

Valoración clínica de enflurano, halotano y metoxiflurano

DR. LUIS PÉREZ TAMAYO.*

DR. FRANCISCO BUTRÓN LÓPEZ.**

DR. RAÚL CAMACHO CASTILLO.**

DR. GUILLERMO GARCÍA MONTERO.***

EN el año 1969 se inició el programa de anestesia no explosiva en el Hospital de Ginecología y Obstetricia Núm. 3 del Instituto Mexicano del Seguro Social; a partir de esa fecha ha sido motivo de interés entre los médicos anestesiólogos del servicio, valorar nuevos métodos, técnicas y agentes anestésicos de utilidad en este tipo de anestesia. En la actualidad, la anestesia no explosiva es aceptada ampliamente en nuestro medio.^{1,2,3,4}

En 1970 publicamos las primeras experiencias en México, con el uso de enflurano.⁵ Los resultados clínicos, gasométricos y de pH obtenidos en un grupo de pacientes sometidas a operación cesárea fueron satisfactorios y por lo mismo, se consideró de interés aumentar la casuística y realizar evaluaciones comparativas con otros anestésicos volátiles de uso común.

El objeto de esta comunicación es pre-

sentar los resultados clínicos comparativos, desde el punto de vista cardiovascular, entre el halotano, metoxiflurano y enflurano.

MATERIAL Y MÉTODO

Se estudiaron 300 pacientes sometidas a procedimientos quirúrgicos ginecológicos, urgentes o electivos, de tipo "mayor" o "menor". El estudio se inició en enero de 1973 y se terminó en febrero de 1975.

La medicación preanestésica consistió en meperidina (50 a 100 mg. I.M.), secobarbital (100 mg. por vía oral) y sulfato de atropina (0.4 mg. I.M.) una hora antes de la inducción de la anestesia. En pacientes con estado físico 3 (Sociedad Americana de Anestesiología) se usó la mitad de la dosis y se omitió en las del grupo 4. La inducción de la anestesia fue iniciada con una dosis hipnótica de tiobarbiturato de sodio y óxido nitroso-oxígeno al 50 por ciento (1

* Jefe del Servicio de Anestesiología del Hospital de Gineco-Obstetricia Núm. 3, Centro Médico "La Raza", I.M.S.S.

** Médico Anestesiólogo del Hospital de Gineco-Obstetricia Núm. 3, Centro Médico "La Raza", I.M.S.S.

*** Médico Internista del Hospital de Gineco-Obstetricia Núm. 3, Centro Médico "La Raza", I.M.S.S.

l. c/u), en circuito cerrado circular con absorción de bióxido de carbono y ventilación mecánica (Bird).

Se utilizó succinilcolina a la dosis de 1 mg./Kg. de peso corporal para facilitar la intubación endotraqueal y d-tubocurarina (9 a 18 mg. I.V.) como relajante muscular transoperatorio. Al finalizar el manejo anestésico se antagonizó el efecto de la d-tubocurarina con atropina y neostigmina. El grado de relajación muscular y su antagonismo, fueron monitorizados con un estimulador eléctrico.

Se utilizaron vaporizadores calibrados tipo "Vaporane" para el enflurano, "Fluotec" para halotano y "Vernitrol" para el metoxiflurano.

Los parámetros estudiados fueron los siguientes: pulso, presión arterial, respiraciones, temperatura esofágica y electrocardiograma. Los resultados fueron sometidos a un análisis estadístico.

RESULTADOS

La edad promedio de las pacientes fue de 33 años, con máxima de 78 y mínima de 16. El estado físico varió del 1 al 4; predominó la cirugía electiva de tipo "mayor" (cuadro I).

En los tres grupos se presentaron casos de hipotensión e hipertensión (± 25 por ciento de las cifras de control).

Análisis estadístico: Halotano vs. metoxiflurano. En los dos grupos se observaron casos de hipotensión; sin embargo, la diferencia no fue significativa; por otro lado, la hipertensión fue más frecuente con metoxiflurano ($P = < 0.01$). *Halotano vs. enflurano.* Los casos de hipotensión fueron más frecuentes con halotano ($P = < 0.05$). *Metoxiflurano vs. enflurano.* Las diferencias no fueron significativas (cuadro II).

Las arritmias fueron clasificadas de acuerdo al aumento o disminución de la frecuencia cardíaca (± 25 por ciento de las cifras control). Las variaciones se tabularon en 10 etapas distintas del manejo anestésico (cuadro III).

Las modificaciones de la frecuencia cardíaca registradas durante las etapas denominadas "transoperatorio" y "preantagonismo" de la d-tubocurarina, fueron sometidas a un análisis estadístico (cuadro IV).

