

11202
20138



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

División de Estudios Superiores

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

Hospital de Especialidades del Centro Médico "La Raza"

Departamento de Anestesiología

Evaluación de la Función Hepática durante la Anestesia General Inhalatoria con Halotano y Enflurano en Relación con el Stress Quirúrgico

*No. 16
Dr. Olguin*

[Handwritten signature]



HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
C. M. LA RAZA

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL GRADO DE :
ANESTESIOLOGO
PRESENTA LA
DRA. OLIVIA ANGELES MAR



MEXICO, D F

FEBRERO 1984

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

EVALUACION DE LA FUNCION HEPATICA DURANTE LA ANESTESIA GENERAL CON HALOTANO Y ENFLURANO EN RELACION CON EL STRESS QUIRURGICO.

Dra. Olivia Angeles Mar +
Dr. Mario Villarejo Díaz ++
Dr. José Luis Pastrana Marquez ++
Dr. Luis Pérez Tamayo +++
QBP. Ricardo Navarrete López +++
Dra. Margarita Becerril Morales ++
Dra. Alicia Graef Sánchez +++

Durante mucho tiempo se pensó que los anestésicos halogenados no sufrían cambios metabólicos en el organismo y que eran eliminados en forma inalterada por vía pulmonar. Este concepto ha cambiado en la actualidad, ya que se han aclarado los procesos metabólicos de los anestésicos volátiles y se han identificado sus productos de degradación (metabolitos)¹.

Los efectos deseables y los efectos adversos de un anestésico halogenado en el momento mismo de la anestesia, no están relacionados con la producción de metabolitos sino con la molécula por sí misma. Por el contrario los efectos tóxicos, que pueden presentarse eventualmente, hacen su aparición en el postoperatorio inmediato o mediato. Estas reacciones tóxicas están relacionadas con la presencia de metabolitos reactivos generalmente halogenados. Algunas de las reacciones adversas observadas con la administración de anestésicos halogenados incluyen la nefrotoxicidad atribuible a la presencia de ión fluoruro inorgánico en la orina 2, 3, 4, 5, 6, 7.

Hospital de Especialidades del Centro Médico "LA RAZA"

- + Médico Becario R-II de Anestesiología
- ++ Médico Anestesiólogo de Base
- +++ Jefe del Departamento de Anestesiología
- ++++ Químico Biólogo Parasitólogo del Departamento de Medicina nuclear.
- ++ Jefe del Laboratorio Central
- +++ Jefe del Laboratorio de Medicina Nuclear.

La hepatotoxicidad es otra reacción tóxica que puede presentar se con los anestésicos halogenados, la disfunción hepática resultante puede ser leve o severa y en ocasiones fatal ^{8, 9 10}. Se han descrito alteraciones que pueden variar desde una elevación de las enzimas microsomales hepáticas (TGO, TGP, DHL, etc) hasta necrosis hepatocelular masiva ^{11, 12, 13}.

La presencia de fiebre inexplicable, asociada a eosinofilia e ictericia en los pacientes durante el postoperatorio, son datos que pueden indicar disfunción hepática, si se han descartado previamente otros factores, tales como sépsis, hipotensión, transfusión sanguínea masiva, etc.

La incidencia de daño hepático aumenta con la exposición repetida a los anestésicos halogenados y puede ser hasta de un 20% ^{14, 15}. Se ha estimado que la necrosis hepatocelular grave ocurre en uno de cada 15,000 a 35,000 pacientes sometidos a anestesia con halotano ^{13, 16}.

También se han efectuado investigaciones para determinar si la toxicidad producida bajo condiciones hipóxicas es debido a esto o a un efecto directo de los metabolitos o al incremento de la hipoxia hepática producida por halotano ^{17, 18, 19}.

Se ha postulado también la teoría de la hipersensibilidad para el tipo fulminante de la hepatotoxicidad por halotano lo que a la fecha no esta bien dilucidado ²⁰.

Por otro lado se conoce que durante el stress quirúrgico, hay alteraciones neuroendócrinas tales como elevación del cortisol plasmático, liberación de ACTH, hormona del crecimiento, insulina, aumento de glucemia y liberación de prolactina. Con base en lo anterior se considero conveniente investigar el potencial hepatotxico de halotano y enflurano y su posible relación con las alteraciones neuroendócrinas por el stress quirúrgico ^{21, 22}.

MATERIAL Y METODO

Se estudiaron 20 pacientes elegidos al azar (hombres y mujeres) de edades comprendidas entre 20 y 50 años programados para cirugía "mayor" electiva, con estado físico I-II de acuerdo a la Sociedad Americana de Anestesiología (ASA).

Se integraron dos grupos de 10 pacientes cada uno; el primer grupo recibió anestesia general con halotano y el grupo II con enflurano. En todos los casos la anestesia se complementó con óxido nitroso y oxígeno al 50% (2 litros cada uno). La inducción se efectuó con tiopental sódico utilizando como parámetro de hipnosis la pérdida de el reflejo palpebral; seguido de succinilcolina a dosis de 1 mg/kg de peso. El mantenimiento de la anestesia se efectuó con los anestésicos halogenados en estudio.

