

Anestesia con enflurano para colecistectomías y cirugía de vías biliares

DR. J. ANTONIO ALDRETE *
DR. JAIME DE LA TORRE **

INTRODUCCIÓN

LA anestesia ha sido siempre relacionada con alguna patología del hígado y las interacciones entre ambas.¹

Respecto a los efectos de los agentes anestésicos en la función hepática y su integridad se han hecho muchos estudios, de manera especial cuando se descubre un anestésico nuevo. De la misma manera, los cambios en la degradación de un agente anestésico en el hígado, así como sus consecuencias, ocupan la atención de médicos anesthesiólogos y toxicólogos.

Los pacientes a quienes se efectuará colecistectomía o algún otro procedimiento quirúrgico que interese las vías biliares, pueden o no tener alguna alteración previa de la función hepática. La colelitiasis es una de las indicaciones más frecuentes de este tipo de cirugía y, por lo general, se encuentra combinada con alguna alteración

mecánica en el drenaje de la bilis o de la composición química biliar que, de alguna manera propician la producción de cálculos biliares. Existen además algunos factores predisponentes como el sexo (más frecuente en el femenino), la obesidad, la edad (principalmente vida media), la raza y la dieta, que han sido considerados como contribuyentes al desarrollo de esta patología.³

La mayoría de los pacientes programados para cirugía electiva (colecistectomía), tienen función hepática normal o con mínimas alteraciones.⁴ En contraste con los que padecen enfermedad crónica u obstrucción biliar recurrente con cuadros agudos, en quienes existe algún grado de ictericia obstructiva con aumento en la bilirrubina total, específicamente la fracción conjugada.

En ellos habrá signos clínicos y evidencia de lesión hepatocelular, así como alguna otra enfermedad concomitante del hígado como cirrosis de Laenec, hepatitis, etc.; cuando la obstrucción ha persistido durante mucho tiempo, puede haber cirrosis biliar.⁵

No obstante, será necesario un estudio

* Profesor y Jefe del Departamento de Anestesiología de la Universidad de Colorado. EE.UU.

** Anesthesiólogo del Hospital de Especialidades, IMSS. Guadalajara, Jalisco.

clínico completo, radiológico y de laboratorio para establecer de esa manera primero, el diagnóstico, y después desechar alguna otra patología.

La relación mutua mencionada entre el hígado y la anestesia, en especial con enflurane, será descrita en este trabajo, así como los efectos combinados de éste y otros anestésicos halogenados que pudieran ser administrados en pacientes con la patología mencionada.

Efecto del enflurane en el hígado.

Desde que empezó a usarse en la práctica clínica, el enflurane se ha estudiado respecto al efecto que tiene en la función hepática.

Estudios en animales. Exposiciones repetidas en más de cuatro ocasiones, durante periodo mayor de cuatro horas cada una, en perros y en monos,^{6,7} no hubo alteraciones significantes de transaminasa glutámica pirúvica (TGP).

En los intentos para inducir enzimas mitocondriales con fenobarbital, así como producir simultáneamente lesión hepática con hipoxia en ratas, no se observaron diferencias de la estructura ni de la morfología del hígado comparados con grupos anestesiados con éter y enflurane.⁸

Tampoco se ha observado deterioro de la estructura hepática cuando fueron expuestos ratones, ratas y cuyos a enflurane con un MAC de 0.1 durante 35 días.⁹

Observaciones clínicas. En los estudios iniciales efectuados en pacientes a quienes se hicieron procedimientos quirúrgicos variados, no se observó ningún cambio significativo en TGP, TGO, DHL, fosfatasa

alcalina o bilirrubina. Las variaciones fueron mínimas y no excedieron los límites de la normalidad.^{10,14}

Recientemente otros autores^{15,19} han confirmado que existen alteraciones insignificantes en los exámenes de función hepática después del uso del enflurane.

En realidad, las alteraciones mencionadas pueden compararse con las observadas en pacientes expuestos a agentes anestésicos supuestamente inocuos como tiopental y óxido nitroso,^{20,21} morfina y óxido nitroso¹⁵ y como corolario, pueden también en realidad atribuirse esas alteraciones al *stress* por la cirugía y anestesia^{22,23} o a las alteraciones metabólicas inducidas por el anestésico mismo.