Halotane vs. metoxiflurano. Se observó un mayor número de casos de taquicardia con metoxiflurano; la diferencia fue significativa ($P = < 0.05$). *Halotano vs. enflurano.*

Tipo de operación	Agente Anestésico		
	Metoxi-	Halotano	Enflurano
Histerectomía abdominal	40	38	42
Histerectomía vaginal	28	30	32
Colpoperineoplastia A.P.	18	16	14
Laparotomía	6	10	8
Extirpación quiste ovario ...	5	4	3
Histerectomía vag. y Colpo...	3	2	1
T o t a l	100	100	100

CUADRO I

VARIACIONES DE PRESION ARTERIAL

($\pm$ 25 por ciento de control)

Halotano (n=100)		Metoxiflurano (n=100)		Enflurano (n=100)	
Hipo- tensión	Hiper- tensión	Hipo- tensión	Hiper- tensión	Hipo- tensión	Hiper- tensión
14	0	8	8	6	4

PRUEBA DE PROBABILIDAD EXACTA DE FISHER

	Hipotensión	Hipertensión
Halotano vs. metoxiflurano ...	N.S.	< 0.01
Halotano vs. enflurano	< 0.05	N.S.
Metoxiflurano vs. enflurano ...	N.S.	N.S.

CUADRO II

A R R I T M I A S

Etapa	Halotano (n=100)		Metoxiflurano (n=100)		Enflurano (n=100)	
	B	T	B	T	B	T
Preinducción	4	10	0	22	0	4
Postinducción	4	6	0	22	0	4
Preintubación	2	6	0	2	0	4
Transintubación	0	8	0	22	2	6
Postintubación	12	12	12	24	0	4
Transoperatorio	14	8	20	16	2	4
Preantagonismo	14	6	20	6	0	4
Postantagonismo	12	54	16	34	0	4
Transtubación	6	20	10	18	0	4
Postextubación	6	12	10	14	0	4

B = Bradicardia
T = Taquicardia

CUADRO III

A R R I T M I A S

Etapa	Halotano (n=100)		Metoxiflurano (n=100)		Enflurano (n=100)	
	B	T	B	T	B	T
Transoperatorio	14	8	20	16	2	4
Preantagonismo	14	6	20	6	0	4
Total	28	14	40	22	2	8
X	14	7	20	11	1	4

B = Bradicardia
T = Taquicardia

PRUEBA DE LA PROBABILIDAD EXACTA DE FISHER

	Bradicardia	Taquicardia
Halotano vs. metoxiflurano ...	N.S.	< 0.05
Halotano vs. enflurano	< 0.01	N.S.
Metoxiflurano vs. enflurano...	< 0.001	< 0.01

CUADRO IV

**ENFLURANE
ALDRETE**

Puntaje	Número de casos	Porcentaje
5	2	2
6	2	2
7	5	5
8	32	91
9	34	
10	25	
Total	100	100

CUADRO V

rano. El número de pacientes que desarrolló bradicardia fue significativamente mayor con halotano ($P = < 0.01$). *Metoxiflurano* vs. *enflurano*. Tanto la bradicardia como la taquicardia fueron más frecuentes con metoxiflurano ($P = < 0.001$ y $P = < 0.01$) según se observa en el cuadro IV).

Desde el punto de vista electrocardiográfico, en el grupo de pacientes que recibió halotano se observaron varios casos con extrasístoles ventriculares y bradicardia (figura 1). Cuando se usó metoxiflurano, las arritmias consistieron en taquicardia y bradicardia sinusal. En el caso 91 de este grupo se presentó ritmo nodal (figura 2). En el grupo que recibió enflurano se presentó un caso de taquicardia sinusal (una paciente con RAQ U4B). Cuando se registraron extrasístoles ventriculares coincidieron con las maniobras de intubación endotraqueal. Estas arritmias desaparecieron cuando se profundizó el plano anestésico (figuras 3 y 4).

En los tres grupos se observaron descensos discretos en la temperatura esofágica ($35.5^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$). Las calificaciones de Aldrete y Kroulik para la recuperación anestésica, fueron más elevadas en las pacientes anestesiadas con enflurano. En el 91 por ciento las pacientes de este grupo

la valoración fue de ocho puntos o más en el quirófano.

