

11202  
89/72

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**



FACULTAD DE MEDICINA  
División de Estudios de Postgrado  
Hospital Regional "Gral. Ignacio Zaragoza"  
I.S.S.S.T.E.

**ESTUDIO COMPARATIVO DE HALDTANO  
FABRICADO POR TRES INDUSTRIAS  
FARMACEUTICAS**

**TESIS DE POSTGRADO  
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE  
ESPECIALISTA EN ANESTESIOLOGIA  
P R E S E N T A  
DRA. NORMA LETICIA SARMIENTO RAMIREZ**

Asesor: de Tesis: Dr. José Luis Ugalde Navarro

México, D. F.

Febrero de 1988

**FALTA DE ORIGEN  
NOO SISEE**



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.

## INDICE

INTRODUCCION.....1

### I.- GENERALIDADES:

A) HISTORIA.....	3
B) HALCENALOS.....	8
C) HALCTANC.....	10
D) OXIDO NIBROEC.....	20

### II.- DESCRIPCION GENERAL DEL ESTUDIO:

A) JUSTIFICACION.....	28
B) MATERIAL Y METODO.....	28
C) RESULTADOS.....	32
D) CONCLUSIONES.....	37
E) RESUMEN.....	39

III.- BIBLIOGRAFIA.....40

## INTRODUCCION

Desde tiempos de Galeno e Hipócrates se sabe de la utilización de la anestesia general, aunque de una manera simplista y empírica tal como lo esponja soporífera; y a través del tiempo a venido sufriendo cambios, hasta llegar al descubrimiento de los hidrocarburos halogenados en 1940 por Raventos y Sucklin.

Tomando en consideración que un hospital general, - del total de procedimientos anestésicos realizados un 70% a un 75% son anestésias generales; y no quedando atrás - nuestra unidad hospitalaria en dicha cifra, se hizo la -- propuesta de realizar un estudio el cual analizara la calidad de los agentes anestésicos inhalatorios (halotano, - óxido nitroso).

En vista de que el Instituto se provee para el consumo, de tres diferentes marcas comerciales de halotano, y no contar con ningún reporte de éste tipo, consideramos - necesario y relevante comparar los efectos de cada uno de ellos en nuestros pacientes y lograr con ello que se provea el mejor de acuerdo a resultados recabados por el es-

tudio. Teniendo como objetivos los siguientes puntos:

- 1.-Determinar cual de ellos ofrece el mejor ---  
plano anestésico.
- 2.-Saber el costo en mililitros de acuerdo al -  
consumo del paciente.
- 3.-Saber que grupo obtuvo más rápida recupera-  
ción anestésica.
- 4.-Determinar en que tiempo se llevo a cabo la  
inducción.
- 5.-Saber en que grupo hubo menos cambios signi-  
ficativos de TA y FC.

## GENERALIDADES

## HISTORIA

Por milenios la raza humana y sus antepasados han tenido que pasar dolor con todas sus consecuencias de miseria, desesperación y terror.

Cabe entonces considerar como eventos importantes en el adelanto de la humanidad y de la medicina, a aquellos sucesos históricos, que directa o indirectamente han favorecido el alivio del dolor, ya sea provocado quirúrgicamente u ocasionado por otro tipo de proceso patológico.

La imaginación prevalece al tratar de concebir los métodos que hace millones de años el hombre prehistórico ha debido usar para obliterar la sensación de dolor. Fuego, frío y presión habrán sido algunos de los recursos utilizados por los habitantes primitivos. Ya en tiempos bíblicos los derivados del zumo de la amapola, la mandrágora y varios productos de fermentación que contienen alcohol -- fueron ingeridos para adormecer el filo del dolor. Posteriormente se aplicaba una esponja impregnada en una solu-

ción que produce una forma de anestesia inhalatoria muy superficial, conteniendo opio, beleño y mandrágora, a la cual se le llamó esponja soporífera y que aparentemente fue usada por Hipócrates y Galeno. Posteriormente fueron utilizados diferentes métodos con sustancias variadas, todas con el fin de abolir el dolor y tratar de hacer intervenciones quirúrgicas de acuerdo a los conocimientos de la época. En la edad media no hubo muchos avances en los procedimientos y se le dió más importancia a la toma de bebidas alcohólicas para producir estupor.

En 1546 es preparado una sustancia llamada éter dietílico por Valerius Cordus quien lo nombró aceite dulce de vitriolo y fue Frobenius en 1730 quien le dió el nombre con el que actualmente se le conoce.

Los éteres se consideran derivados del alcohol en los que H de R-O-(H) es sustituido por otro grupo R son óxidos orgánicos con ésta estructura general: (R)-C-O-C-R. Cuando ambos radicales son del mismo grupo, se forma un éter sencillo, si los radicales son de grupos distintos se forma un éter mixto. Los éteres mixtos son: éter dietili-

co, éter divinílico y éter etilvinílico, con sus isómeros químicos como son : éter metílico propílico, éter metílico etílico, éter isopropílico metílico y éter etílico N - propílico. Las características principales de los éteres mixtos es que son líquidos volátiles incoloros más pesados que el aire, se conservan al alcohol a diferentes concentraciones, dentro de sus ventajas es que producen signos fiables de anestesia; los tres son irritantes de la vía respiratoria superior; la náusea y el vómito son frecuentes por lo que hubo serios problemas en pacientes con estómago lleno, producen una relajación moderada y probablemente la causa por la que se retiraron del mercado es que son inflamables y explosivos. La primera demostración de anestesia etérea fue en Boston el 16 de octubre de 1846.