En pacientes voluntarios anestesiados con enflurane a un MAC de 9.6 horas, no se produjo variación de los valores de BSP (bromosulfonftaleína), pero los niveles para TGO se encontraron un poco aumentados durante el primer día de postanestésico, para volver a ser normales después de cinco a siete días del postoperatorio.²

Por otra parte, otros autores²⁵ han demostrado que 1.8 a 3.2 por ciento de enflurane administrado durante 90 minutos, provoca un pequeño y transitorio aumento de TGP, TGO, BUN en dos de cada 10 personas a quienes se aplique esta técnica anestésica.

Casos informados de hepatotoxicidad en humanos. Denlinger,²⁶ Sadove y Kim²⁷ y Tsang²⁸ informaron por separado el caso de un paciente en quien hubo disfunción o alteraciones hepáticas o ictericia después de haber recibido anestesia con enflurane.

Douglas y col.²⁹ describieron el caso de otro paciente que tuvo insuficiencia hepática aguda después de recibir anestesia con enflurane, pero posteriormente se encontró en la necropsia una invasión de herpes hepática, por lo que se desechó que la complicación haya sido ocasionada por el anestésico. Otros casos fueron en pacientes de edad proveya, obesos, hipertensos, diabéticos de sexo femenino, quienes habían sido sometidos a cuatro diferentes procedimientos quirúrgicos (incluyendo colecistectomía y biopsia hepática) en la misma ocasión. Durante el periodo postoperatorio, una de las enfermas tuvo fiebre y atelectasias con participación pleural; cuando cursaba el décimo primer día de postoperatorio fue dada de alta del hospital; fue internada nuevamente con muy mal estado general, disnea, diaforesis y un valor hematocrito disminuido; la presencia probable de una complicación gastrointestinal hizo necesario un estudio endoscópico del estómago en el que se encontró una úlcera gástrica sangrante que requirió tratamiento quirúrgico y se decidió aplicar una técnica anestésica a base de meperidina y óxido nitroso. La paciente requirió muchas transfusiones y cursó además con cuadros frecuentes de hipotensión arterial; la función hepática continuó deteriorándose y se complicó además con insuficiencia renal, que terminó con la muerte de la paciente. En la necropsia se encontró una cirrosis hepática masiva, además de cirrosis nutricional crónica, embolia pulmonar, arterioesclerosis generalizada, cardiomegalia e hipertrofia del ventrículo izquierdo.

Estas dos defunciones son en realidad muy difíciles de atribuir a complicación

anestésica debidas al enflurane, ya que fueron muchos los factores que pudieron haber ocasionado la insuficiencia hepática.

Se considera que en una de cada 25,000 anestias con enflurane se presenta este problema, lo que significa gran seguridad si se compara con la de otros agentes anestésicos.

Las funciones metabólicas hepáticas con enflurane. La mayoría de los agentes anestésicos inhalados tienen algún grado de metabolismo en organismos,³¹ por lo que la biotransformación de todos los agentes ha sido investigada ampliamente tanto *in vitro* como *in vivo*.

Respecto al enflurane, Chase y col.³² encontraron que aproximadamente el 2.5 por ciento del anestésico usado se excreta por orina como uno de sus metabolitos.

Se han propuesto por lo menos dos vías de biodegradación interna, que tienen como resultado final fluoruros orgánicos e inorgánicos; el compuesto inorgánico sugiere que el metabolismo se encuentra principalmente alrededor del carbón,³³ con una simple molécula de metabolito no volátil resultando por cada ion de flúor producido por la degradación del enflurane.

Por otra parte, primero se pensó que el oxalato era otro de los metabolitos finales del enflurane³² sin embargo, después se encontró que era un producto normal en ratas y además la excreción del ácido oxálico no fue significativamente alterada en pacientes anestesiados con enflurane con un MAC de 2.7 horas.

Los niveles de flúor en el plasma gene-

ralmente llegan a su máximo entre cuatro y 12 horas después^{34,36,37} probablemente debido a la rapidez del metabolismo, la que excede a la proporción en que se excreta y redistribuye. Este peculiar fenómeno farmacocinético evita que el metabolismo continúe normal durante el periodo de recuperación de la anestesia, ya que el sistema enzimático encargado de la biodegradación del enflurane se encuentra saturado con un 0.085 por ciento.

Cuando a los pacientes se les había administrado fenobarbital durante varias semanas³² o dilantina (difenilhidantoinato), etanol o barbitúricos durante varios años,³⁹ los niveles de flúor en el plasma no se encontraron con una diferencia grande después de la administración de anestesia con enflurane en comparación con los que no tenían esos antecedentes de ingestión de las mismas drogas.

Efectos clínicos del enflurane comparados con los de otros anestésicos. Como el enflurane es un compuesto halogenado, sus efectos se han relacionado con los producidos por agentes semejantes.