Se utilizó un sistema circular semicerrado con absorbedor de CO₂. En los casos en los que fué necesario, se aplicó bromuro de pancuronio para mantener la relajación muscular de acuerdo a las necesidades de cada paciente. La ventilación se controló en forma mecánica en todos los casos.

Como medicación preanestésica los pacientes recibieron atropina (0.5 mg) y diacepam (10 mg) I.M. 45 minutos antes del manejo anestésico. Todos los pacientes fueron sometidos a un ayuno de 10 horas previas a la cirugía.

Se efectuaron determinaciones de los siguientes parámetros: bilirrubina directa, bilirrubina indirecta, proteínas totales, transaminasa glutámico oxalacética, transaminasa glutámico pirúvica, fosfatasa alcalina, deshidrogenasa láctica, gamma glutamil transpeptidasa y prolactina.

La toma de muestras se llevó a cabo con el siguiente esquema:

- a) Pruebas basales (control).- previo al manejo anestésico.
- b) Pruebas inmediatas.- una hora después de finalizar la anestesia.
- c) Pruebas mediatas.- se determinaron al 1o, 2o, 3o y 8o días del postoperatorio.

Se descartaron todos aquellos casos con antecedentes de hepatitis, ictericia o bajo tratamiento con anticonceptivos, fenotiazinas y antibioticos con potencial hepatotóxico como: eritromicina tetraciclina y cloramfenicol. Pacientes con antecedentes anestésicos recientes (menos de 1 año) o que recibieron transfusión sanguínea seis meses antes de el estudio. Se excluyeron así mismo los casos que cursaron con hipotensión durante el manejo anestésico.

sico-quirúrgico (menor del 20% de sus cifras basales), así como los que requirieron transfusión sanguínea, plasma u otros elementos hematológicos durante la cirugía.

RESULTADOS:

Se estudiaron 20 pacientes escogidos al azar con edades entre 20 y 50 años de edad divididos en dos grupos (n=10). De los 20 pacientes 3 fueron del sexo masculino y 17 del femenino.

Las intervenciones quirúrgicas fueron las siguientes: 9 hemitiroidectomías, 5 tiroidectomías, 2 resecciones de costillas cervical supernumeraria, 2 resecciones de quiste tirogloso y 2 parotidectomías.

En el grupo I (halotano) la edad de los pacientes osciló entre 20 y 50 años ($\bar{x} = 34$) dos del sexo masculino y 8 del femenino. En el grupo II (enflurano), la edad varió entre 22 y 49 años ($\bar{x} = 32$); Un paciente del sexo masculino y 9 del femenino. En ambos grupos las concentraciones del halogenado variaron de 0.5 a 2.5% y se complementó la anestesia con óxido nitroso y oxígeno. Se efectuaron las determinaciones de función hepática (previas, inmediatas y mediatas) de bilirrubina directa, bilirrubina indirecta, proteínas totales, transaminasa glutámico oxalacética, transaminasa glutámico pirúvica, fosfatasa alcalina, deshidrogenasa láctica, gamma glutamil transpeptidasa y prolactina esta última por el método de radioinmunoanálisis. Posteriormente se analizaron los resultados mediante la prueba de "T" Student. Se encontraron elevaciones en el grupo de halotano en los valores de TGO, TGP en las pruebas mediatas sin que fueran significativamente estadísticas, excepto en las dos últimas muestras de la TGO, posiblemente debido a causas ajenas al manejo anestésico. Se presentaron elevaciones significativas estadísticamente en la DHL en las tres últimas muestras. En lo que se refiere a la gamma glutamil transpeptidasa, se observaron alteraciones significativas ($P < 0.0001$ y $P < 0.02$) en la segunda y tercera muestra pero posteriormente disminuyeron sin regresar a los valores basales. Estas elevaciones fueron más importantes en el grupo I (halotano), lo que indicaría una ligera toxicidad atribuible

a este agente. Estos resultados se muestran por separado al final de este trabajo.

DISCUSION:

En la actualidad a pesar de contar con mejores recursos, los anestésicos halogenados siguen siendo los más frecuentes utilizados y por lo mismo la interrogante sobre el potencial hepatotóxico de ellos sigue siendo importante.

En comunicaciones previas se observan controversias respecto al grado de toxicidad y se han señalado variaciones enzimáticas diversas 11, 12, 13, 23.

En este trabajo se trato de determinar la alteración enzimática producida por cada uno de los anestésicos estudiados como "índice de toxicidad". Para esto se trato de excluir cualquier factor pre-disponible. Se observó que las enzimas hepáticas se elevan predominantemente la TGO, TGP, DHL y GGTP en la 2a. y 3a. muestras. Se observó por otro lado que la prolactina no presentó alteraciones de importancia en ninguno de los 2 grupos.

En cuando al grupo de enflurano, las variaciones de los niveles enzimáticos fueron mínimas y sin significancia estadística excepto en lo que se refiere a la GGTP, la cual se elevó y permaneció en cifras altas sobre todo, con halotano, lo que nos indica una posible histopatotoxicidad.