DISCUSIÓN

Diversos autores coinciden en sus observaciones en relación a la estabilidad cardiovascular que se mantiene en pacientes sometidas a cirugía bajo anestesia con enflurano.^{6,7,8,9,10,11}

La impresión es particularmente favorable en relación a la estabilidad hemodinámica y ausencia de trastornos de la conducción auriculo-ventricular.¹²

En esta serie se manejaron varios casos de pacientes con riesgo anestésico-quirúrgico elevado (RAQ), en los que a pesar de existir alteraciones importantes del estado físico evolucionaron de manera satisfactoria. Dobkin y Cols. refieren que bajo condiciones de stress, de hipoxia o ambos, se presentan arritmias auriculares cuando la anestesia con enflurano es superficial y pueden observarse arritmias ventriculares cuando se ejerce tracción sobre las vísceras pélvicas o abdominales.

En la figura 3 se puede observar el electrocardiograma de una paciente de RAQ U4B sometida a un procedimiento quirúrgico "mayor"; las modificaciones consistieron únicamente en una taquicardia sinusal, lo que pone de manifiesto la estabilidad cardiovascular que se mantiene bajo anestesia con enflurano.

Helrich¹⁴ considera que el halotano debe ser el estándar de comparación para cualquier anestésico nuevo de inhalación. Botty y cols. por un lado,¹⁶ y Dobkin y cols. por otro lado,¹⁷ compararon clínicamente el halotano con el metoxiflurano y metoxiflurano con enflurano respectivamente; sin embargo, no realizaron una valoración de los tres