Se pensaba que el enflurane era parecido estructuralmente a otros anestésicos halogenados en su molécula, pero en realidad difiere de manera importante del fluroxene, halothane y metoxiflurano respecto al metabolismo y acción en el hígado.

Una diferencia muy importante es la magnitud de la transformación metabólica que tienen estos agentes en el ser humano; se sabe que el 50 por ciento de metoxiflurane se metaboliza,⁴⁰ mientras que el 20 por ciento de halothane que se usa puede

ser recuperado en su forma de metabolitos y ocurrirá lo mismo con aproximadamente el 3.2 por ciento de fluroxene.

En contraste con el enflurane que sólo el 2.5 por ciento de la cantidad administrada se recupera como metabolito no volátil en la orina.³²

Esta proporción del metabolismo puede tener en ocasiones un efecto tóxico producido por los derivados metabólicos de estos anestésicos halogenados en otros sistemas del organismo. Por ejemplo la liberación de iones de flúor del metoxyflurane cuando se usa durante mucho tiempo o en grandes concentraciones, puede producir aumentos grandes de sus niveles en el plasma, que excedan de 56 micromol por litro, lo que puede ocasionar alteración de la función renal.⁴³

Madusca³⁸ encontró que los niveles de flúor en el plasma están en relación con la duración de la anestesia con enflurane; sin embargo, exposiciones recientes y la ingestión previa de barbitúricos no parece que afecten significativamente el grado de metabolismo.

Existe aún la duda de si se debe administrar enflurane a pacientes con insuficiencia renal. Por lo menos tres informes en la literatura se han publicado en los que se anota deterioro de la función renal^{44,46,47} en pacientes con nefropatía previa. No se ha observado relación entre el daño hepático con halothane en los pacientes que han recibido previamente este anestésico,⁴⁸ lo que se ha confirmado en un modelo experimental que produce hepatotoxicidad.⁴⁹ Se han hecho analogías con el enflurane. Sin

embargo, esta suposición no ha sido confirmada aún. Un estudio prospectivo de función hepatocelular hecho por Allen y Downing⁵⁰ ha mostrado que en 20 pacientes que recibieron enflurane en dos ocasiones y en otras siete pacientes anestesiadas con el mismo en tres ocasiones cada una, para valoración y tratamiento de patología maligna uterina, había poco aumento de bilirrubina en el grupo expuesto dos veces. Sin embargo, no se encontraron alteraciones significativas de las pruebas funcionales hepáticas (TGO, TGP, DHL, o fosfatasa alcalina). Hallazgos semejantes fueron obtenidos en otro grupo diferente de pacientes expuestos dos o tres veces a halothane.

Norgate y col.⁵¹ no encontraron cambios significativos en TGP, TGO, DHL en siete pacientes voluntarios expuestos a 0.5 MAC durante dos horas. Una revisión de 5,000 anestesiadas con enflurane por Lamy y Hanquet⁵² no reveló evidencia de sensibilización cuando los pacientes fueron expuestos a este agente anestésico en dos o tres ocasiones diferentes.

Con excepción de tres casos de alteraciones hepáticas^{26,28} y de dos muertes muy discutibles^{29,30} informados por exposición repetida a enflurane o halothane o halothane-enflurane, no se ha definido hasta ahora la relación de hepatotoxicidad producida por el enflurane.

Presión intrabiliar. El conocimiento de la presencia de presión intrabiliar alta (PIA) anormalmente, o el hallazgo de un colangiograma sospechoso de obstrucción durante una exploración de vías biliares en un paciente con anestesia con narcóticos,^{53,56}

ha hecho que se hagan varios estudios al respecto.

Entre éstos encontramos que pacientes que se anestesian han tenido aumentos de la presión intrabiliar después de la administración de morfina, meperidina y pentazocina, aunque las observaciones han demostrado que con esta última el efecto ha sido menor. En investigaciones en cobayos que tienen vías biliares semejantes a las del hombre, Argüelles y col.⁵⁷ ha notado que la morfina, fentanil y la meperidina producen aumento de la presión intrabiliar en el 94 por ciento, 143 por ciento y 85 por ciento respectivamente; en cambio, cuando se usó pentazocina, los cambios fueron mínimos.