Siguiendo con la aparición, evolución y transformación de los hidrocarburos halogenados, en 1882 Freud prepara por primera vez un hidrocarburo saturado al que llamó ciclopropano o trimetileno. En 1929 el doctor Lucas y Henderson descubren sus propiedades anestésicas, y sólo fue hasta 1934 que se utilizó clínicamente en pacientes.

El ciclopropano se obtiene del petróleo en un proce-



so multifraccional. El gas se prepara por cloración de sales de propano en presencia de un catalizador de Zinc , - en cuatro etapas básicas. Dentro de sus características principales es que pasa fácilmente la membrana alveolar , - administrado por un sistema cerrado, por lo que en cinco minutos se logra un equilibrio, no experimenta metabolismo y es eliminado en término de diez minutos por vías respiratorias y en mínima cantidad por la piel, produce una de presión descendente y gradual de todos los sistemas. Sus complicaciones más importantes son: arritmias cardíacas, - mayor sangrado transanestésico e hipotensión posoperatoria difícil de controlar; además de que es altamente inflamable en presencia de oxígeno (60%).

Desde 1886 están en boga los anestésicos halogenados del grupo etano (halotano), así como los fluorados tipo éter (metoxifluorano, enflurano, isoflurano, fluorexeno y fluorotil).

En 1940 B.H. Robbins inicia los estudios sobre fluorinación de hidrocarburos, y en 1953 Raventos y Sucklin inician los estudios sobre halotano.

De los halogenados más usados actualmente por la ex--

perencia que se tiene de ellos y el margen de seguridad - que ofrecen al paciente son el Halotano, Enflurano, e isoflurano; éste último apenas en experiencia clínica en México, ya que apenas fue introducido al mercado en 1979.

## HALOGENADOS

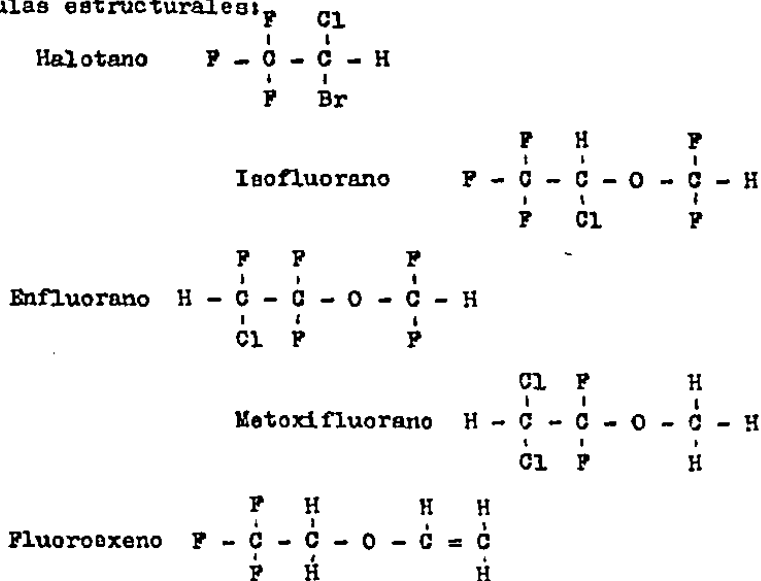
Características químicas: El flúor, el más activo de los halógenos (F, Cl, Br, I.) fue aislado por Morssan en 1886 el elemento libre es un gas amarillento un poco más pesado que el aire y con olor extraordinariamente acre, es mucho más electronegativo y es el único halógeno que probablemente no forme iones positivos. La energía en los enlaces carbono-flúor es una de las más grandes que aparecen en los productos naturales. Los hidrocarburos en que el hidrógeno es sustituido por flúor se denominan fluorocarburos, y ello confiere estabilidad al compuesto, eleva en forma progresiva el punto de ebullición, disminuye la inflamabilidad de los derivados de alquilo, la sustitución del cloro por flúor disminuye la potencia, toxicidad y utilidad anestésica al compuesto, se necesita cuando menos un hidrógeno en determinado compuesto para que pueda tener actividad anestésica.

Anestésicos fluorados:	punto de ebullición	presión de vapor de agua
Fluorexeno	43.2	286

	punto de ebullición	presión de va por de agua
Isoflurano	48.5	250
Halotano	50.2	243
Enflurano	56.5	180
Metoxiflurano	104.65	25

Los compuestos totalmente fluorados carecen de efecto anestésico, en tanto que los yodados y bromados son inestables, y los del grupo metilo y etilo son adecuados y eficaces.

Fórmulas estructurales:



## HALOTANO

## PROPIEDADES FISICOQUIMICAS:

Aspecto	incolore y transparente
Olor	dulce agradable
Inflamabilidad	nula
Peso Molecular	197.39
Densidad del líquido	1.86 a 22 °C
Densidad del vapor	8.81
Capacidad térmica del líquido a 25 °C	0.42 cal/g
Presión de vapor	243 mmHg a 20 °C
Calor latente de vaporización	35.2 cal/g
Punto de ebullición	50.2 °C
Solubilidad en agua	0.345 g se disuelven en 100 ml a 23 °C
Solubilidad en sangre	1.160 g se disuelven en 100 ml a 37 °C
Coefficiente de distribución agua/gas (37 °C)	0.74
Sangre/gas	2.3
Proporción lípido/gas	224

Proporción lípido/agua      330

A temperatura ambiente el fármaco es bastante estable si se conserva en recipientes resistentes a la luz, de color ámbar y si se añade solución de timol al 0.01 %, sino se cumplen éstos requisitos el compuesto se descompone lentamente y se forman ácido clorhídrico y ácido bromhídrico, cloro libre, radicales de bromo y fosgeno; mezclado con -- oxígeno en cualquier proporción no es explosivo, el halota no líquido ataca el caucho, lo reblandece y lo hincha.