En la literatura revisada 21, 22, no se encontraron datos que indicaran que alguna hormona hipotalámica se libere durante el stress y que actúe directamente sobre el hígado. Por otro lado se ha mencionado que dichas alteraciones podrían presentarse debido a los trastornos hemodinámicos, como se ha podido comprobar con la disminución del flujo sanguíneo hepático durante la anestesia.

CONCLUSION:

Tomando en cuenta los resultados obtenidos en el presente estudio se puede concluir lo siguiente; los anestésicos estudiados representan un potencial hepatotóxico, sin que sea de consideración en pacientes que no presenten factores predisponentes; en este caso,

fueron más significativas las alteraciones producidas en los pacientes que recibieron halotano.

No se encontro una correlación directa entre el stress y la disfunción hepática producida por algunas de las hormonas que actuaran directamente sobre el hepatocito y que pudieran alterar su función más bien se puede pensar que sea debida a trastornos hemodinámicos, como la disminución del flujo hepático durante la anestesia.

RESUMEN:

Se efectuó el presente estudio tratando de determinar el potencial hepatotóxico de halotano y enflurano y la posible relación de este con el stress quirúrgico.

Se estudiaron 20 pacientes del sexo masculino y femenino y se integraron dos grupos (n=10). Los pacientes del grupo I recibieron halotano y los del segundo enflurano. Se determinaron las siguientes pruebas de función hepática: BI, BD, DILL, FA, PT, TGO, TGP, GGTP y de prolactina (RIA): "basales" "inmediatas" y "mediatas"; siendo la última toma al 8o. día del postoperatorio. Se encontraron elevaciones significativas estadísticamente en DILL en sus tres últimas muestras y elevaciones en la segunda y tercera muestra de GGTP; siendo esto más evidente en el grupo de pacientes que recibieron halotano. El resto de pruebas no presentaron elevaciones con significancia estadística.

SUMMARY:

This study was performed in order to investigate the possibility to determine the potential hepatotoxic effects of halothane and enflurane and establish if this is the case, the relationship of these effects with surgical stress.

Twenty patients (male and female) were studied in two groups of ten patients each. Patients of Group I received halothane and those of Group II enflurane. The following liver tests were carried out: bilirubines, alkaline phosphatase, oxalacetic and pyruvic transaminase and gamma glutamyltranspeptidase as well as the prolactin levels (RIA) immediately after surgery (1 hr) and days after surgery (8 days after).

Statistical significant differences were found in the lactic dehydrogenase levels in the last 3 samples as well as in the levels of gamma glutamyl transpeptidase in the 2nd 3rd sample. These changes were more evident for the halothane patients group. The remaining tests were not significant.

H A L O T A N O

GRUPO I

	RANGO	\bar{x}
EDAD	20 - 50	34
PESO	52 - 78	65.9

	H	M	TOTAL
SEXO	2	8	10

E N F L U R A N O

GRUPO II

	RANGO	- X
EDAD	22 - 49	32
PESO	55 - 75	63.66

	H	M	TOTAL
SEXO	1	9	10

B I L I R R U B I N A D I R E C T A

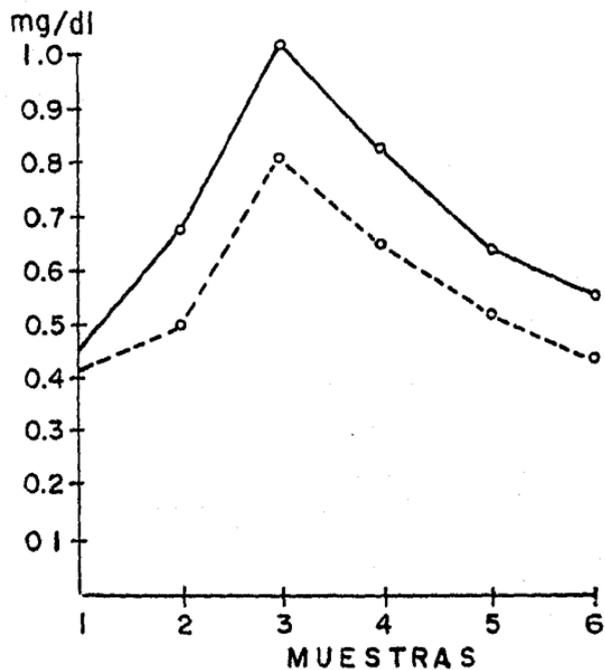
GRUPO I							GRUPO II						
H A L O T A N O							E N F L U R A N O						
(n = 10)							(n = 10)						
	1	2	3	4	5	6		1	2	3	4	5	6
Ex	4.6	6.7	10.2	8.3	6.3	5.5	Ex	4.22	5	8	6.55	5.22	4.33
\bar{X}	0.46	0.67	1.02	0.83	0.63	0.55	\bar{X}	0.42	0.5	0.8	0.65	0.52	0.43
S^2	0.153	0.126	0.366	0.329	0.220	0.147	S^2	0.05	0.037	0.102	0.035	0.028	0.035
S^{\pm}	0.39	0.35	0.60	0.57	0.46	0.38	S^{\pm}	0.24	0.19	0.31	0.189	0.168	0.235