En el mismo estudio con el uso de enflurane a un MAC de 0.5, 1.0, 1.5 y 2.0, se encontró que cada una de estas concentraciones produjo disminución de la presión intrabiliar. Con halothane se obtuvieron los mismos resultados que con enflurane. Se ha informado un caso de aumento de la presión intrabiliar cuando se administró neuroleptoanalgesia. Este efecto fue antagonizado con naloxona y se continuó la anestesia con enflurane sin problemas ulteriores aparentes en la presión intrabiliar.⁵⁸ El fentanyl, es el narcótico básico en neuroleptoanalgesia, se sabe que produce aumento significativo de la presión intrabiliar tan grande como el 188 por ciento y con duración de 24 minutos.

Las implicaciones de estas observaciones no son totalmente conocidas aún; sin embargo al parecer los hallazgos han hecho en ocasiones que se efectúen esfinterotomías cuando en realidad la exploración fue

negativa y los hallazgos de aumento de la presión intrabiliar eran ocasionados por los mismos narcóticos, lo que hacía innecesaria la cirugía y aumentando el tiempo y el riesgo anestésico y quirúrgico.^{53,54}

ANESTESIA CON ETHRANE (ENFLURANE)

A los pacientes que serán intervenidos de colecistectomía electiva se les premedica con diacepam (0.14 mg./Kg.) y pentazocina (0.8 mg./Kg.) por vía bucal una hora antes de la operación programada.

Estas tabletas pueden ser ingeridas con una pequeña cantidad de agua (15 ml.) o con un antiácido para favorecer la deglución con el menor volumen (trago).

Al llegar al quirófano se le instala un catéter núm. 16 en una vena periférica de miembros superiores y se inicia la administración de líquidos con lactato de Ringer. Se coloca el estetoscopio en la región precordial, el manguito para obtener la tensión arterial y electrodos para control automatizado del electrocardiograma.

Antes de la inducción anestésica se administran durante cinco minutos oxígeno al 100 por ciento, cinco litros por minuto, luego 15 mg. I.V. de gallamina (este último para evitar fasciculaciones ocasionadas por el uso de relajantes despolarizantes). Dos minutos después se continúa con un barbitúrico (tiamilal sódico) un mg./Kg. I.V. y se observan los cambios en los signos vitales y el nivel del estado de la conciencia durante 30 segundos; luego se completa la dosis de barbitúricos usado con tres o cuatro mg./Kg. y se administra el relajante para intubación; en este caso, succinilcolina

1.3 mg./Kg. tan pronto como el paciente haya perdido la conciencia. Una vez que se pierde el automatismo respiratorio y se instala ventilación controlada (hiperventilación), se hace laringoscopia y se aplica lidocaína tópica al dos por ciento (cuatro ml.) en laringe y tráquea para después intubar al enfermo. Se infla el manguito y se auscultan ambos lados del tórax para corroborar que exista la adecuada ventilación bilateral.

La mezcla de gases se cambia entonces a óxido nitroso tres litros por minuto y oxígeno dos litros por minuto y se inicia la administración de anestésico, pudiendo ser en el vaporizador especial para enflurane o el vaporizador en concentración de tres a cuatro por ciento. A los cinco minutos la cirugía podrá comenzarse y ulteriormente se disminuye gradualmente la concentración a 2.5 y 2.0 por ciento y después a 1.5 por ciento; preferimos administrar (pancuronio) en cantidad de 0.045 mg./Kg. I.V. cuando el cirujano interviene la fascia preperitoneal continuando con ventilación controlada, ya sea manual o con ventilador mecánico. Para la valoración de nueva administración de relajante se mide la reacción de actividad neuromuscular. Respecto al enflurane, éste será administrado conforme a los índices conocidos para conservar al paciente en un plano anestésico adecuado.

Los flujos del óxido nitroso y oxígeno se disminuyen a un litro por minuto 20 minutos después de la inducción, ajustando el vaporizador a dichos flujos para conservar la misma concentración proporcional según los requerimientos clínicos del paciente

y en relación con la etapa del procedimiento quirúrgico. Al término de la cirugía las concentraciones se disminuyen a uno por ciento, luego a 0.75 por ciento; cuando se inicia la sutura de la piel, se interrumpe la administración de gases anestésicos y se revierte el relajante muscular con atropina (un mg. I.V.) seguido de neostigmina (0.07 mg./Kg.) tan pronto como haya taquicardia ocasionada por la atropina; se efectúa luego aspiración de secreciones bucales y se interrumpe el óxido nitroso aumentando el flujo de oxígeno a cinco litros por minuto. Tan pronto como se inicia la ventilación espontánea, los signos vitales se miden de nuevo y se valora el grado de antagonismo que se obtuvo del relajante muscular; cuando los signos vitales y la respiración sean adecuadas se desintuba al paciente continuando la oxigenación con mascarilla para verificar una función respiratoria adecuada. Para entonces, por lo general el paciente reacciona a pequeños estímulos y es capaz de respirar profundo cuando se le ordena; después se transporta a recuperación.

