antes de la inducción de la anestesia. La inducción se efectuó en ambos grupos con tiopental sódico en dosis cinco mg./Kg, por vía intravenosa. Para facilitar la intubación bucotraqueal se administró succinilcolina un mg./Kg, por vía intravenosa. La anestesia se mantuvo con halotano o enflurano más óxido nitroso y oxígeno al 50 por ciento. Se usó un circuito circular semicerrado.

La ventilación se controló mediante un ventilador de volumen para anestesia. Se obtuvo relajación muscular con bromuro de pancuronio en dosis de 0.06 mg./Kg, por vía intravenosa. No se incluyeron en el estudio pacientes con patología endocrina o con antecedentes de terapia hormonal, hipertensión arterial o en tratamiento antihipertensivo, infecciones graves, alteraciones hidroelectrolíticas o transfusiones sanguíneas recientes. No usamos narcóticos durante la anestesia en este estudio.

Se tomaron muestras de sangre venosa para investigar los niveles de glucosa, insulina, cortisol, hormona del crecimiento, ACTH y noradrenalina durante los periodos de preinducción, postinducción, transoperatorio y postoperatorio. La primera muestra se tomó 30 minutos antes de la inducción y fue nuestro control basal. La segunda se tomó 30 minutos después de la inducción. La tercera se tomó 30 minutos después del inicio de la cirugía y la cuarta se tomó a los 30 minutos después de terminar la anestesia (en sala de recuperación).

Los niveles plasmáticos de hormonas se investigaron por medio de la técnica de radioinmunoensayo[16,19] y la glucosa se cuantificó por el método de la glucosa oxidasa.

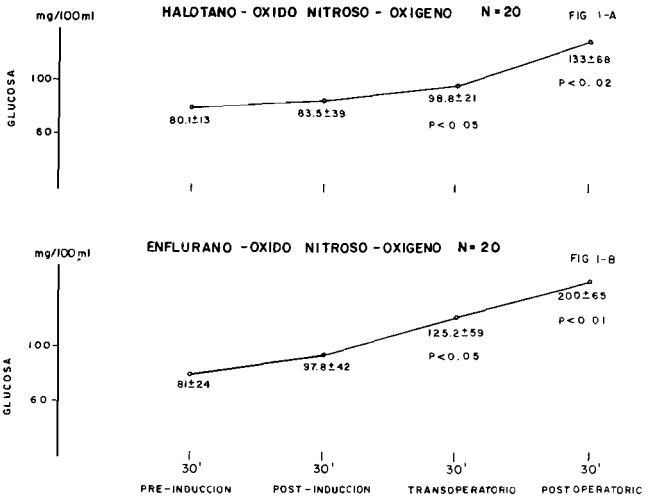
Durante la cirugía se administró a todos los pacientes solución Ringer-lactado (Hartman) 10 ml./Kg./hora durante las primeras dos horas y después cinco ml./Kg./hora. Se transfundió sangre cuando la hemorragia excedió de 300 ml. No se administraron substitutos del plasma o aminas simpatomiméticas en ningún caso.

El análisis estadístico se efectuó mediante la prueba de Friedman para los datos pareados y para comparar los resultados entre ambos grupos se usó la prueba de Mann-Whitney. $P < 0.05$ fue considerado como significativo.

RESULTADOS

Glucosa sanguínea: En los 20 pacientes que recibieron anestesia con halotano y óxido nitroso, el nivel de glucosa sanguínea durante el periodo de preinducción fue de 80.1 ± 13 mg./100 ml. En el periodo postinducción (30 minutos después de la inducción) fue de 83.5 ± 39 mg./100 ml. La glucosa aumentó significativamente durante el transoperatorio (30 minutos después del inicio de la cirugía) a 98.8 ± 21.3 mg./100 ml. Durante el postoperatorio (30 minutos después de terminar la anestesia), el nivel fue de 133 ± 68 mg./100 ml. (figura 1-A).