#### EMPLEO CLINICO:

Para su uso clínico se expende en forma líquida, es necesario vaporizarlo y es obligatorio emplear métodos adecuados y exactos de vaporización, no obstante puede administrarse con cualquier técnica de inhalación, como son: goteo abierto, por insuflación usando como medio de transporte mezcla de óxido nitroso más oxígeno, técnica sin reinhalación, semicerrada. El halotano es un potente anestésico, cuyas propiedades permiten una pérdida de la conciencia -- suave y bastante rápida que pasa a la anestesia con abolición de las respuestas a los estímulos dolorosos.

En la práctica, la rapidez y la comodidad y el carácter agradable de la administración IV de un inductor como el tiopental hacen que se le prefiera, luego se introduce el halotano para mantener la anestesia durante el procedimiento quirúrgico; teniendo en los neonatos la opción de prescindir de inductores.

Las circunstancias y los requerimientos de este último determinan si se permite al paciente respirar espontáneamente o si se le ventila en forma manual o mecánica.

Desde su introducción en 1956 el halotano adquirió popularidad en clínica, porque no es inflamable, permite -- cambiar con facilidad el plano anestésico, el despertar es rápido al dejar de administrarlo, y tiene una incidencia de efectos tóxicos relativamente baja, sin embargo, no -- tiene un amplio margen de seguridad, porque ocasiona con -- facilidad una depresión circulatoria acompañada de una caída de la TA. La concentración de anestésico necesaria en la mezcla de gas inspirada para inducir anestesia debe -- reducirse durante el mantenimiento para evitar el aumento progresivo de la profundidad anestésica y la disminución de la TA.

### BIOTRANSFORMACION Y METABOLISMO:

De un 12 a 15 % de la fracción no exhalada sufre biotransformación. En el hígado se lleva a cabo un proceso de metabolismo oxidativo y desbromación por acción de enzimas microsomáticas que necesitan NADPH y oxígeno molecular. La oxidasa de función mixta o citocromo p 450 y su sistema en el retículo endoplásmico del hepatocito es responsable de éste metabolismo. Los iones cloruro y bromuro se retiran del halotano pero sólo una pequeña cantidad de fluoruro.

La orina contiene compuestos orgánicos con flúor, --- principalmente ácido trifluoroacético.

### TOXICIDAD:

Actualmente no existen estudio concluyentes sobre la hepatotoxicidad del halotano; la incidencia de hepatitis por halotano se menciona en 1:10000 anestias y son mucho más los factores que acentúan la potencialidad tóxica de éste anestésico, principalmente el estado nutricional del paciente antes de la cirugía, las transfusiones, la presencia de hipoxia y de hipercapnia o de hipotensión durante la anestesia o después de ella. Las lesiones se asocian con una necrosis lobular central profunda, que conlleva a



una insuficiencia hepática severa y otros lo asocian con fiebre recurrente y disfunción hepática después del empleo repetido de anestésicos con halotano.

Aunque no se ha establecido todavía ninguna causa ni relación de efecto definida es importante considerar cada posibilidad de las mencionadas anteriormente, que la presencia de un cuadro sugestible de toxicidad o disfunción hepática postexposición al halotano. Los estudios de laboratorio in vitro en cultivo de células humanas de hígado han demostrado que las alteraciones de la morfología celular eran muy pequeñas o inexistentes a no ser que el tiempo de exposición fuera muy prolongado (2 días) y que la concentración del anestésico fuera la necesaria para producir una anestesia quirúrgica profunda; y citan algunos autores que aún así la vacuolización es reversible al suspender el halotano. Se ha sugerido otra posible causa de lesión hepática; los butenos, que son impurezas pequeñas del halotano que se han asociado con el uso de vaporizadores de cobre - sin embargo, no hay estudios concluyentes del aumento de éstas sustancias aún con el uso de otro tipo de vaporizadores.

Estas observaciones parecen indicar que el contenido de butenos del residuo de un vaporizador no alcanzan niveles tóxicos en condiciones clínica ordinarias, ni siquiera cuando se limpia regularmente el aparato.

#### EFFECTOS SECUNDARIOS:

Metabolismo corporal general: disminuye el consumo total de oxígeno a medida que aumenta la concentración, concentraciones de 0.2 a 1.5 % disminuye en promedio 27 a 59% todo ello es consecuencia de la disminución del consumo de oxígeno por el miocardio. En términos generales se observa disminución del consumo de oxígeno en órganos distintos y probablemente sea un fenómeno estereotipado para casi todos los anestésicos.

Sistema nervioso central: depresión uniforme descendente del SNC, los cambios en el diámetro pupilar son semejantes a los producidos por otros anestésicos y sirve de guía para valorar la profundidad anestésica; los reflejos laríngeos y faríngeos desaparecen en forma temprana y puede intubarse al paciente sin necesidad de relajantes musculares, sobretodo en niños.

Respiratorio: causa depresión progresiva del centro --

respiratorio, disminuye el volumen minuto y el volumen ventilatorio y por último aparece apnea progresiva; no hay secreciones bronquiales, hay broncodilatación de tal manera que el broncoespasmo es corregido.