Existe una alternativa de esta técnica que consiste en el uso de flujos pequeños en circuito cerrado con enflurane y oxígeno solo. Para ello se efectúa el mismo proceso en la inducción seguido del tiempo para intubación bucotraqueal. Luego se usa el fluxómetro fino con 0.5 l./min. de oxígeno y vaporizador de vernitrol con 150 ml./min., conservando éste durante cuatro minutos; subsecuentemente se disminuye a 100 ml./min. durante otros cuatro minutos; después de esto se actuará conforme a los requerimientos del paciente, valorado con los signos clínicos conocidos además de la

demanda por la estimulación quirúrgica como ha sido descrita por Aldrete.⁶⁰ Con este método no es necesario conservar un análisis de oxígeno continuo. Después de 20 minutos el flujo total del oxígeno se disminuye por lo general a 300 ml. (excepto si existe alguna indicación específica como en hipertiroidismo, fiebre, etc.) y se conserva este nivel hasta el final de la anestesia. En muchos casos el enflurane puede ser interrumpido 10 a 15 minutos antes de que concluya el procedimiento quirúrgico, pero el flujo de oxígeno se conservará con menos de 500 ml.

El antagonismo del bloqueo neuromuscular es administrado de la misma manera que el método anterior y el flujo de oxígeno se aumenta a cinco litros por minuto tan pronto como se haga el último punto de sutura.

Un método más preciso para calcular los cambios en la captación del enflurane, consiste en la fórmula descrita por Eger⁶¹

$$\frac{U_1}{\sqrt{+}}$$

en donde U es la captación en el primer minuto de anestesia y $\sqrt{+}$ es la raíz cuadrada del tiempo al que la captación exacta es deseada.

La recuperación de la anestesia. Debido a que el coeficiente de solubilidad sanguínea es pequeño (1.9), los pacientes anestesiados con enflurane se recuperan muy rápidamente, ya que las concentraciones alveolares pueden ser pronto disminuidas al final del procedimiento⁶² y se ha observado que 12 horas después de la anestesia sólo

el uno por ciento de la concentración usada se encuentra en el aire alveolar de los pacientes en recuperación.

Por otra parte, aun cuando concentraciones grandes de enflurane fueron requeridas, la recuperación es más rápida que cuando se administra halothane.^{63,64}

Maguirre y Aldrete⁶⁵ hicieron un estudio en pacientes pediátricos en recuperación después de que se les hizo hernioplastia con enflurane usando el método objetivo PAR, la recuperación fue más rápida que en los que recibieron halothane.

Aldrete y col.⁶⁶ encontraron que la recuperación del enflurane fue más rápida

que cuando se usó fentanyl-óxido nítrico, de este modo se confirman también los resultados obtenidos por Enright y Pace-Florida⁶⁷ y Kortilla.⁶⁸

CONCLUSIONES

El anestésico enflurano parece ser adecuado para usarse en pacientes intervenidos quirúrgicamente de las vías biliares, ya que tiene un metabolismo hepático mínimo, no produce alteraciones significativas de las pruebas funcionales hepáticas y su versatilidad permite que se aplique en gran variedad de técnicas de anestesia y se obtiene recuperación postanestésica rápida.