P = NS

Cuadro N° 3

FIGURA - 1

BILIRRUBINA DIRECTA



GRUPO HALOTANO 1 ———

GRUPO ENFLURANO 2 - - - - - P = > 0.2

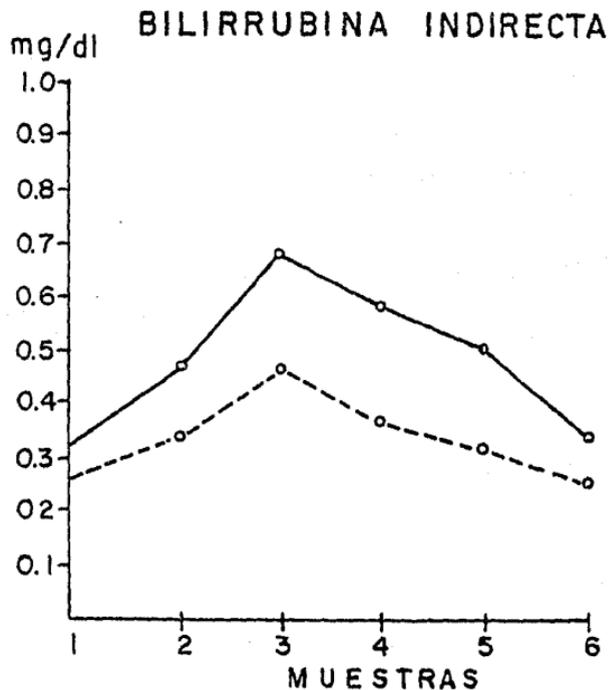
B I L I R R U B I N A I N D I R E C T A

	GRUPO I H A L O T A N O (n = 10)						GRUPO II E N F L U R A N O (n = 10)						
	1	2	3	4	5	6		1	2	3	4	5	6
Ex	3.3	4.7	6.8	5.8	5.1	3.5	Ex	2.77	3.44	4.77	3.77	3.22	2.55
\bar{X}	0.33	0.47	0.68	0.58	0.51	0.35	\bar{X}	0.27	0.34	0.47	0.37	0.32	0.25
S^2	0.133	0.073	0.266	0.257	0.158	0.162	S^2	0.008	0.0069	0.032	0.039	0.046	0.02
S^{\pm}	0.36	0.27	0.51	0.50	0.39	0.40	S^{\pm}	0.091	0.083	0.181	0.198	0.214	0.142

P = NS

Cuadro N° 4

FIGURA - 2



GRUPO HALOTANO 1 ———

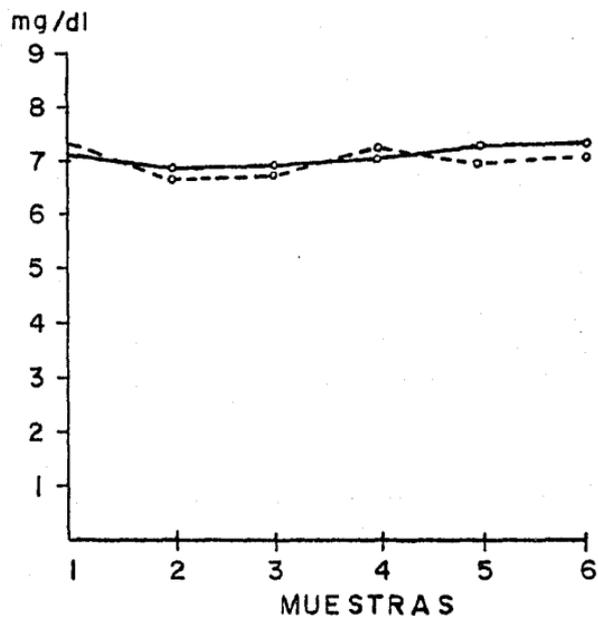
GRUPO ENFLURANO 2 - - - - - P = > 0.2

P R O T E I N A S T O T A L E S

	GRUPO I H A L O T A N O (n = 10)						GRUPO II E N F L U R A N O (n = 10)						
	1	2	3	4	5	6		1	2	3	4	5	6
Ex	71.8	68.5	69	70.7	72.3	72.8	Ex	72.3	66.55	67.66	71.33	69.6	71.42
\bar{X}	7.18	6.85	6.9	7.07	7.23	7.28	\bar{X}	7.23	6.65	6.76	7.13	6.96	7.14
S^2	0.637	0.240	0.193	0.389	0.311	0.310	S^2	0.137	0.782	0.311	0.055	0.091	0.091
S^{\pm}	0.79	0.49	0.43	0.62	0.55	0.55	S^{\pm}	0.37	0.884	0.557	0.235	0.302	0.302

