

Seguridad y eficacia del Desflurano durante la anestesia general en el paciente pediátrico

Estela Melman, Marcela Berrocal

RESUMEN

Los objetivos de este estudio fueron valorar la eficacia y seguridad del desflurano como agente anestésico durante cirugía en pacientes pediátricos. *Material y Métodos:* 20 pacientes ASA I-III que cumplían con los criterios de inclusión, sometidos a diversos procedimientos quirúrgicos electivos o de urgencia, fueron incorporados. Previa valoración y toma de exámenes de laboratorio, mismos que se repitieron en el postoperatorio inmediato, se llevó a cabo la inducción anestésica ya sea por vía endovenosa con propofol o por inhalación con halotano y una vez intubados se inició la administración del desflurano con óxido nitroso y oxígeno al 50 %, empleando flujos de 2L/min hasta alcanzar una concentración alveolar mínima (CAM) de 1 a 1.3. Se valoró el comportamiento hemodinámico transanestésico, así como cualquier efecto adverso que pudiera ocurrir durante la administración del agente anestésico. Al término de la intervención y una vez discontinuado el desflurano, se midieron los tiempos requeridos para la extubación, la emergencia y orientación, así como la presentación de cualquier efecto adverso. *Resultados:* Hemodinámicamente se encontró una gran estabilidad en la frecuencia, ritmo cardíaco y presiones sistólica y diastólica, manteniendo una saturación constante y adecuada desde el inicio hasta el fin de la administración del desflurano. Al suspender el desflurano, después de un tiempo anestésico quirúrgico de 76.4 ± 57.5 min se observó aumento de la frecuencia cardíaca y de la presión arterial sistólica ($p < 0.01$), así como una emergencia muy rápida, extubando a los pacientes en un tiempo medio de 5.3 ± 2.1 minutos, con un tiempo de respuesta a las órdenes verbales de 9.3 ± 3.2 y de orientación de 12.4 ± 4.5 minutos. En los exámenes de laboratorio sólo se encontró un cambio significativo en la glucemia postoperatoria, la cual se elevó de 90 ± 36.9 mg/dl a 122.2 ± 64.6 mg/dl ($p < 0.008$). Como efectos adversos sólo hubo en dos casos excitación leve a moderada durante la emergencia y un caso con laringo-espasmo durante la extubación. *Conclusiones:* El desflurano permitió una excelente estabilidad hemodinámica transoperatoria; los cambios ocurridos en el postoperatorio inmediato probablemente reflejan una pronta percepción del dolor. La rápida emergencia que ocurre después de la exposición al desflurano se manifiesta por el retorno temprano de la conciencia, orientación y funciones cognitivas en los pacientes en los que se empleó este agente inhalatorio. La hiperglucemia postoperatoria puede atribuirse ya sea a una disminución en la secreción de insulina por efecto directo del desflurano, o bien por aumento en la gluconeogenesis transoperatoria, como respuesta al estrés quirúrgico (*Rev Mex Anest*, 1998;21:75-81).

Palabras clave: Anestesia: pediatría. Anestésico inhalado: desflurano, Anestesia: eficacia y seguridad

ABSTRACT

Safety and Efficacy of Desflurane in the Pediatric Patient. The main objectives of this study were to assess the efficacy and safety of desflurane during surgery in children. Efficacy parameters included the maintenance of adequate anesthesia, and the rapidity and ease of emergence and recovery. Safety was measured by the hemodynamic, respiratory and laboratory findings, as well as the occurrence of adverse reactions. The study was conducted as a prospective and open-label multicentric protocol. *Material and Methods:* 20 children ASA I-III, which complied with the inclusion criteria, scheduled for elective or emergency procedures were incorporated into this study. After premedication with midazolam, induction was accomplished by either IV propofol (3 mg/kg) or Halothane 2% by mask. Endotracheal intubation was achieved with vecuronium bromide 0.1 mg/kg. Once intubated desflurane in nitrous oxide-oxygen (50%), 2 L/min was started in order to reach a 1-1.3 MAC. Hemodynamic parameters and the occurrence of adverse effects were continuously monitored throughout the anesthetic procedure. After discontinuing desflurane at the end of surgery, time to extubation, response to command and to orientation were measured, as well as adverse effects. *Results:* The mean end-tidal concentration of desflurane (ETAA) was 8.1% from intubation to incision, and 7.4% from incision to end of surgery. The mean anesthetic time (induction to end of anesthesia and surgery) was 76.4 ± 57.5 min. Throughout the procedures a very