REFERENCIAS

- GUTHRIE, L. G.: *On some fatal after effects of chloroform in children.* Lancet 1:193, 1894.
- GIUFFRIDE, J.; BIZZARRI, D.; FIERRO, F. E.; LAT-TERI, F. S.; SCHMOOKLER, A.; BERGER, H. C.: *Operative cholangiographic study: anesthetic management.* J. Internat. Coll. Surg. 40:117, 1963.
- RAINS, A. J. H.: *Gallstones: nature and aetiology.* En abdominal operations. Ed. R. Maingot. New York: Appleton-Century-Crofts. 1969. Pág. 948.
- ALDRETE, J. A.; BOERCKER, G. K.; DRAUDE, W.; KREPS, R.: *Comparative study of enflurane and neuroleptanalgesia for cholecystectomy.* En Liver function studies. En prensa.
- DOWDY, G. S., JR.; WALDRON, G. W.: *The importance of coexistent factors in biliary tract surgery.* Arch. Surg. 88:314, 1964.
- BYLES, P. H.; DOBKIN, A. B.; FERGUSON, J. H. y col.: *Forane (compound 469): crossover comparison with enflurane (ethrane), halothane and methoxyflurane in dogs.* Canad. Anaesth. Soc. J. 10:376, 1971.
- BYLES, P. H.; DOBKIN, A. B.; JONES, D. B.: *Forane (compound 469) comparative effects of prolonged anesthesia on native beagle dogs and young rhesus monkeys.* Canad. Anaesth. Soc. J. 18:397, 1971.
- MCLAIN, G. E., JR.; SIPIES, I. G.; BROWN, B. R., JR.; y col.: *Potential toxicity of enflurane under hypoxic conditions.* En International Anesthesia Research Society Annual Meeting. Ed. Abstracts of Scientific Papers. New York. 1978. Pág. 71.
- STEVENS, W. C.; EGER, E. I.; WHITE, A. y col.: *Comparative toxicities of enflurane, fluroxene and nitrous oxide at nonanesthetic concentrations in laboratory animals.* Canad. Anaesth. Soc. J. 24:479, 1977.
- VIRTUE, R. W.; LUND, L. O.; PHELPS, J. R. y col.: *Diffuoromethyl 1, 1,2-trifluoro-2-chloroethyl ether as anesthetic agent: results with dogs and a preliminary note on observations with man.* Canad. Anaesth. Soc. J. 13:233, 1966.
- BOTTY, C.; BROWN, E.; STANLEY, V. y col.: *Clinical experiences with compound 347, a halogenated anesthetic agent.* Anesth. Analg. 47:499, 1968.
- DOBKIN, A. B.; NISNIOKA, K.; GENGAJE, D. E. y col.: *Ethane (compound 347) anesthesia:*

- a clinical and laboratory review of 700 cases. *Anesth. Analg.* 48:477, 1969.
13. LEBOWITZ, M. H.; BLITT, C. D.; DILLON, J. B.: *Clinical investigation of compound 347 (ethrane)*. *Anesth. Analg.* 40:1, 1970.
 14. LINDE, H. W.; LAB, B. E.; QUINBY, C. W. y col.: *The search for better anesthetic agents: clinical investigations of ethrane*. *Anesthesiology*. 32:555, 1970.
 15. BALL, C. G.; DI FAZIO, C. A.; EASTWOOD, D. W.: *Limited concentration: enflurane anesthesia*. *J. South. Med. Assoc.* 65:1347, 1973.
 16. CORALL, I. M.; KNIGHTS, K. M.; STRUNIN, L.: *Enflurane (ethrane) anesthesia in man*. *Brit. J. Anaesth.* 49:861, 1977.
 17. HANQUET, M.: *Enflurane (ethrane) anesthesia. A survey of the first 1000 cases*. *Acta Anaesthesiol. Belg.* 25:289, 1974.
 18. NALDA, M. A.: *Effect of enflurane on the liver. En Recent progress in anaesthesiology and resuscitation*. Ed. Aries y col. Amsterdam. Excerpta Medica. 1975. Pág. 186.