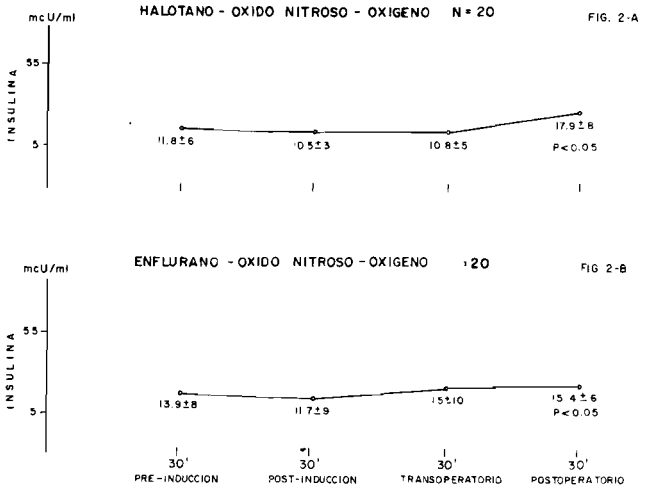
En los 20 pacientes que recibieron enflurano y óxido nitroso, el nivel promedio de glucosa preinducción fue de 81.0 ± 24 mg./100 ml. En la postinducción fue de 97.8 ± 42 mg./100 ml. El aumento fue significativo en el transoperatorio (125.2 ± 59 mg./100 ml.) y en el postoperatorio (200.1 ± 65 mg./100 ml.) (figura 1-B).



Figuras 1-A y 1-B. Niveles de glucosa sanguínea en el grupo de pacientes que recibió anestesia con halotano, parte superior fig. 1-A, y en el grupo que recibió enflurano, parte inferior fig. 1-B.

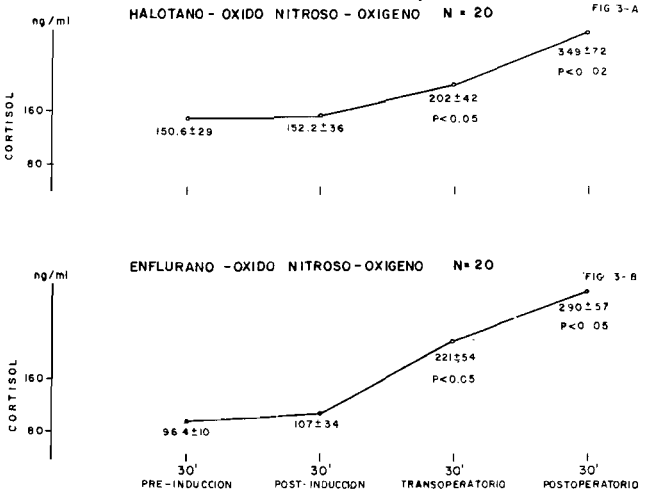
Insulina plasmática. En los pacientes que recibieron halotano y óxido nitroso, el nivel promedio preinducción de insulina fue de 11.8 ± 6 mcU./ml. El nivel postinducción disminuyó a 10.50 ± 3 mcU./ml.

En el transoperatorio fue de 10.8 ± 5 mcU./ml. En el postoperatorio la insulina aumentó significativamente a 17.9 ± 8.3 mcU./ml. (figura 2-A). En el grupo de pacientes que recibió enflurano y óxido nitroso, el nivel de insulina preinducción fue de 13.2 ± 8 mcU./ml. El nivel disminuyó en la postinducción a 11.7 ± 9 mcU./ml. En el transoperatorio fue de 15.0 ± 10 mcU./ml. y de 15.4 ± 6 mcU./ml. en el postoperatorio (figura 2-B).



Figuras 2-A y 2-B. Niveles plasmáticos de insulina en el grupo que recibió anestesia con halotano, parte superior fig. 2-A y en el grupo que recibió enflurano, parte inferior fig. 2-B.