Departamento de Anestesia de los Hospitales American British Cowdray y Angeles del Pedregal. Correspondencia: Estela Melman. Nueva York # 32-1103. México D.F. 03810. Email: bierzmel@compuserve.com

stable hemodynamic picture was observed in terms of blood pressure, heart rate, EKG and SpO₂. During emergence from anesthesia, systolic pressure, and heart rate initially increased ($p < 0.01$), before returning to basal levels. The mean time required to extubation was 5.3 ± 2.1 min; response to command and to orientation was 9.3 ± 3.2 and 12.4 ± 4.5 min. No significant changes were observed in total blood count, total bilirubin, AST, ALT, alkaline phosphatase, creatinine or urinalysis. Significant changes were only observed in the blood glucose in the immediate postoperative period, shifting from a preoperative mean of 90 ± 36.9 mg/dl to a mean of 122.2 ± 64.6 mg/dl ($p < 0.008$). During the emergence period two patients exhibited mild to moderate excitation, and a third experienced laryngospasm on extubation. *Conclusions:* As desflurane is the most insoluble of all available inhalation agents, in our patients undergoing anesthesia with this agent, excellent efficacy and safety was observed, with early recuperation of consciousness and cognitive functioning. The transient hyperglycemia seen in the immediate postoperative period, could be due to a direct effect of desflurane on insulin secretion or to a transoperative increase in gluconeogenesis as a mechanism of response to surgical stress (*Rev Mex Anest*, 1998;21:75-81).

Key words: Anesthesia: pediatric. Anesthetics, volatile: desflurane. Anesthesia: efficacy and safety.

EL DESFLURANO es el agente anestésico inhalado de introducción más reciente a la práctica clínica¹. Es un metil-etil-eter cuya halogenación se llevó a cabo exclusivamente con átomos de flúor lo cual le confiere una muy baja solubilidad en sangre. Su coeficiente de partición en sangre es de 0.42, más bajo aún que el del óxido nitroso, sevoflurano o isoflurano. Consecuentemente durante la inducción, la fracción anestésica alveolar aumenta rápidamente hasta alcanzar la concentración inspirada (F_A/F_I). El mantenimiento de la anestesia se controla fácilmente y la profundidad anestésica puede cambiar con gran rapidez². El cambio en la estructura molecular a fluorinación exclusiva produjo disminución de la potencia y aumento de la presión del vapor, lo cual requirió el desarrollo de una nueva tecnología de vaporizadores³. La temperatura de ebullición del desflurano es de 22.8°C a una atmósfera de presión. Es más estable en presencia de cal sodada que cualquiera de los otros anestésicos inhalados usados actualmente, lo que le confiere mayor resistencia para degradarse en productos tóxicos^{2,4}.

Debido a la gran estabilidad de la molécula y a su baja solubilidad en los tejidos, la biotransformación es mínima lo cual lo hace, a su vez, un agente potencialmente menos tóxico. Estudios en animales y en pacientes voluntarios no mostraron alteraciones en la función hepática o renal aún después de exposiciones muy prolongadas⁵. La exposición a 1 concentración alveolar mínima (CAM) por hora con desflurano, produce concentraciones inorgánicas de flúor que no exceden de 0.79 $\mu\text{mol/L}$ en comparación con 22.1 $\mu\text{mol/L}$ después del mismo tiempo de exposición a sevoflurano. El porcentaje de metabolitos recuperados en pacientes ha sido del 0.02%, comparado con 0.17% con isoflurano, 3 % con sevoflurano y de 15 a 20 % con halotano⁵.

La fluorinación de la molécula afecta la potencia. El desflurano es cinco veces menos potente que el isoflurano (valores respectivos de CAM: 6.0% y 1.15)

pero su CAM permite la administración de concentraciones altas de oxígeno, aún en presencia de óxido nitroso⁶.

Aún cuando la concentración alveolar del desflurano se alcanza rápidamente lo cual equivaldría a que la inducción fuese muy rápida, debido a su gran pungencia produce tos, apnea, secreciones y laringo-espasmo limitando su uso durante la inducción; en niños éstos efectos respiratorios pueden ocasionar hipoxemia por lo cual éste agente definitivamente no se recomienda como inductor⁷. Este efecto no se presenta durante el mantenimiento.