 19. SOARES, E. L.; DESSAI, M.: *Liver function tests in patients under enflurane anesthesia*. En *Recent progress in anaesthesiology and resuscitation*. Ed. Aries y col. Amsterdam. Excerpta Medica. 1975. Pág. 188.
 20. CLARKE, R.; NIRWAN, M. J.; DUNDEE, J. y col.: *Clinical studies of induction agents. XIII. Liver function studies after propanidid and tiopentone anesthesia*. *Brit. J. Anaesth.* 37: 415, 1965.
 21. CLARKE, R.; DUNDEE, J.; DOGGART, J. y col.: *The effects of single and intermittent administration of althesin and other intravenous agents on liver function*. *Anesth. Analg.* 53: 461, 1974.
 22. CLARKE, R.; DOGGART, J.; LAVENY, T.: *Changes in liver function after different types of surgery*. *Brit. J. Anaesth.* 48:119, 1976.
 23. GELMAN, S. I.: *Disturbances in hepatic blood flow during anesthesia and surgery*. *Arch. Surg.* 111:881, 1976.
 24. EGER, E. I.; CARVERLY, R. K.; SMITH, N. T.: *Changes in blood chemistries following prolonged enflurane anesthesia*. *Anesth. Analg.* 55:547, 1976.
 25. LEVESQUE, P. R.; NANAGAS, V.; SHANKS, C. y col.: *Circulatory effects of enflurane in normocarbic human volunteers*. *Anal. Anaesth. Soc. J.* 21:580, 1974.
 26. DENLINGER, J. K.; LECKY, J. H.; NAHOWOLD, M. L. L.: *Hepatocellular dysfunction without jaundice following enflurane anesthesia*. *Anesthesiology* 41:86, 1979.
 27. SADOVE, M. S.; KIM, S. I.: *Hepatitis after use of two different fluorinated anesthetic agents*. *Anesth. Analg.* 53:336, 1974.
 28. TSANG, H. S.: *Jaundice after enflurane anesthesia*. *III. Med. J.* 148:593, 1975.
 29. DOUGLAS, H. J.; HAGER, E. I.; BIAVA, C. G. y col.: *Hepatic cirrhosis associated with viral infection after enflurane anesthesia*. *N. Eng. J. Med.* 296:553, 1977.
 30. VAN DOR REIS, L.; ASKIN, S. J.; FRECKER, G. N. y col.: *Hepatic necrosis after enflurane anesthesia*. *JAMA.* 227:76, 1974.
 31. VAN DYKE, R. A.; CHENOWETH, M. B.: *The metabolism of volatile anesthetics*. *Anesthesiology* 26:348, 1965.
 32. CHASE, R. E.; HOLADAY, D. A.; FISEROVA-BERGEROVA, V. y col.: *The biotransformation of ethrane in man*. *Anesthesiology* 35:262, 1971.
 33. LOEW, G.; MOTULSKY, H.; TRUDELL, J. y col.: *Quantum chemical studies of the metabolism of inhalation anesthetics methoxyflurane, enflurane and isoflurane*. *Mol. Pharmacol.* 10: 406, 1974.
 34. HITT, B. A.; MAZZE, R. I.; STEVENS, W. C. y col.: *Species, strain, sex and individual differences in enflurane metabolism*. *Brit. J. Anaesth.* 47:1157, 1975.
 35. BARR, G. A.; COUSINS, M. J.; MAZZE, R. I. y col.: *A comparison of the renal effects and metabolism of enflurane and methoxyflurane in Fisher 344 rats*. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 188:257, 1974.
 36. COUSINS, M. J.; GREENSTEIN, L. R.; MITT, B. A. y col.: *Metabolism and renal effects of enflurane in man*. *Anesthesiology* 44: 44, 1976.
 37. MAZZE, R. I.; CALVERLY, R. K.; SMITH, N. T.: *Inorganic fluoride nephrotoxicity; prolonged enflurane and halothane anesthesia in volunteers*. *Anesthesiology* 46:262, 1977.
 38. MADUSKA, A. L.: *Serum inorganic fluoride levels in patients receiving enflurane anesthesia*. *Anesth. Analg.* 53:351, 1974.