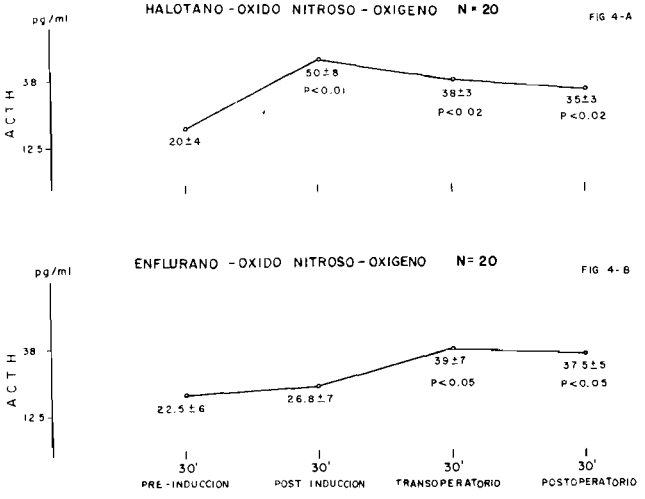
Cortisol plasmático. El nivel control preinducción de cortisol en los pacientes que recibieron anestesia con halotano y óxido nitroso fue de 150.6 ± 29 ng./ml. En la postinducción fue de 152.2 ± 36 ng./ml. En el transoperatorio aumentó a 202 ± 42 Ng./ml. El aumento fue sig-



Figuras 3-A y 3-B. Niveles de cortisol plasmático en el grupo que recibió anestesia con halotano, parte superior, fig. 3-A y en el grupo qe recibió enflurano, parte inferior, fig. 3-B.

nificativo (349 ± 72 Ng./ml.) en el postoperatorio, figura 3-A. en los pacientes que recibieron enflurano y óxido nitroso, el nivel preinducción de cortisol fue de 96.4 ± 10 ng./ml. En la postinducción fue de 107 ± 34 ng./ml. El cortisol aumentó significativamente a 221 ± 54 ng./ml. en el transoperatorio y a 290 ± 57 ng./ml. en el postoperatorio (figura 3-B)

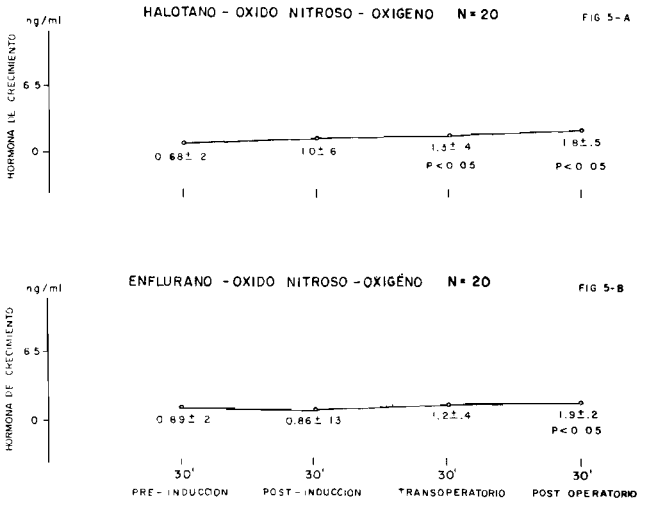
ACTH. El nivel promedio preinducción de ACTH en los pacientes que recibieron halotano fue de 20 ± 4 pg./ ml. El nivel aumentó significativamente en la postinducción (50 ± 8 pg./ml). transoperatorio (38 ± 3 pg./ml.) y en el postoperatorio (35 ± 3 pg./ml.) (figura 4-A). En los pacientes que recibieron anestesia con enflurano y óxido nitroso, el nivel preinducción de ACTH fue de 22.5 ± 6 pg./ml. En la postinducción fue de 26.8 ± 7 pg./ml. El aumento fue significativo en el transoperatorio (30 ± 7 pg./ml.) y en el postoperatorio (37.5 ± 5 pg./ml.) (figura 4-B).



Figuras 4-A y 4-B. Niveles plasmáticos de ACTH en el grupo que recibió anestesia con halotano, parte superior, fig. 4-A y en el grupo que recibió enflurano, parte inferior, fig. 4-B.

Hormona del crecimiento. El nivel promedio preinducción de hormona del crecimiento en el grupo que recibió halotano fue de 0.68 ± 2 ng./ml. En la postinducción fue de 1.0 ± 0.6 ng./ ml. La hormona del crecimiento aumentó significativamente en el transoperatorio (1.3 ± .4 ng./ ml.) y en el postoperatorio (1.8 ± .5 ng./ml.) (figura 5-A). El nivel preinducción de hormona del crecimiento en los pacientes que recibieron enflurano fue de 0.89 ± 0.2 ng./ml. El nivel disminuyó a 0.86 ± 13 ng./ml. en la postinducción. En el transoperatorio fue de 1.2 ± 0.4 Ng./ml. En el postoperatorio aumentó significativamente a 1.9 ± 0.2 ng./ml. (figura 5-B).