Al igual que con otros anestésicos halogenados, la CAM varía con la edad, la condición física y la administración simultánea de otros agentes anestésicos como el óxido nitroso, benzodiazepinas, narcóticos, etc. como reporta Rampil⁶, haciendo énfasis que la CAM de desflurano en 100% de oxígeno fue de 7.25 en el grupo de pacientes de 18 a 30 años de edad, en tanto que en el grupo de 31 a 65 años, la CAM fue de 6.0%. La adición de 60% de óxido nitroso disminuyó la CAM en un 25% aproximadamente, de manera que en el primer grupo fue de 4.0 ± 0.29 , en tanto que en el grupo de pacientes mayores se redujo hasta 2.83 ± 0.58 .

Taylor y Lerman reportaron que la CAM del desflurano en lactantes y niños varía entre 9 y 8%, de acuerdo a la edad y que las respuestas hemodinámicas a 1 CAM de desflurano son similares en todos los grupos de edad⁷.

El desflurano deprime la ventilación en animales y humanos en forma dosis dependiente y produce por lo tanto, disminución del volumen corriente, aumento en la frecuencia respiratoria, en la presión arterial de bióxido de carbono, en la relación espacio muerto/volumen corriente así como en la fracción de cortocircuito intra-pulmonar, efectos por lo demás análogos a los de los otros anestésicos volátiles^{6,8}.

El desflurano ocasiona disminución de la presión arterial y resistencia vascular sistémica, de

manera proporcional a la concentración administrada. En general los efectos del desflurano son similares a los del isoflurano sobre la circulación sistémica, coronaria, hepática y renal y poco efecto sobre la resistencia vascular pulmonar. En adultos jóvenes sometidos a anestesia con desflurano y ventilación controlada hubo disminución de la resistencia vascular sistémica, la presión arterial media y las presiones de llenado cardíaco, preservándose sin embargo, tanto el gasto cardíaco como la fracción de eyección ventricular en concentraciones hasta de 1.66% CAM^{8,9}.

Al igual que otros anestésicos volátiles el desflurano disminuye, de acuerdo a la concentración, el consumo metabólico cerebral de oxígeno, asociado a una supresión de la actividad eléctrica cortical¹⁰. En pacientes hiperventilados sometidos a procedimientos neuroquirúrgicos, el flujo sanguíneo cerebral (FSC) fue similar con 1 CAM de desflurano, comparado con isoflurano y no se modificó aún en concentraciones de hasta 1.5 CAM¹¹. La reactividad cerebral al CO₂ se mantuvo por igual con sevoflurano y desflurano, mientras la PaCO₂ estuvo entre 25 y 35 mmHg., siendo este hallazgo consistente en pacientes con enfermedad cerebrovascular isquémica¹². En pacientes con masa supratentorial, la presión del líquido céfalorraquídeo (LCR) medida en el espacio subaracnoideo a nivel lumbar, puede aumentar durante la anestesia con desflurano a 1 CAM, no así con isoflurano¹³. Experimentos en perros sugieren que el aumento en la presión del LCR durante la anestesia con desflurano puede deberse a un imbalance entre la formación y reabsorción del mismo¹⁴. El desflurano al igual que el isoflurano suprime la actividad electroencefalográfica en concentraciones alveolares de 1.24, sin observarse actividad epileptiforme¹⁵.

La biodegradación mínima o ausente del desflurano, así como su rápida eliminación al suspender su administración, sugieren que tenga efectos mínimos o ningún efecto indeseable sobre el hígado. Estudios en pacientes expuestos a desflurano no mostraron alteración en las enzimas hepáticas¹⁶.

En cuanto a la función renal, tanto la depuración de creatinina, como la capacidad para concentrar orina, no se alteran después de administración de desflurano, ni se elevan los niveles de flúor en el suero o en la orina^{17,18}.

La sustitución en el núcleo del ion cloro, por el flúor aumenta la resistencia del desflurano a la biodegradación⁵. En pacientes voluntarios sometidos a exposición prolongada de desflurano, las concentraciones de flúor inorgánico en orina fueron mínimas¹⁸.

Las mediciones de trifluoro-acetato en sangre y orina mostraron solo huellas de este producto del metabolismo del desflurano, aproximadamente en un 0.02%, o sea, 10 veces menos que la cantidad del mismo producto que se obtiene después de la exposición al isoflurano.