Corazón: existe un desplazamiento descendente del marcapaso, lo que contribuye a la presentación de ritmo nodal la bradicardia es característica conforme aumenta la concentración. La depresión del nodo SA puede causar descargas ectópicas que ocurren durante la inducción rápida y de anestesia profunda. Durante la anestesia por halotano se observan dos tipos de arritmias:

1.-Desplazamiento descendente del marcapaso

- a) ritmo nodal
- b) bloqueo AV de primer grado

2.-Desplazamiento del marcapaso hacia focos ectópicos

- a) contracciones prematuras ectópicas
- b) ritmo ventricular

El gasto cardíaco disminuye en proporción a la mezcla inhalada, así como la frecuencia cardíaca, fuerza contráctil y resistencia periféricas lo que disminuye por consecuencia el volumen sanguíneo total en un 12 % sugiriendo una dismi-

nución del retorno venoso. A nivel de función miocárdica - existe un efecto inotrópico negativo sin compensación, ambos ventrículos producen menos trabajo sistólico, ello explicado por una acción directa del fármaco en la fibra miocárdica, además hay disminución de la presión aórtica y disminución de las catecolaminas cardíacas.

Bloqueo ganglionar: hay debilidad en la transmisión -- ganglionar y ello refuerza la actividad de los agentes bloqueadores ganglionares, el bloqueo de la función del ganglio ciliar por halotano suprime la secreción de saliva y moco.

Relajación: va de pequeña a moderada y puede ser satisfactoria para cirugía de abdomen superior y para ello es necesario la administración de relajantes musculares.

Reflejos: el reflejo patelar muestra depresión a cualquier concentración lo cual es causado por efecto depresor central y por parálisis autónoma central.

Renal: disminuye el índice de filtración glomerular en relación directa con la TA; hay disminución del flujo plasmático renal con la consecuente disminución de la excreción urinaria en un 60 %.

Utero: en útero grávido y no grávido hay una relajación de la musculatura en relación directa con la profundidad, concentraciones del 1 % pueden antagonizarse con oxitocina, sin embargo al 2 % existe relajación que no responde a oxitócicos. El halotano atraviesa fácilmente la barrera placentaria.

Gastrointestinal: se deprime el tono gastrointestinal motilidad del estómago, yeyuno y colon.

Endócrino: están disminuidas las respuestas hipofisarias y suprarrenal con inhibición de la hormona antidiurética; los niveles hemáticos de testosterona están disminuidos durante el trans, disminuyendo progresivamente en el postanestésico; está inhibida la secreción de insulina.

Hígado: los efectos hepatotóxicos se han asociado con la hipotensión concomitante; la retención moderada de bióxido de carbono o hipoxia mediana causarán cambios perjudiciales en la función hepática, con aumento notable de la retención de bromosulfaleína y de bilirrubinas en suero, se ha observado también aumento de las transaminasas en 12.5 % de pacientes anestesiados con halotano.

**INTERACCION CON OTRAS DROGAS:**

El halotano interactúa o potencializa el efecto de drogas como relajantes musculares, bloqueadores ganglionares, -agentes hipotensores, etc. Mención especial tienen las ami-nas simpáticas adrenalina y noradrenalina que entrañan riesgos como son la presencia de arritmias cardíacas. El halotano antagoniza los efectos de la digital; se ha observado a-demás que está deprimido el metabolismo de los barbitúricos.

## OXIDO NITROSO

HISTORIA: el óxido nitroso fue sintetizado por Priestley en 1776 y sólo 20 años después se comentaron sus propiedades anestésicas, desde 1800 se decía de la existencia del óxido nitroso y fue hasta 1844 que Horace Well hace la primera demostración de anestesia con óxido nitroso en el hospital general de Massachusetts. En 1846 Morton hace su primera demostración pública como anestésico para procesos quirúrgico-dentales.

En 1868 después de la trágica experiencia de Horace Wells, el óxido nitroso había caído en desuso y fue Edmund W. Andrews de USA quien reintrodujo el óxido nitroso a la anestesia quirúrgica junto con el oxígeno.

## CARACTERISTICAS FISICOQUIMICAS:

Fórmula	$N_2O$
Peso molecular	44.02
Densidad absoluta	0.8 g/ml
Densidad aire	1.53
Inflamabilidad	nula
Calor específico	0.20 cal/g

Calor latente de vaporización	98.6 cal/g
Presión de vapor a $-88.44^{\circ}\text{C}$	1 atmósfera
Punto de ebullición	$-88.44^{\circ}\text{C}$
Presión crítica	71.7 atm
Temperatura crítica	$36.5^{\circ}\text{C}$
Coeficiente solubilidad:	
Lípido/gas	1.4
Lípido/agua	32.2
Lípido/sangre	3.0
Sangre/gas	0.468
agua/gas	0.4335
Tejido/sangre	1.13

OBTENCIÓN: es preparado a partir de cristales de nitrato de amonio, por el siguiente proceso: se calientan los cristales a  $190^{\circ}\text{C}$  hasta fundirse y después a  $240^{\circ}\text{C}$  y con ello liberan  $\text{N}_2\text{O}$  en concentración del 95 %, sus principales impurezas son: nitrógeno que diluye el anestésico, óxido nítrico que se combina con la hemoglobina para producir hipoxia tipo anémico, bióxido de nitrógeno. El  $\text{N}_2\text{O}$  se almacena en cilindros de color azul, y se encuentra en forma líquida comprimida a  $800 \text{ p/in}^2$  a 50 atmósferas y a  $72^{\circ}\text{F}$ .



**EMPLEO CLINICO:** puede administrarse por los sistemas semicerrado y semiabierto o a presión positiva, puede administrarse por la técnica de gravedad debido a que es más denso que el aire. No es agente potente y la anestesia que se obtiene al administrarlo es de plano I de la etapa III. A la altura de la Cd. de México no es anestésico sino analgésico siempre complementado con un anestésico. Y se recomienda no usarlo sólo debido a la hipoxia que produce con sus consecuencias conocidas, la concentración máxima que se ha llegado a usar es de 80 % con un 20 % de oxígeno, se ha descrito su uso sólo en procedimientos quirúrgico-dentales con resultados desagradable. Se puede usar complementado con otros agentes como son: narcóticos, barbitúricos de corta o ultracorta acción, relajantes musculares, tranquilizantes neurolépticos con buenos resultados reportados.