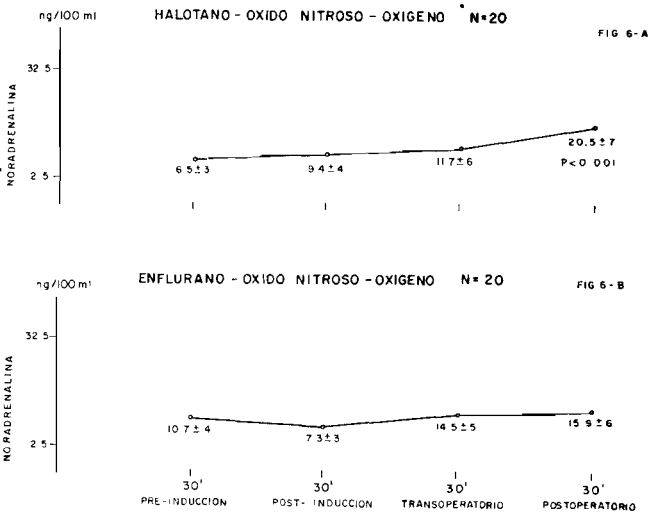
Noradrenalina plasmática. En los pacientes que recibieron anestesia con halotano y óxido nitroso, el nivel promedio preinducción de noradrenalina fue de 6.5 ± 3 ng./ml. En la postin-



Figuras 5-A y 5-B. Niveles plasmáticos de hormona del crecimiento en el grupo que recibió anestesia con halotano, parte superior, fig. 5-A y en el grupo que recibió enflurano, parte inferior, fig. 5-B.

ducción fue de 9.4 ± 4 ng./100 ml. En el transoperatorio fue de 11.7 ± 6 ng./100 ml. La noradrenalina aumentó significativamente en el postoperatorio (20.5 ± 7 ng./100 ml.) (figura 6-A).

El nivel promedio preinducción de noradrenalina en los pacientes que recibieron anestesia con enflurano fue de 10.7 ± 4 ng./100 ml. En la postinducción disminuyó a 7.3 ± ng./100 ml. En el transoperatorio fue de 14.5 ± 5 ng./100 ml. y en el postoperatorio fue de 15.9 ± 6 ng./100 ml. (figura 6-B).



Figuras 6-A y 6-B. Niveles plasmáticos de noradrenalina en el grupo que recibió anestesia con halotano, parte superior, fig. 6-A y en el grupo que recibió enflurano, parte inferior, fig. 6-B.

COMENTARIOS

En la anestesia sola con halotano o enflurano durante 30 minutos no se observa un aumento significativo de los niveles de glucosa

CUADRO I. NUMERO DE PACIENTES Y TIPO DE CIRUGIA.

Pacientes:	Edad:	20 a 50 años
25 mujeres	Promedio:	32.5 años
15 varones	Peso:	55 a 80 Kg.
Total 40	Promedio:	60 Kg.

CLASIFICACION ASA I o II

Cirugía efectuada	Grupo halotano	Grupo enflurano
Colecistectomía	9	10
Gastrectomía	2	1
Laminectomía	4	3
Safenoexéresis	3	4
Rinoplastia	2	2
	20	20

sanguínea. Sin embargo, la glucosa aumentó significativamente durante y después de la operación en todos los pacientes, independientemente del agente anestésico que usamos. Por lo contrario, con otros agentes anestésicos como ciclopropano y el éter dietílico, la glucosa sanguínea aumenta significativamente durante la anestesia sola y más todavía durante la anestesia más cirugía.[2, 3, 6] Nuestro estudio revela que durante la anestesia sola con enflurano, la glucosa sanguínea no aumenta significativamente, en contraste con la información inicial proporcionada por Virtue et al.[20] y Dobkin et al.[21] durante la investigación clínica de este anestésico.