Los objetivos del presente trabajo fueron: evaluar la seguridad y eficacia de desflurano en pacientes de pediatría sometidos a procedimientos electivos, o de urgencia, de cirugía general, urológica, plástica, oftálmica y otorrinolaringológica. La eficacia se evaluó registrando las respuestas somáticas, simpáticas y hemodinámicas a estimulaciones quirúrgicas, así como los tiempos y condiciones en que se llevó a cabo el mantenimiento, emergencia y variables de recuperación de los pacientes. La seguridad se evaluó con los resultados de los exámenes de laboratorio y por la frecuencia de eventos adversos.

MATERIAL Y METODOS

Con aprobación de los comités de Ética e Investigación de los hospitales Angeles del Pedregal y American British Cowdray y con el consentimiento escrito de los padres y/o tutores, se llevó a cabo el presente estudio que incluyó 20 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión. Para ello se diseñó un estudio abierto, no comparativo, en el cual se incluyeron los pacientes programados para procedimientos quirúrgicos electivos o de urgencia que cumplieran con los criterios de inclusión y que hubiesen dado su consentimiento informado por escrito. Todos los pacientes fueron valorados preoperatoriamente y vigilados por 24 horas después de la operación.

Criterios de inclusión: 1) Pacientes que se sometan a procedimientos electivos o de urgencia, de cirugía general, ortopédica, otorrinolaringológica, oftálmica, cirugía plástica o urológica. 2) ASA I-III. 3) 3 a 18 años de edad. 4) No haber recibido en ningún medicamento experimental 28 días previos a su inclusión en el estudio.

Los pacientes fueron premedicados con midazolam 0.3 a 0.5 mg/kg. de peso 30 a 45 minutos previos a la cirugía. Previo al inicio del estudio y en el postoperatorio inmediato, se practicó en todos los pacientes, los siguientes exámenes de laboratorio: biometría hemática, química sanguínea (glucosa, bilirrubinas, creatinina, SGOT, SGPT y fosfatasa alcalina) y examen general de orina. El monitoreo transoperatorio consistió en: electrocardiograma, oximetría de pulso (SpO₂), presión arterial no

invasiva, sensor de temperatura así como un espectrofotómetro de masa para medición de las concentraciones inspiradas y espiradas de bióxido de carbono, óxido nitroso y desflurano (F_e/F_i) (Ohmeda 5250 RGM).

Como solución endovenosa de mantenimiento se utilizó Ringer Lactado de acuerdo a los esquemas convencionales¹⁹; al término de la intervención se canalizó una vena de otro miembro, donde se dejó un catéter inerte para extraer la muestra de sangre postoperatoria. La orina se obtuvo con el paciente recuperado y despierto.

La inducción anestésica se llevó a cabo por vía endovenosa con 3 mg/kg. de propofol, si los pacientes tenían una venoclisis permeable, o en su defecto por inhalación con mascarilla, usando halotano al 2% con óxido nitroso y oxígeno al 50%, llevando a cabo la intubación endotraqueal con bromuro de vecuronio en dosis de 0.1 mg/kg. de peso, si el procedimiento quirúrgico lo exigía, o mediante mascarilla laríngea sin relajación neuromuscular. Posterior a la inducción e intubación se inició el mantenimiento anestésico con desflurano en concentraciones de 6 a 12% con 50% de oxígeno y óxido nitroso, utilizando un flujo de 2 L/min.

Los registros tanto de presión arterial (PAS Y PAD), frecuencia cardiaca (FC) y SpO_2 se efectuaron en los siguientes tiempos: basal, 1 minuto antes de la inducción, y a partir de ésta, cada 2 minutos en el período comprendido entre la inducción y la incisión. Una vez hecha la incisión, se continuó a intervalos de 1 minuto, durante los primeros 5 minutos y a partir de ese momento, cada 15 minutos hasta el fin de la cirugía.

En el período transanestésico se controló la ventilación para mantener la concentración espirada del CO_2 en 33 ± 5 mmHg ($EtCO_2$) y se procuró mantener la concentración del desflurano en 1 a 1.3 CAM, mediante decrementos o incrementos del 10% de la concentración inspirada, de acuerdo a la evolución clínica del caso y a la estabilidad hemodinámica del paciente. La temperatura corporal de los pacientes se trató de mantener entre 36 y 37°C.

El desflurano se administró mediante un vaporizador Tec 6 (Ohmeda) empleando en todos los casos un circuito cerrado.