HALOTANO

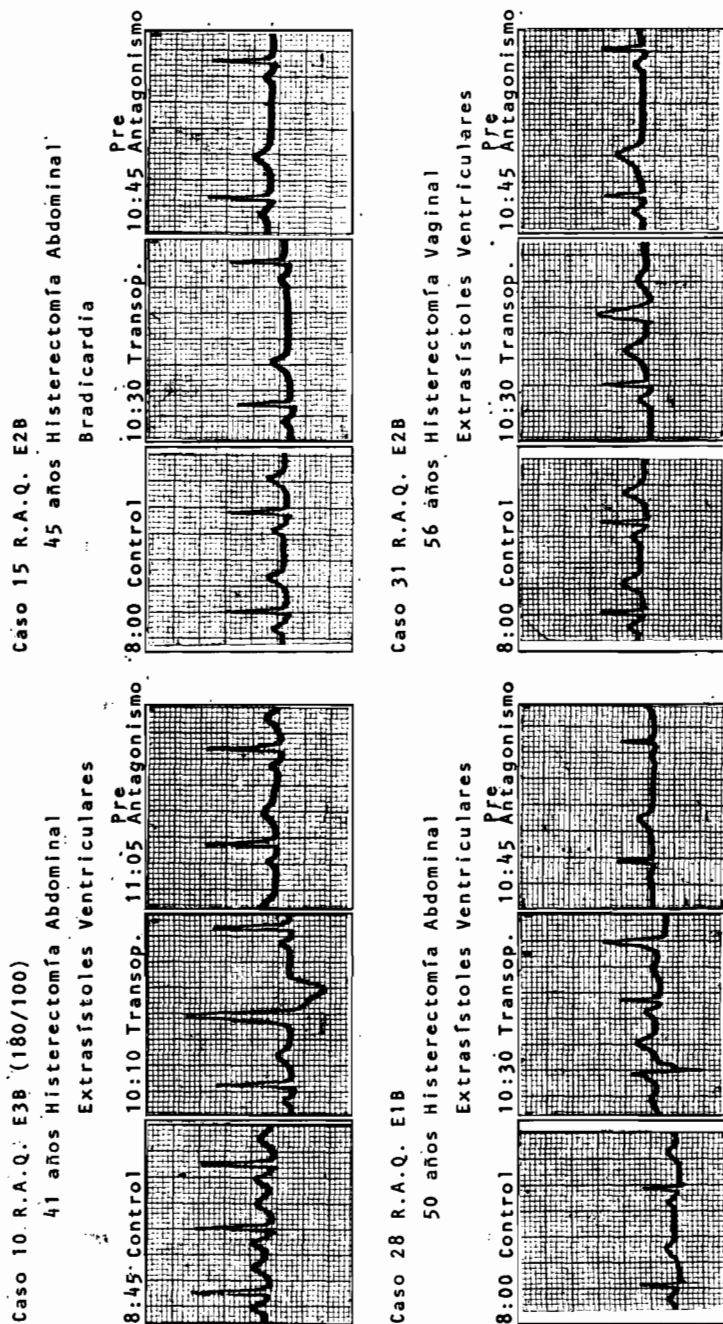


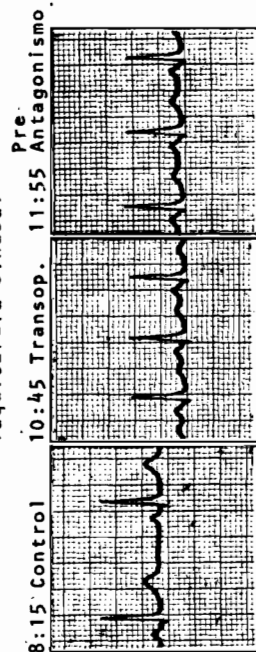
FIGURA 1

HETOXIFLURANO

Caso 63 R.A.Q. E28

41 años Histerectomía Abdominal

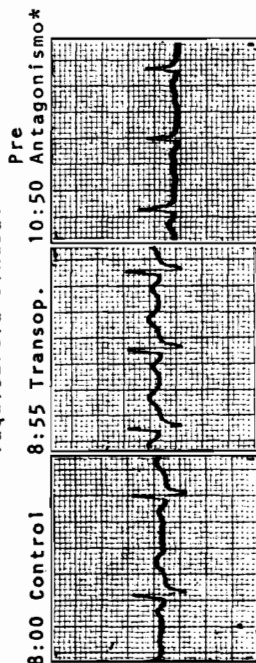
Taquicardia Sinusal



Caso 75 R.A.Q. E28

47 años Histerectomía Vaginal

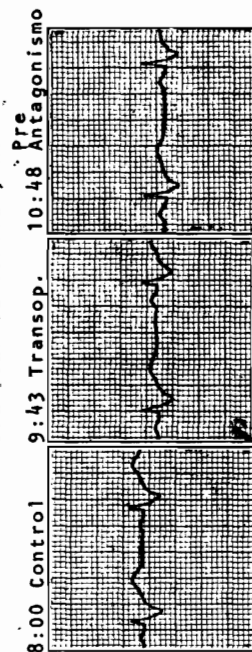
Taquicardia Sinusal



Caso 91 R.A.Q. E18

44 años Plastia Perineal

Bradicardia Sinusal, Ritmo Nodal*



Caso 93 R.A.Q. E28 (150/90)

44 años Histerectomía Vaginal

Bradicardia Sinusal

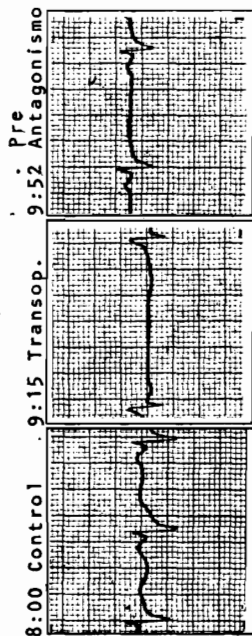


FIGURA 2

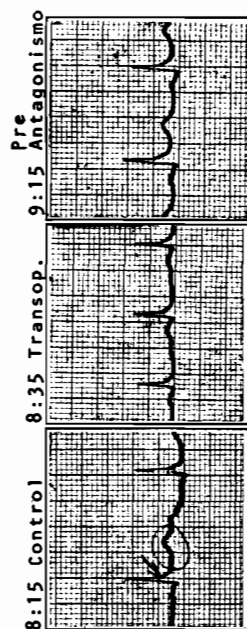
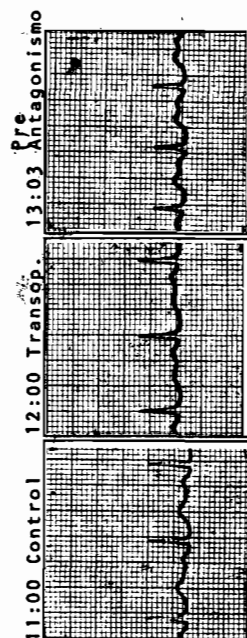
E N F L U R A N O

Caso 1 R.A.Q. U4B

37 años H.T.A. Taquicardia Sinusal

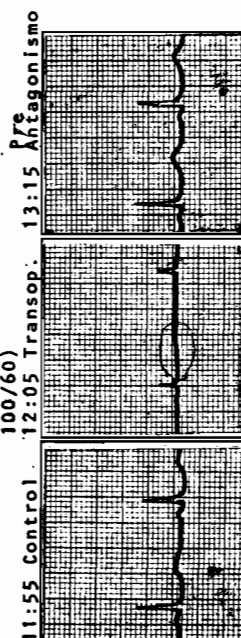
Caso 2 R.A.Q. E2A

48 años Plastia Kelly Isquemia Subepicárdica



Caso 10 R.A.Q. E3B (180/110)

78 años Colpoperineoplastia Trastornos de regularización (Hipotensión 100/60)