Las principales funciones de la insulina son estimular las reacciones anabólicas de carbohidratos, grasas, proteínas y ácidos nucleicos; cataliza la producción de macromoléculas en la célula. La insulina estimula la síntesis de proteínas, aminoácidos, ácidos nucleicos, mononucleótidos, polisacáridos y monosacáridos, así como la producción de ácidos grasos.[22]

En nuestro estudio encontramos un aumento significativo de la insulina plasmática durante el periodo postoperatorio en todos los pacientes. En contraste con lo comunicado previamente por Yoshimura y colaboradores[2] en pacientes que recibieron anestesia con éter dietílico, halotano y enflurano en donde no observaron un aumento significativo en los niveles plasmáticos de insulina. En un estudio previo realizado por Villarejo y colaboradores[11, 12] suponíamos que la hiperglucemia que aparece durante la anestesia más cirugía pudiera atribuirse a una disminución de la insulina; sin embargo, encontramos que no existe tal disminución y que, por lo contrario, cuando se usan soluciones del tipo de la dextrosa al cinco por ciento en el transoperatorio, hay un aumento significativo de la insulina que se manifiesta desde el periodo de postinducción.

Por lo contrario, este aumento sólo se presenta durante el periodo postoperatorio cuando los pacientes son hidratados con solución de Ringer-lactado o fisiológica al 0.9 por ciento, de modo que las soluciones glucosadas administradas durante el transoperatorio pueden influir de manera importante en la relación insulina glucosa. Considerando estos antecedentes, todos los pacientes fueron hidratados exclusivamente con solución de Ringer-lactado durante el transoperatorio y postoperatorio inmediato en este estudio, permitiéndonos de esa manera evaluar de manera más precisa las alteraciones que aparecen durante el *stress* quirúrgico[23] sobre el metabolismo de los carbohidratos.

El cortisol interviene de modo principal en diversas situaciones de *stress.* El cortisol es el corticosteroide más importante elaborado por la corteza suprarrenal bajo la influencia de la hormona adrenocorticotrópica (ACTH) de la hipófisis anterior. El aumento del cortisol plasmático durante el *stress* quirúrgico es mediado por impulsos aferentes autónomos que se inician en área quirúrgica.[24, 28] Durante la anestesia con halotano y enflurano aparece un aumento del cortisol plasmático durante el transoperatorio; este aumento es más importante durante el postoperatorio inmediato, como lo demuestra nuestro estudio. Por otra parte, la anestesia con éter dietílico, ciclopropano y metoxiflurano tampoco previene el aumento de cortisol durante la cirugía, lo que demuestra que la anestesia general no disminuye la reacción de los impulsos aferentes durante el *stress* quirúrgico en el hombre.

Con relación a la ACTH, contrariamente a lo informado por Nishioka y colaboradores, no encontramos inhibición en los niveles de ACTH durante la anestesia con halotano. Con este agente el aumento sérico de ACTH se observó desde el periodo postinducción y persistió aumentado durante y después de la operación; en el grupo que recibió enflurano se registró aumento de la ACTH sólo durante el trans y postoperatorio. Consideramos que el aumento de la ACTH es fundamental al estimular la producción y liberación de cortisol por la certeza adrenal durante el estímulo quirúrgico.

La hormona del crecimiento de la hipófisis anterior tiene la siguiente característica: favorece la síntesis de proteínas a partir de aminoácidos. La expresión bioquímica clásica de la hormona del crecimiento es el balance nitrogenado positivo. La HST tiene efectos diabetógenos al antagonizar las acciones de la insulina. Disminuye el uso periférico de glucosa, deprime la glucólisis, favorece la retención de glucógeno por el hígado, promueve la movilización de ácidos grasos y aumenta su concentración en sangre.

Los mecanismos que regulan la secreción de HST no están claros. Los factores que estimulan su secreción son muchos, e incluyen: ejercicio, sueño, *stress* emocional, *stress* quirúrgico, hipoglucemia, administración de bloqueadores beta-adrenérgicos, etc. Los factores que deprimen su secreción son: la administración de glucosa, corticosteroides y bloqueadores alfa-adrenérgicos. Estos factores influyen en la liberación y concentración de HST vía hipotálamo a través de estimular el factor liberador de HST.