**ABSORCION, DISTRIBUCION Y ELIMINACION:** para su absorción a través de los pulmones son necesarios dos fenómenos: concentración alveolar suficiente del anestésico y captación del agente por sangre y tejidos. 1) concentración alveolar suficiente del anestésico: para esto es necesario que se elimine el nitrógeno de los pulmones por lavado o dilución del

anestésico administrado y la sustitución concomitante por el anestésico, para establecer un gradiente en la presión parcial, esto ocurrirá en un período aproximado de 10 minutos administrando  $N_2O$ . Después la concentración pulmonar de nitrógeno es de 2 %. Esta concentración alveolar del anestésico se obtiene por ventilación. A medida que el paciente ventila los gases se mezclan y diluyen con el gas pulmonar sobretodo el nitrógeno, éste gas pulmonar es transferido al circuito anestésico y posteriormente eliminado. Por último se logra gradiente de concentración del gas del aparato -- respecto a la sangre capilar pulmonar que se conserva para la inducción de la anestesia con un equilibrio para su mantenimiento.

La rapidez de absorción del  $N_2O$  es la siguiente: al inicio se absorbe 1000 ml por min en el primer minuto, a los 5 minutos 500 a 700 ml por min, a los 10 minutos 350ml a los 30 minutos 200 ml y a los 100 minutos 100 ml. 2) captación del agente por sangre y tejidos: la absorción depende de su solubilidad en ella y de la ley de Henry (la solubilidad de un gas en un líquido a una temperatura dada es proporcional a la presión parcial del gas por arriba de la so-

lución ). La captación real es de 400 a 500 ml.

La distribución es en todos los tejidos de la economía y el índice de captación depende del riego sanguíneo - por unidad de tejido, período de exposición y solubilidad del agente; de tal manera que los tejidos con mayor riego sanguíneo (70 % del gasto cardíaco como son cerebro, riñón, etc.) absorberán una fracción mayor y los de menor índice - de riego arterial como músculo y grasa absorberán menos, - pero debido al gran volumen de tejido serán los que mayor - cantidad absorban y los que en última instancia se desaturan del anestésico.

El  $N_2O$  se elimina casi de manera completa por los pulmones de manera inversa a como se captó, y en cantidad menor por piel. Y se menciona también como vía de eliminación sudor, orina y gases intestinales. Existe una complicación - no tan frecuente, pero sí temida por el anestesiólogo y es la hipoxia por difusión, ello se debe a que en el momento - que empieza el paciente a respirar aire ambiente, poco volumen del nitrógeno se absorbe en la corriente sanguínea - en tanto que gran volumen del  $N_2O$  llega a los alveolos, ésta combinación cause dilución y desplazamiento del  $O_2$  alveo

lar, aunado a que casi siempre se presenta hipoventilación lo que contribuye a la hipoxia.

**TOXICIDAD:** se necesita una administración prolongada de  $N_2O$  en seres humanos y en ratas (de 3 a 4 días) para que aparezcan complicaciones tales como: granulocitopenia, trombocitopenia y depresión de la médula ósea, al interrumpir la administración comienza la remisión de la sintomatología a los 3 o 4 días. Para evitar los peligros de la hipoxia habrá que incluir en la mezcla inspirada 20 % de  $O_2$ . Las células de mamíferos en cultivo muestran bloqueo de la metafase, es reversible y produce sincronización de la división celular. Las cavidades que contienen aire pueden mostrar expansión inicialmente, por la entrada del  $N_2O$  efecto que se observa en los senos paranasales, oído medio e intestino obstruido, - ello se explica porque el  $N_2O$  tiene una rápida de difusión mayor que la del nitrógeno. En estudios de laboratorio se han demostrado que el  $N_2O$  tiene posible actividad bacteriostática, a presiones altas y al excluir por completo el  $O_2$ , se inhibe el crecimiento de las bacterias coliformes. La inhibición del consumo de  $O_2$  en varios homogenizados cerebrales es patente en ello participa el bloqueo de ciertos sis-

temas enzimáticos, como el transporte de hidrógeno, que entraña la participación del citocromo B y flavoproteínas.

#### EFFECTOS SECUNDARIOS:

Sistema nervioso central: hay depresión rápida y manifiesta de la función cortical, con alteración de todas las modalidades de la sensación, manifestada por hipoactividad de sentidos especiales por ejemplo agudeza auditiva, visual del gusto y del olfato, además de una menor respuesta de las sensaciones somáticas como tacto, temperatura y dolor; lo más notable es la analgesia; no hay inhibición de los reflejos, observándose que no hay cambios en los reflejos tendinosos profundos y otros reflejos tendinosos sencillos, a nivel de las fibras nerviosas produce bloqueo de la transmisión en las fibras A, probablemente porque el  $N_2O$  aumenta la permeabilidad de la membrana y permite pérdida de potasio, a nivel electroencefalográfico los cambios son mínimos y sólo hay disminución de amplitud y frecuencia de las ondas.

Cardiovascular: no se modifican frecuencia cardíaca, ritmo o gasto cardíaco, ni ocurren cambios importantes como en el electrocardiograma, solamente ocurren cambios en pre-

sencia de hipoxia, hipercapnia o secreción de adrenalina; - la adición de  $N_2O$  a la anestesia mínima por  $O_2$ , haloteno produce aumento de la presión arterial media y de aurícula derecha, de la resistencias vasculares generales y del volumen central de sangre; venodilatación cutánea que probablemente guarde relación con el efecto sedante, de manera semejante hay dilatación capilar y la piel está más caliente.