Caso 11 R.A.Q. E2B

50 años Histerectomía Abdominal

Intubación, Extrasístoles Ventriculares-Reflejo Vagal Pre

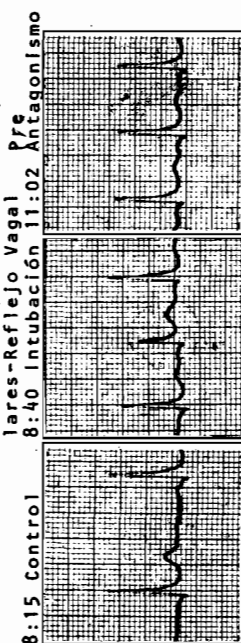


FIGURA 3

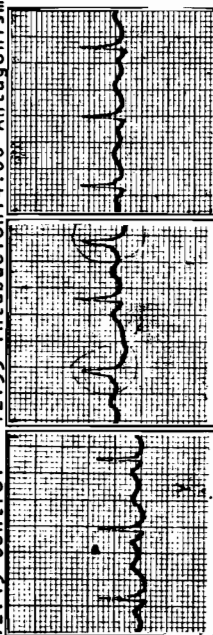
ENFLURANO

Caso 20 R.A.Q. U2B

57 años Colporrhectomía (160/100)

Taquicardia Sinusal-Extrasístoles-Reflejo Vagal

12:45 Control 12:55 Intubación 14:00 PRe Antagonismo



Caso 33 R.A.Q. E2B

40 años Histerectomía Abdominal (160/110)

Extrasístoles Ventriculares-Reflejo Vagal

8:15 Control 8:30 Intubación 11:00 PRe Antagonismo

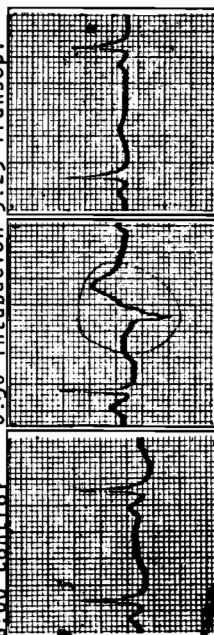


Caso 40 R.A.Q. E3B (160/120)

68 años Colporrhectomía Ant.-Post.

Bradicardia y Extrasístoles-Reflejo Vagal

8:00 Control 8:30 Intubación 9:25 Transop.



Caso 41 R.A.Q. E2B

54 años Histerectomía Vaginal

Isquemia Subendocárdica

8:15 Control 8:35 Intubación 10:22 Transop.

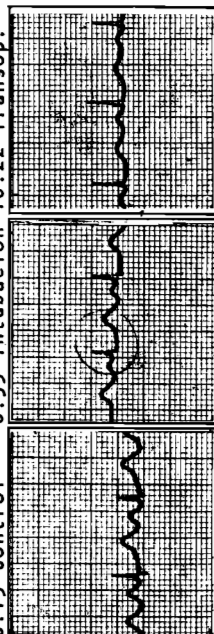


FIGURA 4

agentes, ni llevaron al cabo una selección uniforme de pacientes; así mismo, no se siguió una misma técnica anestésica y por consiguiente, no establecieron diferencias estadísticamente significativas entre halotano, metoxiflurano y enflurano.

En relación a los cambios en la presión arterial, en esta serie se observó una mayor depresión del miocardio con halotano. La diferencia fue significativa ($P = < 0.05$). Iwatsuki y cols.¹⁸ mencionan que bajo anestesia con enflurano, se mantiene la capacidad del músculo cardíaco para responder a los cambios hemodinámicos. Por otro lado, Shimosato y cols.¹⁹ compararon la respuesta inotrópica negativa del enflurano con la de halotano y metoxiflurano; estos autores encontraron que el efecto depresor de enflurano fue menor al del metoxiflurano y halotano, ya que se requirió una dosis elevada de enflurano (11 mg./100 ml.), para producir una depresión del 50 por ciento en la fuerza del miocardio; mientras que se requirieron solamente 4 mg./100 ml. de metoxiflurano y 3 mg./100 ml. de halotano. Marshall y cols.²⁰ y Levisque²¹ y cols. estudiaron los efectos cardiovasculares del enflurano con varias presiones de PaCO_2 y refieren que el débito cardíaco se mantiene estable, lo que confirma nuevamente la inocuidad relativa del enflurano sobre el miocardio.