En nuestro estudio encontramos un aumento significativo de la HST durante el transoperatorio y postoperatorio en el grupo tratado con halotano, en tanto que el que recibió enflurano sólo se observó en el postoperatorio inmediato. Nuestros resultados sugieren que la HST podría tener una función importante durante el *stress* quirúrgico al favorecer una serie de reacciones que se manifiestan mediante un balance nitrogenado positivo en los pacientes sometidos a un desgaste energético (catabolismo) durante la cirugía.

Respecto a la noradrenalina, se observó un aumento significativo de esta catecolamina en el periodo postoperatorio en el grupo de pacientes que recibió anestesia con halotano, en tanto que en los pacientes que recibieron enflurano, el aumento no fue significativo. Los cambios en los niveles plasmáticos de noradrenalina no se acompañaron de alteraciones en la presión arterial o de la frecuencia cardiaca en este estudio; sin embargo, la actividad adrenérgica observada en el grupo tratado con halotano quizá sean importantes para el desarrollo de complicaciones mediadas vía sistema nervioso simpático (arritmias, isquemia del miocardio) en pacientes de alto riesgo. Por otra parte, Halter, J.B. et al.[13] observó en pacientes con anestesia con halotano que durante la cirugía aparece un aumento significativo de la noradrenalina y adrenalina el que se acompaña de un aumento de la presión arterial media.

Recientemente Philbin, D.M. et al.[14] observaron en un grupo de pacientes sometidos a revascularización coronaria con anestesia con halotano, un aumento significativo en los niveles plasmáticos de noradrenalina, adrenalina, renina y vasopresina durante el *stress* quirúrgico.

En otro estudio efectuado por Stanley, T.H. et al.[15] en pacientes sometidos a derivación coronaria con dosis grandes de fentanyl-oxígeno se encontró un aumento de noradrenalina, adrenalina y dopamina durante cirugía.

Todo lo anterior demuestra que el aumento de las catecolaminas plasmáticas durante el *stress* quirúrgico en el hombre puede significar una reacción adrenérgica aferente al estímulo doloroso que no es bloqueada por la anestesia general ni por la administración de grandes dosis de narcóticos.

Conclusión

1. Los resultados de este estudio son compatibles con la hipótesis de que la reacción neuroendocrina al trauma es mediada vía aferente del sistema nervioso autónomo a través de impulsos que se inician en el lugar del trauma.