Al término de la cirugía se suspendió simultáneamente la administración del óxido nitroso y el desflurano, registrando los tiempos transcurridos hasta la extubación y la respuesta a órdenes verbales con movimientos propositivos, así como los tiempos que requirieron para estar orientados (dar nombre, edad y fecha de nacimiento, cuando aplicable).

Al ingreso a la sala de recuperación, se registraron los signos vitales y SpO_2 cada minuto durante los primeros 15 minutos y posteriormente, cada 5 minutos hasta ser dados de alta ya sea a su habitación o del hospital. Los criterios utilizados para dar de alta a los pacientes fueron: a. signos vitales estables; b. ausencia de náusea y/o vómito; c. y de dolor y/o sangrado.

Métodos estadísticos: Éste es un estudio no aleatorizado y no comparativo. El análisis de los datos demográficos se hizo con el método descriptivo (media \pm desviación estándar: DS). Para el análisis de los cambios hemodinámicos y de los tiempos transcurridos en las diferentes etapas anestésicas, así

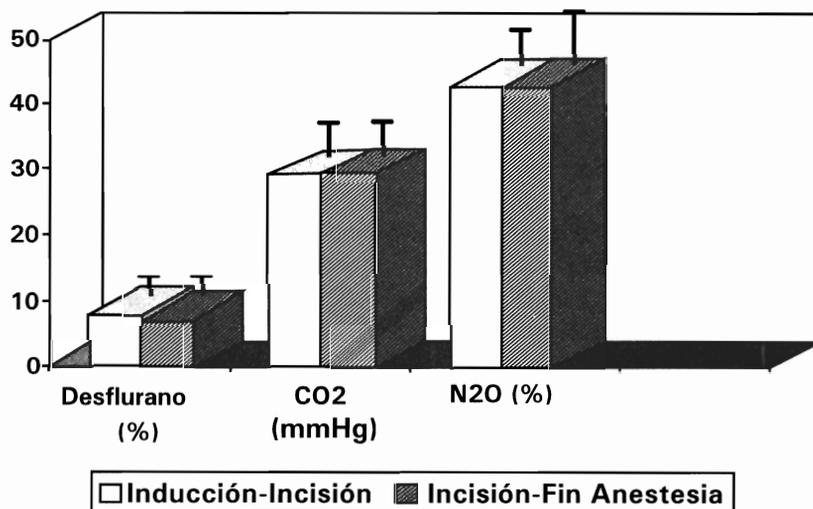


Figura 1. Concentración de gases al final de la espiración

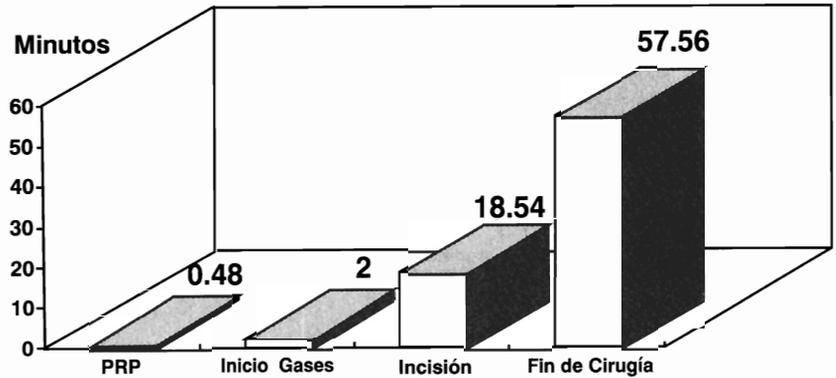


Figura 2. Tiempos anestésicos. Los tiempos se evaluaron en minutos desde la inducción, hasta cada uno de los periodos señalados.

como en los resultados de los exámenes de laboratorio, se aplicó la prueba de Wilcoxon para dos muestras no relacionadas.

RESULTADOS

El estudio se llevó a cabo en 20 pacientes de edad promedio 9 años \pm 3, con un rango de 4 a 15 años y un peso de 26 \pm 11 kg. La cirugía a que se sometieron fue: 4 casos de oftalmología, 8 de cirugía general, 2 otorrinolaringológicos, 3 de cirugía plástica y 3 casos de urología. El tiempo de duración de los procedimientos desde la inducción hasta el fin de la cirugía y suspensión de los gases anestésicos fue de 76.42 \pm 57.56 min., con un rango de 24 a 203 minutos. En la figura 1, se muestran las concentraciones espiradas de los agentes anestésicos durante los periodos comprendidos entre el inicio de la inducción y la incisión y a partir de ésta hasta el fin de la cirugía, siendo para el desflurano de 8.1% para el primer período mencionado y de 7.4% para el último (\pm 1 CAM).