Respiratorio: no hay trastornos importantes en la respiración, aunque puede haber un aumento de la profundidad; no se modifica el tono broncomotor, se encuentra disminuida la sensibilidad de laringe y tráquea y la aparición de laringo espasmo es mínimo, no hay estimulación en la producción de secreciones.

Digestivo: no hay alteración de la motilidad gastrointestinal, aunque puede haber algo de distensión como resultado de deglución de aire o mezcla gaseosa; no se modifican las secreciones hepática ni pancreática, excepto en presencia de hipoxia o hipercapnia.

Genitourinario: no se han observado cambios en la función renal.

**JUSTIFICACION DEL ESTUDIO:**

En base a que el Instituto surte tres marcas comerciales del producto; se considerará necesario y relevante comparar los efectos de cada uno de ellos en nuestros pacientes y lograr con ello que se provea el mejor de acuerdo a resultados recabados por el estudio.

**DESCRIPCION DEL TRABAJO DE INVESTIGACION:**

**MATERIAL:** Se estudiaron 90 pacientes derechohabientes y no derechohabientes de ambos sexos en el Hospital Regional Gral. Ignacio Zaragoza, sin antecedentes patológicos de importancia, programados para cirugía electiva ASA I A y IIB con peso entre 50 y 75 kg, con edades comprendidas entre 18 y 45 años todos ellos manejados con anestesia general inhalatoria, (halotano, oxígeno y óxido nitroso).

**METODO:** Los 90 pacientes fueron escogidos y divididos al azar en 3 grupos, cada uno de ellos con 30 pacientes; en el primer grupo se manejó halotano del laboratorio Andréau Bigaux, el segundo grupo halotano del laboratorio Hoechts, y el tercero del laboratorio Ici Farma.

Todos los pacientes fueron premedicados con atropina 20 microgramos por kg y diazepam 100 microgramos por kg una ho-

ra antes de llegar a sala. Se tomaron signos vitales al llegar a sala, la inducción se realizó con tiopental a razón de 5 a 7 mg/kg, la intubación se realizó con succinilcolina 1 mg/kg o con pancuronio 80 a 100 microgramos por kg, el mantenimiento de la anestesia fue con halotano, oxígeno, N<sub>2</sub>O al 50% más relajante muscular no despolarizante cuando fue necesario.

Se monitorizaron a los pacientes PC, TA, ERG con un monitor Becton Dickinson de 3 electrodos, estetoscopio y baumanómetro, y se anotó el tiempo de inducción anestésica. Estos datos fueron recolectados en las hojas de conducción anestésica. Todos los pacientes tuvieron control manual de la ventilación. En el postoperatorio se valoró la recuperación anestésica por el método de Aldrete.



### Recuperación Anestésica

Enfermo \_\_\_\_\_ Sexo \_\_\_\_\_ Edad \_\_\_\_\_ Fecha \_\_\_\_\_  
 Reg. \_\_\_\_\_ Cama \_\_\_\_\_ Serv. \_\_\_\_\_ Hoja No. \_\_\_\_\_ Anest. No. \_\_\_\_\_  
 Anestésid Dr. \_\_\_\_\_ Operó Dr. \_\_\_\_\_  
 Operación \_\_\_\_\_ Duración \_\_\_\_\_ Riesgo Quirúrgico \_\_\_\_\_  
 Tipo sang. \_\_\_\_\_ Recibió \_\_\_\_\_

Hora:

Fluidos											
Clave:											
PAS - V	200										
PAD - A	180										
Pulso ●	160										
Resp. ○	140										
Sangre t	120										
Plasm. } t	110										
Expans. } t	100										
Hidrol. t	80										
	60										
	40										
	20										
	0										

Observaciones

②

①

① Edo. Psíquico	Hemorragia
Pulso	Resp.
Cianosis	R. R.
Secresiones	Edo. pupila
Reflejos	Movimientos
Sudoración	Temp.
Vómitos	Dolor
Urticaria	

INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS TRABAJADORES DEL ESTADO  
 SUBDIRECCION MEDICA



Prescripciones:					
1- Posición					
2- Control del Dolor					
3- Flúidos (clase, vía, volumen y velocidad)		ALDRETE			
		al salir 10 20 30			
		Actividad			
4.		muscular			
5.		coloración			
6.		circulación			
7.		respiración			
8.		conciencia			
9.					
10.					
Dr. _____			Dr. _____		

Control de Flúidos							
	Pérdida		Total	Total	Reposición		Sangre
Sangre	+	+			+	+	
Vómito	+	+			+	+	
Sudor	+	+			+	+	
Orina	+	+			+	+	
Drenaje	+	+			+	+	
Otros	+	+			+	+	
	Total				Total		

Enfermo _____		CONDUCCION ANESTESICA		Fecha _____	
Reg. _____		Cama _____	Serv. _____	Hoye No _____	
Anestesiologo: _____		Equipo Quirurgico _____		Anest. No _____	
Dr. _____ (VII)		Cir. Dr. _____		(VIII) Notas: ① Preop inmediato	
Hora: _____		Jer. Ayud. _____			
AGENTES					
Rel. Musc.					mg cc cc cc cc
Fluidos					Transoperatorio  Consumo ml = Marca Emision " "
Prof. Anest.					
	Anestesia				
	Anest. Superf.				
	An Profunda				
CLAVE:	200				
Anest.	180				
Oper.	160				
Fin Op	140				
PAS	120				
PAD	100				
Pulso	80				
Resp.	60				
Sang.	40				
Plasm.	20				
Esp.	0				
Hidrol.					
Asist. Resp. A. R.					
Cont. Resp. C. R.					
Cont. Mec. C. M.					
	0				
	①				