P = NS

FIGURA-3
PROTEINAS TOTALES



GRUPO HALOTANO 1 ———

GRUPO ENFLURANO 2 - - - - - P = > 0.5

TRANSAMINASA G OXALACETICA

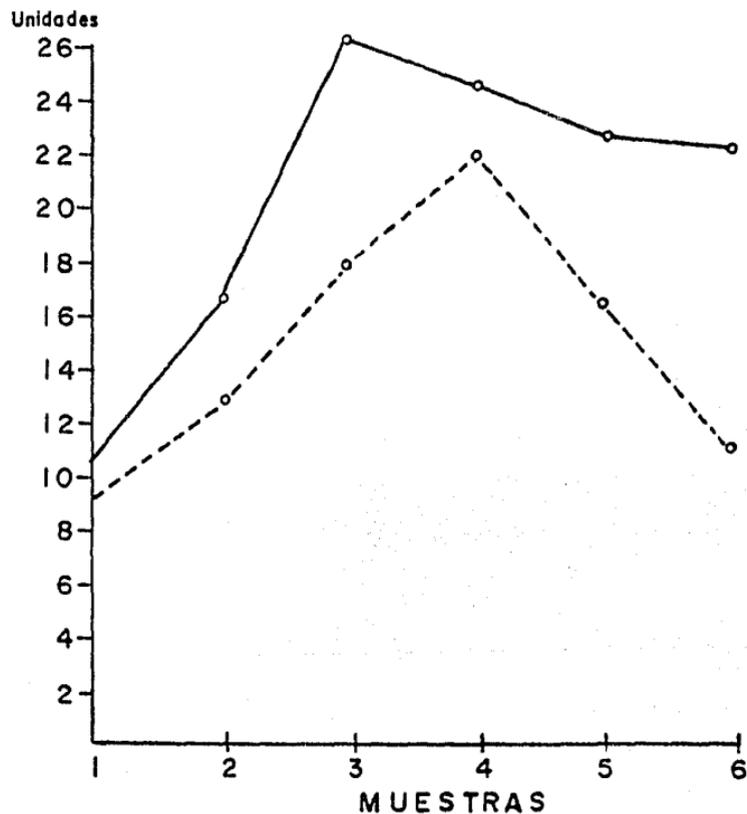
GRUPO I
HALOTANO
(n = 10)

GRUPO II
ENFLURANO
(n = 10)

	1	2	3	4	5	6		1	2	3	4	5	6
Ex	108	166	263	246	228	226	Ex	94.44	130	182.22	163.33	111.11	121.11
\bar{X}	10.8	16.6	26.3	24.6	22.8	22.6	\bar{X}	9.44	13	18.22	16.33	11.11	12.11
S ²	27.5	41.37	386.67	232.93	275.06	262.48	S ²	4.246	24.22	386.39	163.55	4.987	10.09
S±	5.24	6.43	19.66	15.26	16.58	16.20	S [±]	2.06	4.92	19.65	12.78	2.233	3.172
P.	>.2	>.1	>.5	>.2	<.02	<.05	P	>.2	>.1	>.5	>.2	<.02	<.05

FIGURA - 4

TRANSAMINASA GLUTAMICO OXALACETICA



GRUPO HALOTANO 1 ———

GRUPO ENFLURANO 2 - - - - -

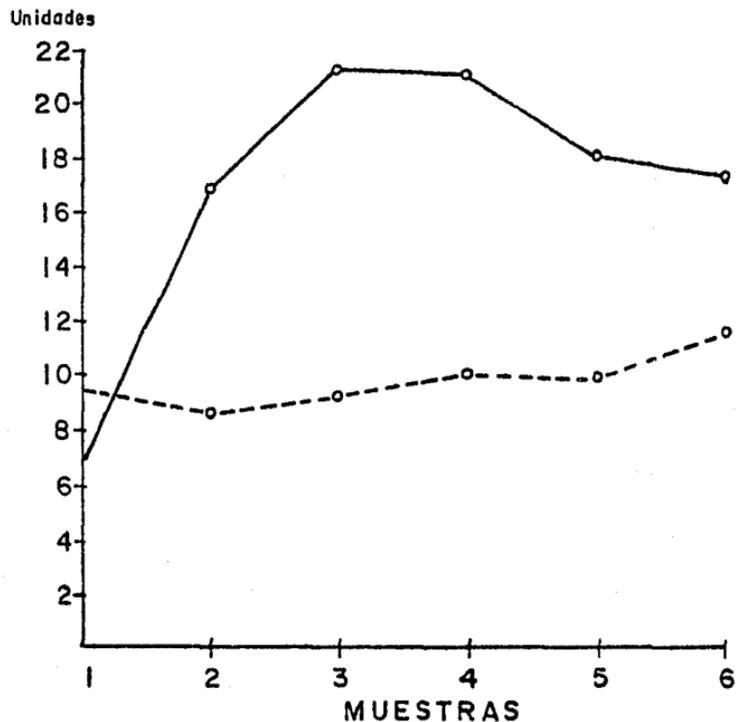
$P = < 0.02$

TRANSAMINASA G PIRUVICA

GRUPO I							GRUPO II						
HALOTANO							ENFLURANO						
(n = 10)							(n = 10)						
	1	2	3	4	5	6		1	2	3	4	5	6
Ex	67	170	213	214	181	173	Ex	97.77	86.66	91.11	100	100	117.44
\bar{X}	6.7	17	21.3	21.4	18.1	17.3	\bar{X}	9.77	8.66	9.11	10	10	11.74
S^2	13.78	836.6	1393.12	732.26	381.65	379.56	S^2	26.61	3.111	7.43	6.66	4.22	9.83
S^{\pm}	3.71	28.92	37.32	27	19.53	19.48	S^{\pm}	5.159	1.763	2.72	2.58	2.05	3.13