El análisis de los datos hemodinámicos mostró una gran estabilidad de la presión arterial y frecuencia cardíaca, mismas que sólo se elevaron en forma estadísticamente significativa, durante el período de emersión ($p < 0.01$), para retornar a cifras basales durante la estancia en la sala de recuperación. En ningún caso hubo trastornos del ritmo cardíaco.

Los tiempos anestésicos que se muestran en la figura 2 se consideraron: del inicio de la inducción a la pérdida del reflejo palpebral (PRP), al inicio de los gases anestésicos, a la incisión y hasta el fin de la cirugía, momento en que se suspendió el óxido nitroso y el desflurano (F_A/F_{AO}).

Los diferentes tiempos requeridos por los pacientes, a partir de la suspensión del agente anestésico hasta la orientación, se ilustran en la fig. 3, observando que el tiempo requerido para extubar fue de 5.35 \pm 2.12 minutos, de respuesta a órdenes 9.34 \pm 3.16 minutos y orientación 12.4 \pm 4.45 min.

En los resultados de laboratorio no hubo cambios significativos en biometría hemática, examen

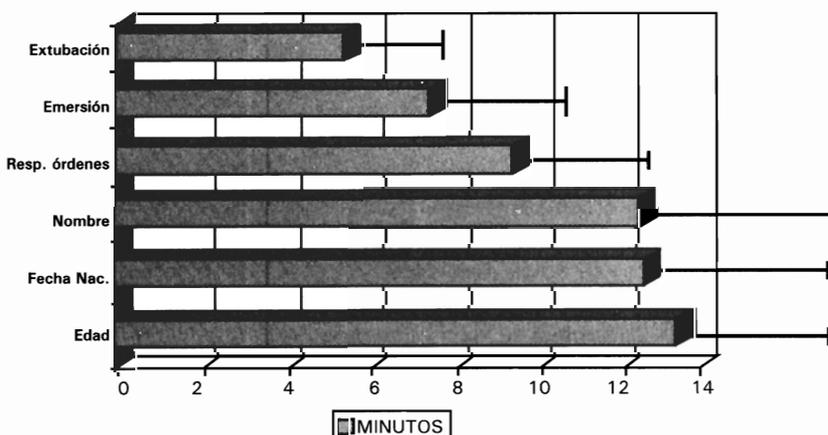


Figura 3. Tiempos de emergencia desde el fin de cirugía. Los tiempos se evaluaron desde el fin de la cirugía hasta cada una de las etapas de emergencia.

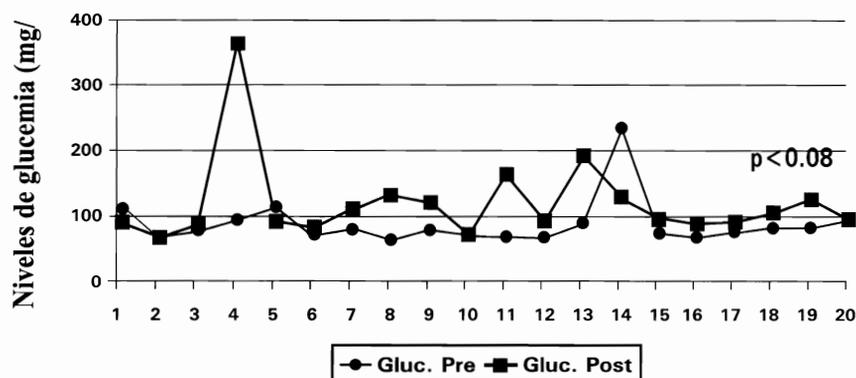


Figura 4. Niveles sericos de glucosa pre y postcirugía, por cada paciente durante el estudio

general de orina o química sanguínea, elevándose únicamente la glucemia postoperatoria en ocho de los 20 pacientes. La media y DS preoperatorias fue de 90.3 ± 36.9 con un rango de 66 a 236 (un paciente recibiendo soluciones mixtas), aumentando en el postoperatorio inmediato a 122.2 ± 64.6 mg/dl ($p < 0.08$, fig. 4). Es importante mencionar que el paciente que presentó hiperglucemia preoperatoria, mantuvo solo una elevación moderada postoperatoria (131 mg/dl), período durante el cual recibió solución electrolítica balanceada.