A) Tec. Anest. \_\_\_\_\_

Inducción \_\_\_\_\_

Intub. \_\_\_\_\_

Mantenimiento \_\_\_\_\_

(XI) COMPLICACIONES ANESTESICAS \_\_\_\_\_

(IX)

B) Recuperación \_\_\_\_\_

Reflejos \_\_\_\_\_

Conciencia \_\_\_\_\_ Resp \_\_\_\_\_

Drigen. \_\_\_\_\_

P. A. \_\_\_\_\_ P. \_\_\_\_\_ T. \_\_\_\_\_

Secresiones \_\_\_\_\_

C) Pérdida - LIQUIDOS - Reposición

Sangre \_\_\_\_\_

Sudor \_\_\_\_\_

Vómito \_\_\_\_\_

TOTAL \_\_\_\_\_

CONTROL \_\_\_\_\_

Op. Realizado \_\_\_\_\_

Diag. Oper. \_\_\_\_\_

(I) Ord. Post Anestésicas:

1- Fluidos \_\_\_\_\_

2- Drogeno   H  

3 Analgésicos \_\_\_\_\_

4 Vasopresores \_\_\_\_\_

5 Otros \_\_\_\_\_

Anest. Núm.: \_\_\_\_\_

## ESTUDIO PREANESTÉSICO DEL CASO

Fecha: \_\_\_\_\_

(I)  
 A) Ficha de Identificación  
 Nombre \_\_\_\_\_  
 Reg. \_\_\_\_\_ Cama \_\_\_\_\_ Serv. \_\_\_\_\_  
 Edad \_\_\_\_\_ Sexo \_\_\_\_\_  
 Talla \_\_\_\_\_ Peso \_\_\_\_\_ C. P. \_\_\_\_\_  
 B) Constantes.  
 P, A \_\_\_\_\_ Pulso \_\_\_\_\_ Temp. \_\_\_\_\_  
 Resp. \_\_\_\_\_ Grupo Sang. \_\_\_\_\_  
 C) Fr. Lab. Preop. y Esp.

D) Otras alteraciones

Hora última ingesta

Alcoh. \_\_\_\_\_ Tab. \_\_\_\_\_ D. A. \_\_\_\_\_

Diagnóstico Integral Preop.: (IV)

Terap. Empleada

Operación solicitada

Posición

Prep. \_\_\_\_\_ Urgente A. \_\_\_\_\_ Urgente B. \_\_\_\_\_

Se requiere además

Cirujano \_\_\_\_\_

(II)  
Antecedentes Pat. y Fisiopat.

Alérgicos

Dientes

Fonación

Art. y Musc. Cerv. Fec.

Anest. Quirúrgicos

Juicio de Operabilidad

Edad			
Yec. Quir.			
Ab. Resp.			
Renal			
Vasc. Perit.			
Lapso Preop.			
Otros			
Cardio			
Vascular	1/	1/	1/

Consideraciones Anestesiológicas

(III)  
Valoración de la Función Ventilatoria

Permeabilidad Vías Aéreas

Dr. \_\_\_\_\_

Valoración Cardio-Vascular

Dr. \_\_\_\_\_

(VI)  
Técnica Anestésica Propuesta:

Agentes

Cálculo de Volumen Sanguíneo

Órdenes Preanestésicas

## RESULTADOS:

De los grupos estudiados, el primer grupo formado de 30 pacientes manejó la marca Andreau Bigaux, fueron 22 femeninos y 8 del sexo masculino; las edades comprendidas entre 44 y 18 años con un promedio de  $32.69 \pm 9.09$ ; el peso fue de 63 kg como máximo y 50 como mínimo, con un promedio de  $53.65 \pm 16.94$ ; el tiempo de inducción fue de  $19.23 \pm 6.40$  minutos, en dos pacientes (6.66 %) el tiempo de inducción se prolongó por 30 minutos, cosa que llamó la atención y que se relacionó con el peso corporal ya que fueron los pacientes de mayor peso; el consumo en ml en todo el tiempo anestésico fue de  $19.23 \pm 11.02$  y cada 30 minutos fue de  $6.54 \pm 2.25$  ml. El tiempo de exposición fue de  $95 \pm 45.8$  minutos; el tiempo quirúrgico fue de  $74.69 \pm 41.97$  minutos; la TA osciló entre 135/97 y 88/60 con un promedio de  $108.3/75.5 \pm 14.82/8.81$ ; la frecuencia cardíaca fue de  $93.7 \pm 10.9$ . El tiempo de recuperación anestésica fue de  $24.23 \pm 7.5$  minutos; 4 pacientes (13.3 %) mostraron una emersión tumultuosa.

El segundo grupo fue utilizada la marca Hoechst con un total de 18 pacientes del sexo femenino y 12 del sexo

masculino; la edad promedio fue de  $39.35 \pm 11.85$ ; el peso corporal fue de  $65.17 \pm 7.22$  kg; con un tiempo de inducción de  $16.42 \pm 5.69$  minutos. El consumo en mililitros fue de  $27.42 \pm 14.45$ ; y cada 30 minutos fue de  $7.74 \pm 1.99$  ml; el tiempo de exposición anestésica fue de  $113.21 \pm 58.19$  minutos; con un tiempo quirúrgico de  $92.85 \pm 54.99$  minutos. La TA osciló entre 140/90 como máxima y 93/64 como mínima con un promedio de  $100.1/76.7 \pm 39/12.4$ ; la FC fue de  $80 \pm 12.8$  por minuto; el tiempo de recuperación en éste grupo fue de  $22.14 \pm 8.017$  minutos; llamando la atención que un paciente (3.33 %) tardó 40 minutos en alcanzar el 10 del Aldrete y sólo 2 pacientes (6.66 %) mostraron emersión tumultuosa.