39. DOOLEY, J. R.; MAZZE, R. I.; RICE, S. A. y col.: *Is influrane defluorination inducible in man?* En *Internacional Anesthesia Research Society Annual Meeting*. Ed. *Scientific Program Abstracts*. New York, 1978, Pág. 82.
40. HOLADAY, D. A.; RUDOFKY, S.; TREUHAFT, P. S.: *Metabolic degradation of methoxyflurane in man*. *Anesthesiology* 33:579, 1970.
41. CASCORBI, H. F.; BLAKE, D. A.; HELRICH, M.: *Differences in the biotransformation of halothane in man*. *Anesthesiology* 32:119, 1970.
42. GION, II.; HOLADAY, D. A.; FISEROVA-BERGEROVA, V. y col.: *Biotransformation of fluroxene in man*. En *American Society of Anesthesiologists Annual Meeting*. Ed. *Abstracts of Scientific Papers*. New York. 1971, Pág. 121.
43. MAZZE, R. I.; TRUPELL, J. R.; COUSINS, M. J.: *Methoxyflurane metabolism and renal dysfunction: Clinical correlation in man*. *Anesthesiology* 35:247, 1971.
44. LOCHNING, R. W.; MAZZE, R. I.: *Possible nephrotoxicity from enflurane in a patient with severe renal disease*. *Anesthesiology* 40:203, 1974.
45. MARTHEIT, M. N.; LANE, W.; BENNETT, W. M.: *Nonoliguric renal failure and enflurane*. *Ann. Int. Med.* 81:560, 1974.
46. EICHHORN, J. E.; HEDLEY-WHITE, J.; STEIMAN, T. I. y col.: *Renal failure following enflurane anesthesia*. *Anesthesiology* 45:557, 1976.
47. MAZZE, R. I.; CALVERLY, R. K.; SMITH, N. T.: *Inorganic fluoride nephrotoxicity: prolonged enflurane and halothane anesthesia in volunteers*. *Anesthesiology* 46:265, 1977.
48. NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES NATIONAL RESEARCH COUNCIL: *Summary of the National Halothane Study*. *JAMA*. 197:121, 1966.
49. McLAIN, G. E., JR.; SIPES, I. G.; BROWN, B. R., JR. y col.: *An animal model of halothane hepatotoxicity based on reductive biotransformation*. En *American Society of Anesthesiologists Annual Meeting*. *Abstracts of Scientific Papers*. New York. 1977, Pág. 481.
50. ALLEN, P. J.; DO'NING, J. W.: *A prospective study of hepatocellular function after repeated exposure to halothane or enflurane in women undergoing radium therapy for cervical cancer*. *Erit. J. Anaesth.* 49:1035, 1977.
51. NORGATE, C. E.; SHARO, J. H.; COUSINS, M. J.: *Metabolism of enflurane in man following a second exposure*. *Anaesth. Intens. Care* 4: 186, 1976.
52. LAMY, M. L.; HANQUET, M.: *Enflurane anesthesia clinical review of 5000 cases*. En *Selected Proceedings of the Sixth World Congress of Anesthesiology*, México City. A. B. Dobkin. Ed. Amsterdam: Excerpta Medica, 1977, Pág. 171.
53. CHESSICK, C.; BLACK, S.; HOY, S. J.: *Spasm and operative cholangiography*. *Arch. Surg.* 100: 53, 1975.
54. SCHULZ, F. V.: *Pseudo-obstruction of the common duct in operative cholangiography*. *Arch. Surg.* 110:17, 1975.
55. ECONOMU, G.; WARD, J. N.; McQUAID, L.: *A cross-over comparison of the effects of morphine, pethidine, pentazocine, and phenazocine on the biliary pressure*. *Gut*-12:218, 1971.
56. DEDRICK, D. F.; TANNER, W. N.; EUSHKIN, F. L.: *Common bile duct pressure during enflurane anesthesia: effects fo morphine and subsequent naloxone*. En *American Society of Anesthesiologists Annual Meeting*. Ed. *Abstracts of Scientific Papers*. New York. 1978. Pág. 627.
57. ARGÜELLES, J. E.; FRANATOVIC, Y.; ROMO-SALAS, P. y col.: *Intrabiliary pressure changes produced by narcotic drugs and inhalation anesthetics*. *Anesth. Analg.* 1979. En prensa.
58. McCAMMEN, R. L.; VIEGAS, O. F.; STOELING, R. M.: *Naloxone reversal of choledochodenal sphincter spasm associated with narcotic administration*. *Anesthesiology* 48:437, 1973.
59. TREMBLAY, P. R.; PONCELET, P.; DAL, N. D.: *Le fentanyl et la pression dans les voies biliaires*. *Canad. Anaesth. Soc. J.* 20:747, 1973.
60. ALDRETE, J. A.; ROMO-SALAS, F.: *Oxygenation with high, intermediate and low flows during thoracic and abdominal surgery: studies at an altitude of one mile*. En *Low flow and glosed system anesthesia*. Ed. J. A. Aldrete, H. J. Lowe y P. W. Virtue. New York: Grune & Stratton. 1979. Pág. 53.
61. EGER, E. I., II: *Anesthetic uptake and action*. Ed. Williams & Wilkins, Baltimore, 1974. Pág. 215.
62. TORRI, G.; DAMIA, G.; FABIAN, M. L. y col.: *Uptake and elimination of enflurane in man*. *Brit. J. Anaesth.* 44:789, 1972.

63. COVAERTS, M. J. M.; SAUNDERS, M.: *Induction and recover with enflurane and halothane in pediatric anaesthesia*. Brit. J. Anaesth. 47: 877, 1975.
64. HELRICH, M.; CASCORBI, H. F.: *Cross-over study of ethrane and halothane in volunteers*. Anesthesiology. 31:370, 1969.
65. MAGUIRRE, H. B.; ALDRETE, J. A.: *Postanesthetic recovery in infants and children*. Anesthesiology Review. 3:9, 1975.
66. BOERCKER, G. K.; ALDRETE, J. A.; KREPS, R. D.; BRAUDE, W.: *Comparative rate of recovery from neuroleptanalgesia and enflurane in cholecystectomy patients*. En prensa.
67. ENWRIGHT, A. C.; PACE FLORIDA, A.: *Recovery from anaesthesia in outpatients: a comparison of narcotic and inhalational techniques*. Canad. Anaesth. Soc. J. 24:618, 1977.
68. KORTILLA, K.: *Minor outpatient anesthesia and driving*. Mod. Prob. Pharmacopsych. 11:91, 1976.