Tres pacientes presentaron reacciones adversas durante la emergencia: excitación leve a moderada en dos casos y laringoespasma durante la extubación en un paciente, mismo que cedió con presión positiva.

DISCUSION

La anestesia inhalada es probablemente la técnica anestésica más empleada en la práctica pediátrica.

El efecto irritante del desflurano sobre las vías aéreas durante la inducción en niños, ha sido ampliamente reportado^{7,20,21} y esto determinó que en el diseño de este protocolo, la inducción se llevara cabo por vía intravenosa, o por inhalación con halotano, iniciando la administración del desflurano después de la intubación.

Las respuestas hemodinámicas a los anestésicos halogenados han sido estudiadas ampliamente; así sabemos que los anestésicos inhalados atenúan la respuesta baroreceptora en lactantes y niños de modo que la frecuencia cardíaca se puede mantener estable a pesar de una caída significativa en la presión arterial sistólica²². Durante la inducción con halotano se ha reportado caída de la PAS y frecuencia cardíaca, con recuperación de ambas a valores basales, una vez efectuada la incisión en

piel²³. Taylor y Lerman⁷ reportan durante la inducción anestésica con desflurano (1 CAM) estos mismos hallazgos, contrariamente a la excelente estabilidad hemodinámica que mostraron los 20 pacientes que estudiamos, misma que se explica por el momento a partir del cual iniciamos la administración del desflurano (post-intubación y previo a la incisión).

Durante la emergencia, el aumento significativo tanto en la frecuencia cardíaca, como en la PAS puede ser debido a una percepción temprana del dolor, la cual podría evitarse con la administración preventiva de analgésicos.

Respecto a los efectos adversos, la excitación moderada que se presentó en dos casos pudo deberse también a la pronta percepción al dolor; el laringoespasma, lo atribuimos al momento en que se llevó a cabo la extubación, puesto que el paciente ya mostraba reactividad de la vía aérea. Muy probablemente, una extubación anticipada hubiera evitado esta complicación, la cual cedió fácilmente con presión positiva.

Finalmente, la hiperglucemia que se manifestó en ocho pacientes en el postoperatorio inmediato, similar a la que se presenta con los demás halogenados como halotano, isoflurano y sevoflurano, puede ser debida a dos factores: a) disminución en la secreción de insulina por efecto directo del desflurano, o bien, b) aumento en la gluconeogénesis transoperatoria como respuesta al estrés quirúrgico²⁴⁻²⁶.

Por los resultados obtenidos corroboramos que el desflurano debido a su escasa solubilidad en sangre permite una rápida emergencia, con pronta recuperación de la conciencia y funciones cognitivas, lo que abrevia el tiempo de estancia en recuperación, evitando con ello, particularmente en la población pediátrica, la angustia que ocasiona la separación de los padres.

En resumen, por las respuestas clínicas observadas en los niños estudiados, podemos concluir que

el desflurano debido a sus características farmacodinámicas, proporciona estabilidad hemodinámica y una rápida emergencia con recuperación de las funciones cognitivas.