FIGURA - 5

TRANSAMINASA GLUTAMICO PIRUVICA



GRUPO HALOTANO 1 ———

GRUPO ENFLURANO 2 - - - - -

$P < 0.02$

FOSFATASA ALCALINA

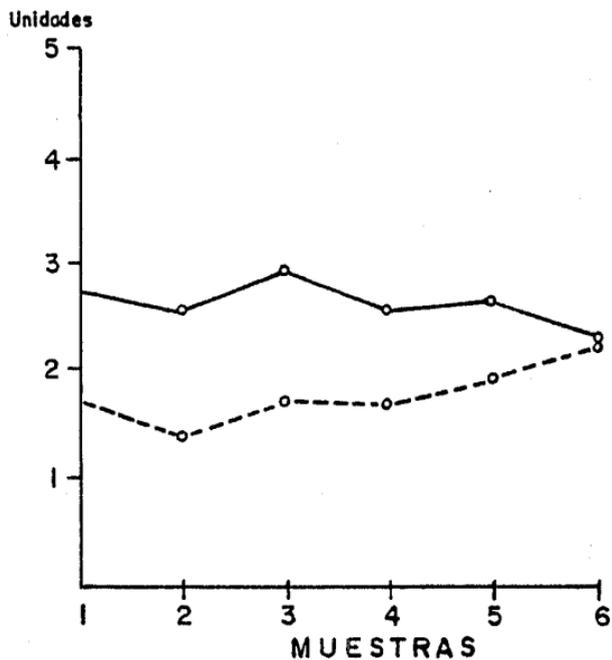
	GRUPO I HALOTANO (n=10)						GRUPO II ENFLURANO (n = 10)					
	1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6
Ex	27.4	25.4	29.2	26.1	26.4	22.3	Ex 17	14.22	17.33	17	19.22	22.22
\bar{X}	2.74	2.54	2.92	2.61	2.64	2.23	\bar{X} 1.7	1.42	1.73	1.7	1.92	2.22
S^2	40.96	4.32	4.33	2.34	2.44	2.30	S^2 1.071	0.857	0.857	0.346	0.297	1.095
S_{\pm}	6.40	2.07	2.08	1.53	1.56	1.51	S_{\pm} 1.034	0.962	0.967	0.588	0.545	1.046

P = NS

Cuadro N° 8

FIGURA - 6

FOSFATASA ALCALINA



GRUPO HALOTANO 1 —

GRUPO ENFLURANO 2 - - - P = > 0.1

DESHIDROGENASA LACTICA

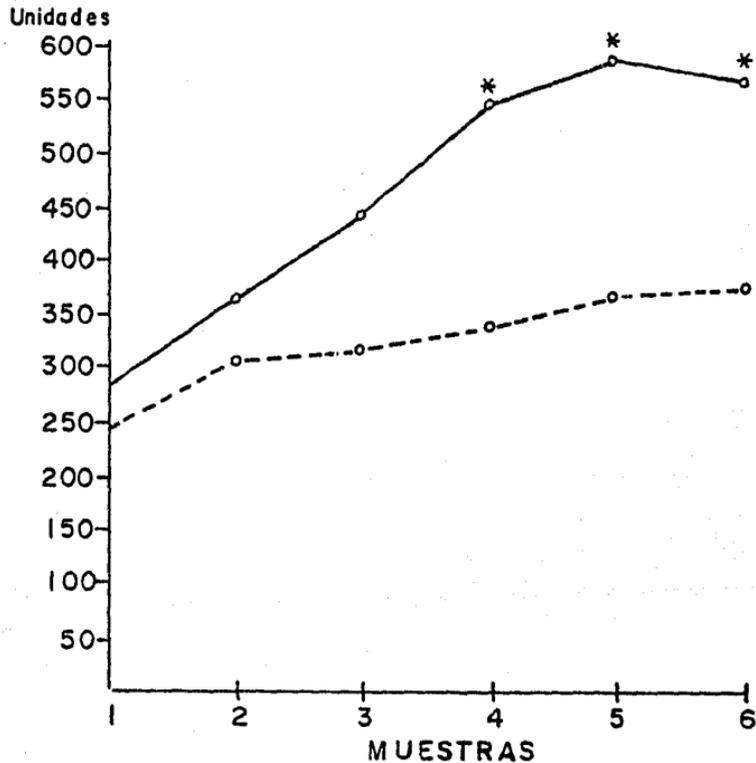
GRUPO I
HALOTANO
(n = 10)

GRUPO II
ENFLURANO
(n = 10)