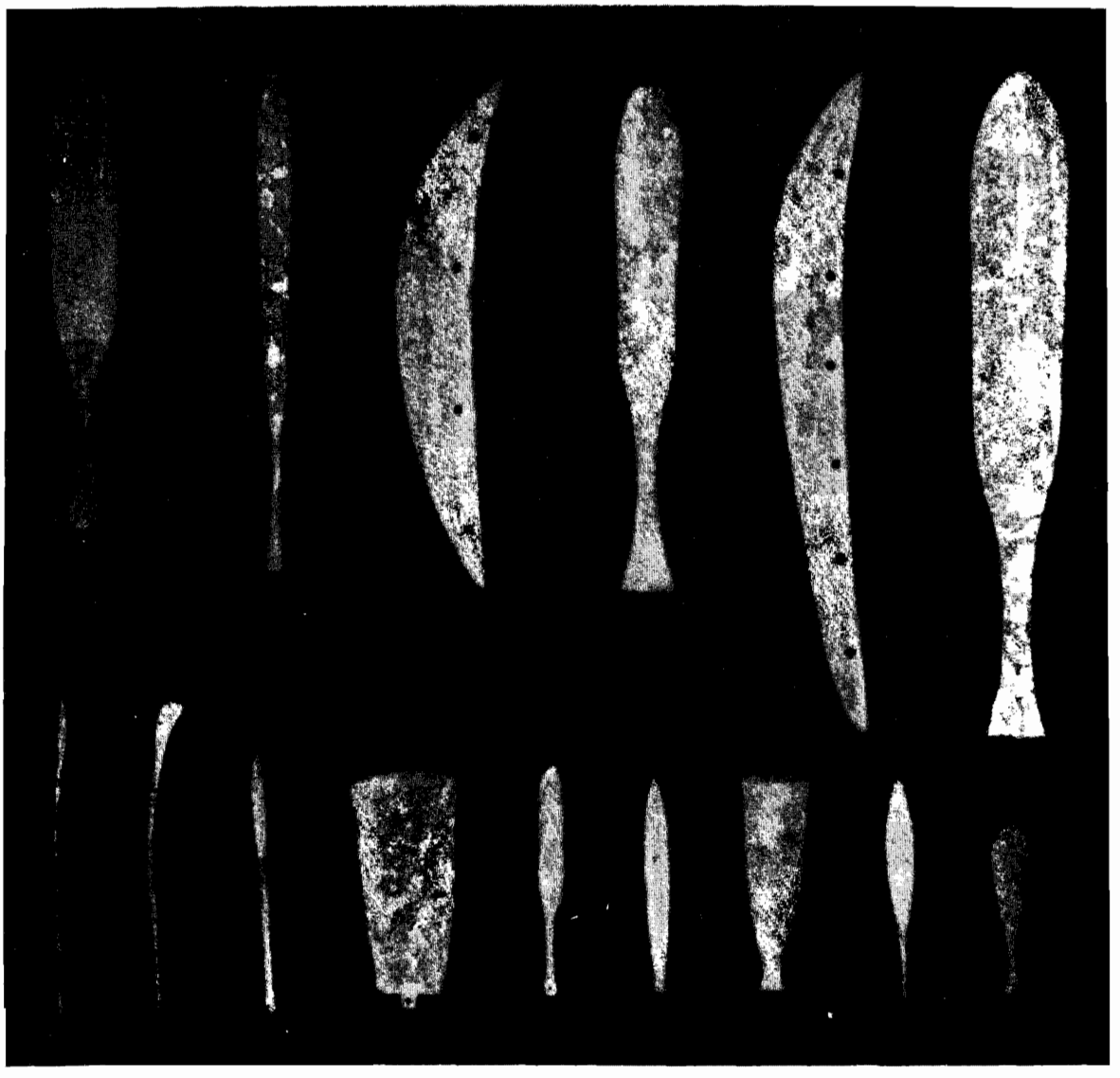
2. El aumento plasmático de glucosa, insulina, cortisol, ACTH, hormona del crecimiento y noradrenalina reflejan la reacción neuroendócrina aferente al estímulo doloroso durante el *stress* quirúrgico, la cual no es bloqueada por la anestesia.

3. La repercusión neuroendocrina al trauma parece ser mayor durante la anestesia con halotano que con enflurano, como lo reflejan las alteraciones que recaen sobre la hormona del crecimiento, ACTH y noradrenalina. Sin embargo, debe quedar claro que la reacción neuroendocrina no depende de la anestesia por sí, sino de la magnitud del trauma.

Referencias

1. Oyama, T.; Takazawa, T.: *Effects of halothane anesthesia and surgery on human growth hormone and insulin levels in plasma.* Brit. J. Anaesth. *43:*473, 1971.
2. Yoshimura, N.; Kodama, K.; Yoshitake, J.: *Carbohydrate metabolism and insulin release during ether and halothane anaesthesia.* Brit. J. Anaesth. *43:*1022, 1971.
4. Oyama, T.; Matsuli, A.; Kudo, M.: *Effects of enflurane (ethrane) anaesthesia and surgery on carbohydrate and fat metabolism in man.* Anaesthesia. *27:*179, 1972.
4. Clarke, R.S.J.; Johnson, H.; Sheridan, B.: *The influence of anaesthesia and surgery on plasma cortisol, insulin and free fatty acids.* Brit. J. Anaesth. *42:*295, 1970.
5. Oyama, T.; Saito, T.; Isomatsu, T.; Samejima, N.; Vmura, T.; Arimura, A.: *Plasma levels of ACTH and cortisol in man during diethylether anaesthesia and surgery.* Anaesthesiology. *29:*559, 1968.
6. Oyama, T.; Takazawa, T.: *Effect of cyclopropane and surgery on carbohydrate and fat metabolism in man.* Anaesthesia and Analgesia. *51:*389, 1972.
7. Charters, A.; Odell, W.D.; Thopson: *Anterior pituitary function during surgical stress and convalescence. Radioimmunoassay.* Measurement of blood TSH, LH, FSH *and Growth Hormone.* J. Clin. Endocrinol. Metab. *29:*63, 1969.
8. Newsome, H.H.; Rose, J.C.: *The response of human adrenocorticotrophic hormone and growth hormone to surgical stress.* J. Clin. Endocrinol. Metab. *33:*481, 1971.
9. Noel, G.L.; Suh, H.K.; Frantz, A.G.: *Human prolactin and growth hormone release during surgery and other conditions of stress.* J. Clin. Endocrinol. Metab. *35:*840, 1972.
10. Johnson, I.D.: *The endocrine response to trauma.* Adv. Clin. Chem. *15:*255, 1972.