En referencia a las alteraciones en la frecuencia cardíaca, únicamente se analizaron estadísticamente las cifras correspondientes a las etapas denominadas "transoperatorio" y "preantagonismo", debido a que se consideró que estas etapas son independientes de las modificaciones derivadas de las maniobras de inducción, intubación endotraqueal y antagonismo, y por lo mismo, tra-

ducen el efecto de los anestésicos de base. En las pacientes que recibieron metoxiflurano la taquicardia fue más frecuente, lo que puede atribuirse a un plano de anestesia quirúrgica superficial ($P = < 0.05$). Cuando se comparó el halotano con el enflurano, la frecuencia de bradicardia fue mayor con el primero ($P = < 0.01$); lo que indica que el enflurano deprime el miocardio en menor grado que el halotano. El metoxiflurano se asoció a una mayor frecuencia de casos de bradicardia ($P = < 0.001$) y taquicardia ($P = < 0.01$), en comparación al enflurano; una vez más, este agente resultó ser el más inocuo para el miocardio.

La disminución de la temperatura esofágica fue similar en los tres grupos, de lo que se deduce que la vasodilatación periférica y la pérdida de calor fue comparable con los tres agentes anestésicos estudiados.

Cuando se utilizan concentraciones de enflurano mayores al 2 por ciento se pueden presentar movimientos musculares clónico-tónicos. En una serie de 700 casos, Dobkin⁹ registró movimientos de este tipo en tres pacientes; el autor atribuye este efecto al hecho de haber utilizado concentraciones al 3 por ciento y a que se trató de sujetos con patología neurológica, en quienes se realizaban procedimientos de neurocirugía y por lo mismo, es posible relacionarlos a una estimulación cortical directa. En esta serie no se observaron casos de movimientos clónico-tónicos. Kusawa²³ analizó las ventajas y desventajas de halotano, metoxiflurano y enflurano; este autor menciona que la estimulación del sistema nervioso central que se asocia al enflurano, no se ha observado con metoxiflurano o con halotano; por otro lado, considera que la analgesia, estabilidad miocárdica y efecto relajan-

te muscular del enflurano es similar a la del metoxiflurano, mientras que la inducción y emergencia con enflurano se parece más a la del halotano; finalmente, considera, que en la actualidad desde el punto de vista médicolegal, las restricciones y limitaciones para el halotano y el metoxiflurano son mayores que para el enflurano.

Lebowitz²⁴ y cols. encontraron que a bajas concentraciones, el enflurano potencializa la acción de la d-tubocurarina y a concentraciones altas disminuye la respuesta de la contracción muscular con facilitación postetánica. La prostigmina no inhibe el efecto directo del enflurano debido a que el bloqueo producido por enflurano es de tipo central, por depresión de los reflejos espinales y no por un bloqueo neuromuscular directo.

Nuestras observaciones clínicas coinciden con las de Kusawa y Lebowitz,^{23,24} respecto a que el enflurano y la d-tubocurarina se potencializan; el antagonismo de esta última, mediante la inyección de neostigmina, no bloquea la acción central o espinal del enflurano, por lo que es recomendable reducir la dosis de los relajantes musculares no despolarizantes cuando se utiliza enflurano.

Las alteraciones morfológicas que se registraron en los electrocardiogramas, indican que el halotano modifica no sólo la actividad inotrópica del miocardio, sino que aumenta la "irritabilidad" del mismo (figura 1). Con el metoxiflurano únicamente se presentaron algunos casos de taquicardia y bradicardia sinusal, con excepción del trazo correspondiente al caso 91, en el que se presentó ritmo nodal (figura 2).

En el grupo de pacientes que recibió enflurano, se registraron casos de extrasísto-

les ventriculares que coincidieron con las maniobras de intubación; lo que puede relacionarse a un plano de anestesia quirúrgica superficial o a un predominio vagal. Dobkin¹³ ha señalado la relación que existe entre los planos de anestesia superficial con enflurano, la estimulación parasimpática y la aparición de arritmias ventriculares y Helrich¹⁴ observó una magnífica estabilidad circulatoria y electrocardiográfica, a niveles superficiales de anestesia con enflurano, compatibles con buenas condiciones quirúrgicas; mientras que la anestesia profunda se asoció a hipotensión. En esta serie, las concentraciones máximas utilizadas de los anestésicos durante la inducción y el mantenimiento fueron del 2 por ciento. Gien y Saidman²² encontraron que la concentración alveolar mínima de enflurano en el hombre es de 1.68 por ciento (valor cercano al previsto, con base a su solubilidad lipoidea: 130 vs. 330 y 400 para halotano y metoxiflurano) y por consiguiente, en "anestesia balanceada" no es necesario utilizar concentraciones mayores al 2 por ciento. Con el uso del circuito cerrado con flujos de dos litros por minuto y ventilación mecánica, se reduce la cantidad de anestésicos volátiles que inhala el anestesiólogo y por consiguiente, no se presenta en ellos la cefalea que señala Helrich;¹⁴ sobre todo, cuando se utilizan evacuadores.