	1	2	3	4	5	6		1	2	3	4	5	6
Ex	2881	3598	4405	5483	5881	5672	Ex	2453.32	3082.2	3185.55	3388.8	3667.77	3755.55
\bar{X}	288.1	359.8	440.5	548.3	588.1	567.2	\bar{X}	245.33	308.22	318.55	338.88	366.77	375.55
S^2	6866	25658	35925	50835	51807	48921	S^2	2735.55	8148.3	14354.91	15788.09	15944.17	18437.58
S^{\dagger}	82.86	160.18	189.53	224.13	227.6	221.18	S^{\dagger}	52.30	90.26	119.81	125.65	126.27	135.785
P	> .1	> .2	> .1	< 0.01	< 0.01	< 0.02	P	> .1	> .2	> .1	< 0.01	< 0.01	< 0.02

FIGURA-7

DESHIDROGENASA LACTICA



GRUPO HALOTANO 1 ———

GRUPO ENFLURANO 2 - - - - *

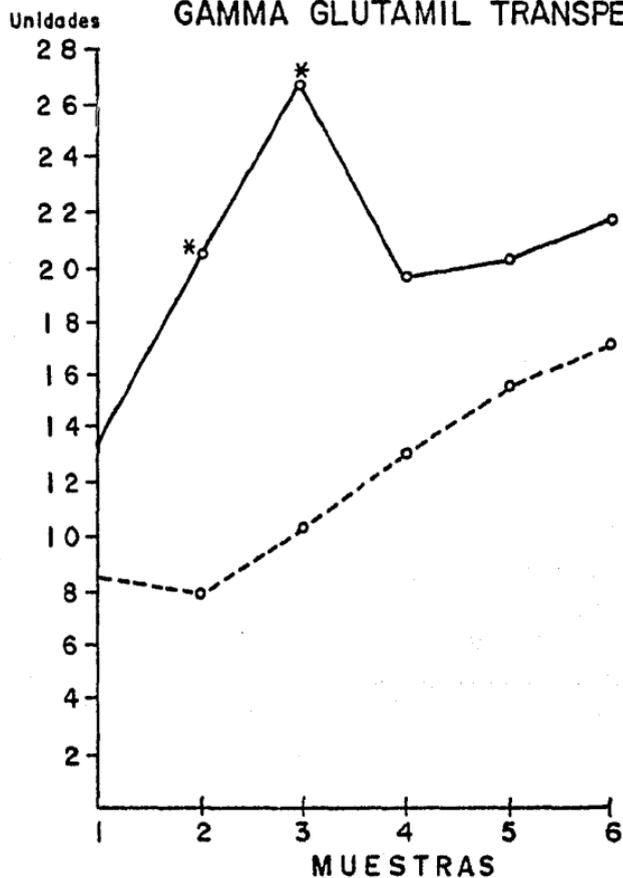
P = < 0.01

GAMMA GLUTAMIL TRANSPEPTIDASA

GRUPO I							GRUPO II						
HALOTANO							ENFLURANO						
(n = 10)							(n = 10)						
	1	2	3	4	5	6		1	2	3	4	5	6
Ex	132.7	204.8	267	196.4	202.9	218.6	Ex	86.66	79.22	102.33	131.11	157.77	171.11
\bar{X}	13.27	20.48	26.7	19.64	20.29	21.86	\bar{X}	8.66	7.92	10.23	13.11	15.77	17.11
S ²	156.48	16.55	358.45	78.94	155.97	85.01	S ²	7.333	7.159	16.96	26.54	39.28	39.87
S ⁺	12.46	274.03	18.93	8.88	12.48	9.22	S ⁺	2.708	2.675	4.119	5.152	6.267	6.314
P	> .2	< .0001	< .02	> .1	> .2	> .1	P	> .2	< .0001	< .02	> .1	> .2	> .1

FIGURA - 8

GAMMA GLUTAMIL TRANSPEPTIDASA



GRUPO HALOTANO 1 ———

GRUPO ENFLURANO 2 - - - - -

* P = < 0.0001

P R O L A C T I N A

GRUPO I

HALOTANO

(n = 10)

	1	2	3	4	5	6
Ex	216.5	317.7	262.4	232.42	240	196
\bar{X}	21.6	31.17	26.24	23.24	24	19.6
S^2	78.39	272.8	138.7	81.17	178.96	60.11
S^{\pm}	8.85	16.51	11.78	9.0	13.37	7.75

GRUPO II

ENFLURANO

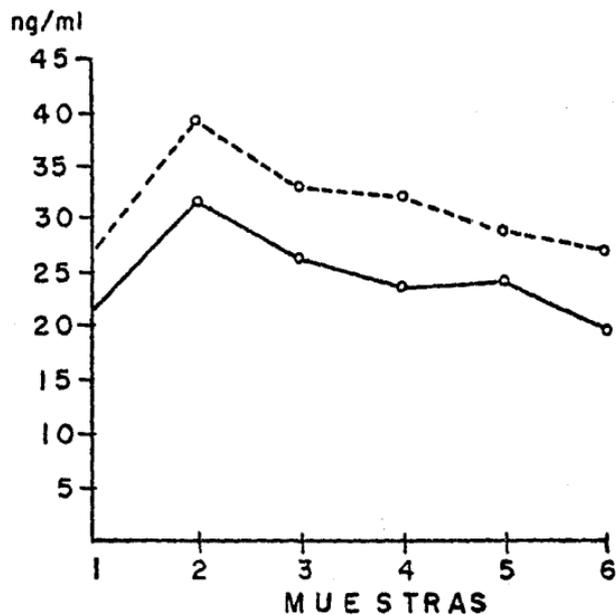
(n = 10)