11. VILLAREJO, D.M. ET AL: *Modificaciones de la insulina plasmática en presencia de dos agentes anestésicos halogenados: Halotano y Enflurano.* Residente. *4:*2, 1979.
12. VILLAREJO, D.M. ET AL: *Efectos de la anestesia y la cirugía sobre los niveles de cortisol plasmático.* Residuante. IMSS. *4:*5, 1979.
13. HALTER, J.B. ET AL: *Mechanism of plasma catecholamine increases during surgical stress in man.* J. Clin. Endocrinol. Metab. *45:*5, 1977.
14. PHILBIN, D.M.: *Renin, catecholamine and vasopressin response to the stress of anesthesia and surgery.* Anesthesiology. Supplement. *51:*35, 1979.
15. STANLEY, T.H. ET AL: *Fentanyl-Oxygen anesthesia for coronary artery surgery: Plasma catecholamine and cortisol responses.* Anesthesiology, Supplement. *51:*35, 1979.
16. YALOW, R.S.: *Principles of Competitive Protein Binding Assay, Introduction and General Considerations.* Odel, W.D.W.H. Daughaday Eds. J.B. Lippincott Philadelphia. 1971. Pág. 559.
17. YALOW, R.S.: *Immunoassay of endogenous plasma insulin in man.* J. Clin. Invest. *39:*1157, 1960.
18. FARMER, R.W.; PIERCE, C.E.: *Plasma cortisol determinations: Radioimmunoassay and competitive protein binding compared.* Clin. Chem. *20:*4:411, 1974.
19. BERSON, S.A.; YALOW, R.S.: *Radioimmunoassay of ACTH in plasma.* J. of Clin. Invest. *47:*2725, 1968.
20. DOBKIN, A.B. ET AL: *Clinical and laboratory evaluation of a new inhalation agent: Compound 347 (Enflurano).* Anesthesiology. *29:*275, 1968.
21. VIRTUE, R.W.: *Difluorometil 1, 1, 2-trifluoro-2-cloro-etil eter as an anaesthetic agent: Results with dogs, and a preliminary note on observations with man.* Canadian Anaesthetist Society Journal. *13:*233, 1966.
22. WILLIAMS, R.S.: *Textbook endocrinology.* W.B. Saunders Company. Philadelphia, 1974. Pág. 317.
23. JOHNSTON, J.D.A.: *Endocrine aspects of the metabolic response to surgical operation.* Ann. Royal Coll. Surg. Eng. *35:*270, 1964.
24. OYAMA, T.: *Effects of halothane anaesthesia and surgical operation on adrenocortical function.* Japan J. Anaesthesia. *16:*361, 1967.
25. NISHIOKA, K. ET AL: *Effect of halothane and methoxiflurane anaesthesia on plasma cortisol concentration in relation to major surgery.* Can. Anaesth. Soc. J. *15:*441, 1968.
26. NILSSON, E.; ARNER, B.; HEDNER, P.: *Corticosteroid concentration in plasma during anaesthesia and at operation.* Acta. Chirurg. Scand. *126:*281, 1963.
27. NISTRUP, M.S. ET AL: *Cyclic AMP, glucose and cortisol in plasma during surgery.* Horm. Metab. Res. *8:*483, 1976.
28. WILMORE, D.W. ET AL: *Stress in surgical patients as a neurofisiologic reflex response.* Surg. Gynecol. Obstet. *142:* 257, 1976.



Instrumental egipcio de cirugía. Museo del Monasterio de Montserrat, Barcelona.