RESUMEN

Se estudiaron 300 pacientes sometidas a cirugía ginecológica, del mes de enero de 1973 a febrero de 1975. La técnica anestésica fue la siguiente: en la medicación preanestésica se usó meperidina, secobarbital y sulfato de atropina; en la inducción, tiobarbiturato de sodio, óxido nitroso-oxi-

geno al 50 por ciento (1 L. c/u) en circuito cerrado circular y succinilcolina para facilitar la intubación endotraqueal. En el mantenimiento se utilizó halotano, metoxiflurano y enflurano en 100 casos cada uno, en concentraciones del 2 por ciento menos y d-tubocurare como relajante muscular; la ventilación fue controlada en forma automática con ventiladores tipo "Bird". Se registraron los siguientes parámetros: pulso, presión arterial, temperatura esofágica y electrocardiograma; para controlar el grado de relajación muscular y su antagonismo, se utilizó un estimulador eléctrico. Finalmente, se valoró la recuperación anestésica por el método de Aldrete y Kroulik.

En relación a las cifras tensionales, cuando se utilizó halotano se observó una frecuencia más alta de casos de bradicardia, lo que indica que este agente produce una mayor depresión del miocardio ($P = < 0.05$). Por otro lado, los casos en los que se observó taquicardia fueron más frecuentes con metoxiflurano ($P = < 0.05$), lo que se atribuye a que las pacientes se encontraban en un plano de anestesia quirúrgica superficial. Cuando se comparó halotano con enflurano, la frecuencia de hipotensión fue mayor con el primero; la diferencia fue altamente significativa ($P = < 0.001$).

En el grupo de pacientes en el que se usó metoxiflurano, se registró un mayor número de casos con taquicardia ($P = < 0.05$); observación que se relaciona con la frecuen-

cia más elevada de casos de hipertensión que se encontró en las pacientes que recibieron este agente anestésico. La frecuencia de bradicardia fue mayor con halotano que con enflurano ($P = < 0.01$), lo que indica que la depresión miocárdica que se produce con enflurano es menor que la que se observa con halotano. El número de casos de bradicardia y taquicardia fue mayor con metoxiflurano que con enflurano; lo que confirma una vez más, que este último es superior, desde el punto de vista cardiovascular, al halotano y metoxiflurano.

Las alteraciones más importantes en la morfología electrocardiográfica, se presentaron en el grupo de pacientes que recibió halotano. Las modificaciones registradas con metoxiflurano y enflurano pueden relacionarse con planos de anestesia quirúrgica superficial, en el caso de metoxiflurano y a reflejos de tipo vagal relacionados con las maniobras de intubación endotraqueal, cuando se utilizó enflurano.

En esta serie no se observaron movimientos tónico-clónicos. La temperatura esofágica descendió ligeramente en los tres grupos y no hubo diferencias significativas.

En la actualidad, desde el punto de vista cardiovascular, el enflurano constituye el agente anestésico de elección, ya que la depresión del miocardio es mayor cuando se utiliza halotano en primer lugar y metoxiflurano en segundo.

BIBLIOGRAFIA

1. Pérez Tamayo, L.; Reyes-Tayabas, C.; Belmar-Quíñones, A.; Rodríguez Posada, L.: "Analgésia-anestesia no explosiva en gineco-obstetricia". Ginecol. Obstet. Mex. 28:441, 1970.
2. Ramos Haro J.; Pérez Tamayo, L.; Herrera
3. Parra, S.: "Utilidad del fluothane en el manejo anestésico de la operación cesárea". Ginecol. Obstet. Mex. 129: 725, 1967.
3. Pérez Tamayo, L.; Aldrete, J. A. y Limon-Lason, R.: "Anestesia en la operación cesárea