	1	2	3	4	5	6
Ex	269.55	389	327	321.88	280.88	267.7
\bar{X}	26.95	38.9	32.7	32.18	28.08	26.77
S^2	300.25	276	473.48	375.26	245.08	188.74
S^{\pm}	17.32	16.61	21.75	19.37	15.65	13.73

P = NS

FIGURA-9

PROLACTINA



GRUPO HALOTANO 1 ———

GRUPO ENFLURANO 2 - - - - -

P = > 0.2

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1.- MAZZE I.R., et al: Inorganic Fluoride nephrotoxicity: prolonged enflurane and halothane anesthetics in volunteers. *Anesthesiology* 46; 265- 1977.
- 2.- CREASSER, Ch. Serum inorganic fluoride concentrations during and after halothane, fluorexene and methoxyflurane anesthesia in man. *Anesthesiology* 39: 537 1973.
- 3.- SAKAI, T., takemori, M: Biodegradation of halothane, influenza and methoxyflurane. *Br. J. Anaesth.* 50: 785, 1978.
- 4.- McLain Ge, Sipes IG, Brown Br: An animal model of halothane hepatotoxicity: roles of enzyme induction and hypoxia. *Anesthesiology* 51: 321-6 1979.
- 5.- MAIORINO RM Sipes IG, Gandolfi Aj. Brown BR, Lind RC: Factor Affecting the formation of Chlorotrifluoroethane and Chlorodifluoroethylene from halothane: *Anesthesiology* 383-389 1981.
- 6.- GOURLAY GK, Adams, Cousins MJ, Hall P: Genetic differences in reductive metabolism and hepatotoxicity of halothane in three rat strains. *Anesthesiology*: 55 96-103 1981.
- 7.- COHEN EN, Trudell JR, Edmunds JHN, Watson E: Urinary metabolites of halothane. *Anesthesiology* 43 392-401 1975.
- 8.- WALTON B, Simpson BR, Strunin L, Donachian D, Ferrin J, Apleyard AJ: Unexplained hepatitis following halothane. *BR Med J.*: 1 1171-6 1976.
- 9.- MILLER DJ, Dwer J, Klastin G: Halothane hepatitis benign resolution of a severe lesion. *Ann Intern Med* 89 212-5 1978
- 10.- BELFRAGE S, Ahlgren L, Axelson S: Halothane hepatitis in an anaesthetist. *Lancet*: 2 1466-7 1966.
- 11.- AKDIKMEN S.A. Flanagan TV, Landmesser CM; Serum Glutamic transaminase changes following anesthesia with halothane, methoxyflurane, and other inhalations agents: *Anesth Analg* 45 819-25 1966.
- 12.- DOLA S Thompson, MD et al: Changes in liver enzyme values after halothane and enflurane for surgical anesthesia: *South Med J.*: 71 779-82 1978.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

- 13.- PETERS RL, Edmonson HA, Reynolds TB: Hepatic Necrosis associated with halothane anesthesia: Am J Med: 47 748-64 1969.
- 14.- WRIGHT, Eade OE.; Chrisholm OM et al: Controlled prospective effect on liver function of multiple exposure to halothane: Lancet 1: 817 1975.
- 15.- TROWELL J, Peto R, Crampton-Smith, A: Controlled trial of repeated halothane anesthetics in patients with carcinoma of the uterine cervix treated with radium. Lancet 1: 821 1975.
- 16.- VAN DYKE RA, Baihly CD, Nelson RM: Hepatic centrilobular necrosis in rats after exposure to halothane, enflurane, or isoflurane. Anesthesia Analg 61: 812 - 9 1982.
- 17.- SHINGU K, Eger EL, Johnson BH, Hypoxia may be more important than reductive metabolism in halothane - induced hepatic injury. Anesth Analg 61: 824-7 1982.
- 18.- SHINGU K, Eger EL II, Johnson BH: Hypoxia per se can produce damage without death in rats. Anesth Analg 61: 820 823 1982.
- 19.- VAN DYKE RA, Baihly CD, Nelson RM: Elevated Ornithine decarboxylase activity in the rats liver following exposure to halothane, enflurane and isoflurane. Life Sci 30 1893-8 1982.
- 20.- PLUMER, Atheistan, Free Radical formation in vivo and hepatotoxicity due to anesthesia with halothane. Anesthesiology: 57 160-66 1982.
- 21.- Strunin L.: The Liver and anesthesia. London WB Saunders Co. 166 1977.
- 22.- TSUTOMU OYAMA MD. Anesthetic Management of endocrine diseases. SV New York 7 -- 1977.
- 23.- ORTIZ L Valentin: Efectos de halotano y enflurano en la función hepática Tesis Recepcional UNAM 8-10 1982.