REFERENCIAS

1. Miller ED, Green NM. Waking up to Desflurane: The anesthetic of the 90s? *Anesth Analg* 199;70:1-2
2. Eger EI II. New Inhaled Anesthetics. *Anesthesiology* 1994;80:906-922.
3. Weiskopf RB, Sampson D, Moore MA. The desflurane (Tec 6) vaporizer: design, design considerations and performance evaluation. *Br J Anaesth* 1994;72:474-479.
4. Yasuda N, Lockhart SH, Eger EI II, Weiskopf RB, Johnson BH, Freire BA et al. Kinetics of Desflurane, Isoflurane and Halothane in humans. *Anesthesiology* 1991;74:489-498
5. Whitten CW, Elmore JC, Latson TW. Desflurane: A review. In: *Progress in Anesthesiology. The Dannemiller Memorial Education Foundation. 1993, Vol. VII, chapter 4 pp 46-58*
6. Rampil IJ, Lockhart SH, Zwass MS, Peterson N, Yasuda N, Eger EI II, et al. Clinical characteristics of desflurane in surgical patients: Minimum alveolar concentration. *Anesthesiology* 1991;74:429-433.
7. Taylor RH, Lerman J. Minimum alveolar concentration of desflurane and hemodynamic responses in neonates, infants and children. *Anesthesiology* 1991;75:975-979.
8. Lockhart SH, Rampil IJ, Yasuda N, Eger EI II, Weiskopf RB. Depression of ventilation by desflurane in humans. *Anesthesiology* 1991;74:484-488.
9. Weiskopf RB, Calahan MK, Eger EI II, Yasuda N, Pompiliu I, Rampil IJ, Lockhart SH. Cardiovascular actions of desflurane in normocarbic volunteers. *Anesth Analg* 1991;73:143-156.
10. Lutz LJ, Milde JH, Milde LN. The cerebral functional, metabolic and hemodynamic effects of desflurane in dogs. *Anesthesiology* 1990;73:125-131.
11. Ornstein E, Young WL, Fleischer LH, Ostapkovich N. Desflurane and isoflurane have similar effects on cerebral blood flow in patients with intracranial mass lesions. *Anesthesiology* 1993;79:498.
12. Kitaguchi K, Ohsumi H, Kuro M, Nakajima T, Hayashi Y. Effects of sevoflurane on cerebral circulation and metabolism in patients with ischemic cerebrovascular disease. *Anesthesiology* 1993; 79, 704-709.
13. Muzzi DA, Losasso TJ, Dietz NM, Faust RJ, Cucchiara RF and Milde LN. The effect of desflurane and isoflurane on cerebrospinal fluid pressure in humans with supratentorial mass lesions. *Anesthesiology* 1992;76:720-724.
14. Artru AA. Rate of cerebrospinal fluid formation, resistance to reabsorption of cerebrospinal fluid, brain tissue water content, and electroencephalogram during desflurane anesthesia in dogs. *J Neurosurg Anesth* 1993;5:178.
15. Rampil IJ, Lockhart SH, Eger EI, Yasuda N, Weiskopf RB, Calahan MK. The electroencephalographic effects of desflurane in humans. *Anesthesiology* 1991;74:434-439.
16. Weiskopf RB, Eger EI, Pompiliu I, Yasuda N, Calahan MK, Freire B: Desflurane does not produce hepatic or renal injury in human volunteers. *Anesth Analg* 1992; 74:540-574.
17. Jones RM; Koblin DD, Cashman JN, Eger EI, Johnson BH, Damask MC. Biotransformation and hepato-renal function in volunteers after exposure to desflurane (I-653). *Br J Anaesth* 1990;64:482-487.
18. Sutton TS, Koblin DD, Gruenke LD, Weiskopf RB, Rampil IJ, Waskell L, Eger EI II. Fluoride metabolites after prolonged exposure of volunteers and patients to desflurane. *Anesth Analg* 1991;73:180-185.
19. Berry FA. Practical aspects of fluid and electrolyte therapy. In Berry FA, editor. *Anesthetic Management of Difficult and Routine Pediatric Patients*. New York, Churchill Livingstone, 1990. p. 89-120.
20. Welborn LG, Hannallah RS, McGill WA, Norden JM, Ruttimann UE. Induction and recovery characteristics of desflurane and halothane anaesthesia in paediatric outpatients. *Paediatric Anaesthesia* 1994;4:359-364.
21. Taylor RH, Lerman J. Induction, maintenance and recovery characteristics of desflurane in infants and children. *Can J Anaesth* 1992;39: 6-13.
22. Murat I, Lapeyre G, Saint-Maurice C. Isoflurane attenuates baroreflex control of heart rate in human neonates. *Anesthesiology* 1989;70:395-400.
23. Lerman J, Robinson S, Willis MM, Gregory GA. Anesthetic requirements for halothane in young children 0-1 month and 1-6 months of age. *Anesthesiology* 1983;59:421-24.
24. Diltoer M, Camu F. Glucose homeostasis and insulin secretion during isoflurane anesthesia in humans. *Anesthesiology* 1988;68:880-9.
25. Oyama T, Murakawa T, Matsuki A. Endocrine evaluation of sevoflurane, a new inhalational anesthetic agent. *Acta Anaesthesiol Belg* 1989;40:269-274.
26. Iwasaka H, Itoh K, Miyakawa H, Kitano T, Taniguchi K. Glucose intolerance during prolonged sevoflurane anaesthesia. *Can J Anaesth* 1996;43:1059-61.