- con halothane- N_2O -oxígeno a la altura de la ciudad de México". *Ginecol. Obstet. Mex.* 28: 387, 1970.
4. Pérez Tamayo, L.; Cano Ortiz, E.; Corona Pérez, A.; Sacasa Barrios, R. y Almaraz Ugalde, A.: "Neuroleptoanalgesia en la operación cesárea. Anestesia balanceada no explosiva". *Rev. Mex. Anest.* 20: 115, 1971.
 5. Pérez Tamayo, L.; Cano Ortiz, E.; Figueroa, Ma. I.: "Valoración del compuesto 347 (Ethrane) en la operación cesárea". *Rev. Mex. Anest.* 20: 43, 1971.
 6. Bimar, J.; Masse Bergier, M.; Empereire, N.: "Etude neurophysiologique du 2 chloro 1,1,2 trifluoroethyl difluoromethyl ether: Enfluran u Ethrane". *Ann. Anesth. Franc.* 15: 85, 1974.
 7. Dobkin, A.B.; Heinrich, R.G.; Israel, J.S.; Levy, A.A.; Neville, J.F.; Ounkasem, K.: "Clinical and laboratory evaluation of a new inhalation agent: compound 347 ($CHF_2-O-CF_2-CHF-Cl$)". *Anesthesiology* 29: 275, 1968.
 8. McDowell, S.A.; Hall, K.D.; Stephen, C.R.: "Difluoromethyl 1,1,2-trifluoro-2-chloroethyl ether: experiments on dogs with a new inhalational anesthetic agent." *Brit. J. Anesth.* 40: 511, 1968.
 9. Dobkin, A.B.; Neshieka, K.; Gengaje, D.B.; Kim, D.S.; Evers, W.; Israel, J.S.: "Ethrane (compound 347) anesthesia: A clinical and laboratory review of 700 cases." *Anaesth. Analg.* 48:477, 1969.
 10. Lebowitz, H.M.; Blitt, C.D.; Dillon, J.B.: "Clinical investigation of compound 347 (Ethrane)." *Anesth. Analg.* 49: 1, 1970.
 11. Medina, B.O.P.: "Enflurane. Experiencia clínica anestesiológica." XII Congreso Latino Americano de Anestesiología, Bogotá, Colombia. Agosto, 1973.
 12. Bimar, J.; Pannetier, A.; Unal, D.: "Utilisation de l'Ethrane en anesthésie pour chirurgie cardiaque pédiatrique." *Ann. Anesth. Franc.* 15: 117, 1974.
 13. Dobkin, B.A., Byles, H.P.; Levy, A.A.: "Enflurane (Ethrane) and isoflurane (Forane): A comparison with nine general anaesthetics during stress of hypoxia spontaneous breathing." *Canad. Anesth. Soc. J.* 20: 782, 1973.
 14. Helrich, M.: "Guest discussion Dobkin, et al "Ethrane" (compound 347) anesthesia: A clinical and laboratory review of 700 cases. *Anesth. Analg.* 48: 477, 1969.
 15. Helrich, M.; Cascorbi, H.F.: "Crossover study of ethrane and halothane in volunteers". *Anesthesiology*. 31: 370, 1969.
 16. Botty, C.; Brown, B.; Stanley, V.; Stephen, C.R.: "Clinical experiences with compound 347, a halogenated anesthetics agent." *Anesth. Analg.* 47: 499, 1968.
 17. Dobkin, A.B.; Heinrich, R.G.; Israel, J.S.; Levy, A.A.; Neville, J.F.; Ounkasem, K.: "Clinical and laboratory evaluation of a new inhalation agent: compound 347 (CHF_2-O-CF_2-CFCl)". *Anesthesiology*. 29: 275, 1968.
 18. Iwatsuki, N.; Shimosato, S.; Etsten, B.E.: "The effects of changes in time interval of stimulation on mechanics of isolated heart muscle and its response to ethrane." *Anesthesiology*. 32: 1, 1970.
 19. Shimosato, S.; Sugai, N.; Iwatsuki, N.; Etsten, B.E.: "The effect of ethrane on cardiac muscle mechanics". *Anesthesiology*. 30: 513, 1969.
 20. Marshall, B.E.; Cohen, P.J.; Klingenstein, C.H.; Neigh, J.L.; Pender, J.W.: "Some pulmonary and cardiovascular effects of enflurane (ethrane) anesthesia with varying $PaCO_2$ in man." *Brit. J. Anesth.* 43: 996, 1971.
 21. Levesque, P.R.; Nanagas, V.; Shanks, C.; Shimosato, S.: "Circulatory effects of enflurane in normocarbic human volunteers." *Canad. Anaesth. Soc. J.* 21: 580, 1974.
 22. Gien, H.; Saidman, J.L.: "The minimum alveolar concentration of enflurane in man." *Anesthesiology*. 35: 361, 1971.
 23. Kuzawa, A.B.: "Ethrane: is it a better anesthetic?" *Journal of the Amer. Assoc. of Nurse Anesthetists*. Dec. 1973, pp. 515-526.
 24. Lebowitz, H.M.; Blitt, D.C.; Walls, F.L.: "Depression of twitch-response to stimulation of the ulnar nerve during ethrane anesthesia in man." *Anesthesiology*. 33: 53, 1970.