Al tercer grupo de pacientes se le administró la marca ICI Farma; en el cual hubo 17 del sexo femenino y 13 del sexo masculino; la edad promedio fue de  $34.2 \pm 13.5$  años, el peso corporal máximo fue de 75 kg y mínimo 53 kg con un promedio de  $65.6 \pm 7.53$  kg. El tiempo de inducción fue de  $9 \pm 2.23$  minutos; el consumo en mililitros tuvo como promedio  $18.6 \pm 17.78$ ; y cada 30 minutos de  $8.79 \pm 4.93$  ml. El tiempo de exposición anestésica en éste grupo de pacientes es de  $70 \pm 53.73$  minutos; con un tiempo quirúrgico de  $50 \pm$

50  $\pm$  56.56 minutos; la TA en promedio fue de 102/64  $\pm$  ----  
8.36/5.47, mientras que la FC osciló entre 90 como máximo  
y 70 como mínimo, con un promedio de 77  $\pm$  8.36. El tiempo  
de recuperación fue de 22  $\pm$  4.47 minutos y sólo un pacien-  
te (3.33 %) presentó emersión tumultuosa.

CUADRO #1 Comparación entre el tiempo de recuperación, duración de la operación y tiempo de exposición.

MARCA COMERCIAL		TIEMPO DE RECUPERACION	TIEMPO DE EXPOSICION	DURACION DE LA OPERACION
Andreau Bigaux	$\bar{X}$	24.23	95.0	74.69
	$\nabla$	7.5	44.8	41.97
Hoechst	$\bar{X}$	22.14	113.21	92.85
	$\nabla$	8.01	58.19	54.99
ICI Farma	$\bar{X}$	22.0	70.0	50.0
	$\nabla$	4.47	53.73	56.56

CUADRO #2 Comparación entre el tiempo de inducción, consumo total en ml y consumo cada 30 minutos.

MARCA COMERCIAL		TIEMPO DE INDUCCION	CONSUMO TOTAL EN ML	CONSUMO CADA 30 MIN.
Andreau Bigaux	$\bar{X}$	19.23	19.23	6.54
	$\nabla$	6.40	11.02	2.25
Hoechst	$\bar{X}$	16.42	27.42	7.74
	$\nabla$	5.69	14.45	1.19
ICI Farma	$\bar{X}$	9.0	18.6	8.79
	$\nabla$	2.23	17.78	4.93



CUADRO #3 Comparación entre la edad y peso de los pacientes.

MARCA COMERCIAL		EDAD	PESO
Andreas Bigaux	$\bar{X}$	32.69	53.69
	$V$	9.09	16.93
Hoechst	$\bar{X}$	39.35	65.17
	$V$	11.85	7.22
ICI Farma	$\bar{X}$	34.2	65.6
	$V$	13.5	7.53

CUADRO #4 Comparación entre la TA y FC.

MARCA COMERCIAL		TA	FC
Andreas Bigaux	$\bar{X}$	108.3/75.5	93.7
	$V$	14.82/8.81	10.9
Hoechst	$\bar{X}$	100.1/76.7	80.0
	$V$	39/12.4	12.8
ICI Farma	$\bar{X}$	102/64	77.0
	$V$	8.36/5.47	8.36

$\bar{X}$ : promedio

$V$ : varianza

**CONCLUSIONES:**

1.- La anestesia general inhalatoria con halotano y  $N_2O$  proporcionada a los pacientes del estudio, mostró que en el grupo que se manejó la marca ICI FARMA tuvieron un tiempo de inducción anestésica de  $9.2 \pm 2.23$  lo cual fue muy significativo comparado con los otros grupos ( $P < 0.01$ ).

2.- El consumo en ml total y cada 30 minutos fue comparado con el tiempo de exposición a los agentes, y el peso corporal promedio del grupo, encontrando que tuvieron menor consumo los del grupo Andreau Bigaux, siendo para ellos un consumo promedio de  $19.23 \pm 6.40$ , con un consumo cada 30 minutos de  $6.54 \pm 2.23$ , no repercutiendo ello en el costo comparado con los demás grupos.

3.- En cuanto a la estabilidad cardiovascular durante el transanestésico nos encontramos nuevamente con signos relativamente estables para el grupo ICI FARMA con una TA promedio de  $102/64 \pm 8.36/5.47$ , una frecuencia cardíaca de  $77 \pm 8.36$ , lo cual es significativo ( $P < 0.01$ ).

4.- Para el tiempo de recuperación anestésica valorado por el método de Aldrete, encontramos para el grupo ICI FARMA un tiempo promedio de  $22 \pm 4.47$  minutos, lo cual es muy significativo ( $P < 0.01$ ); con solamente un paciente -- (3.3 %) que mostró emersión tumultuosa que cedió a los 10 minutos en sala de recuperación.

Por lo anterior se concluye que los resultados obtenidos en éste estudio, favorecieron al grupo ICI FARMA, por el tiempo de inducción, estabilidad cardiovascular y recuperación estadísticamente significativos. No así en el costo del producto de acuerdo al consumo en ml en el total -- del tiempo de exposición, el cual no fue significativo.

## RESUMEN:

Se estudiaron 90 pacientes adultos de ambos sexos; -- ASA I, II, A y B, sin antecedentes patológicos de importancia; divididos en tres grupos de 30 pacientes cada grupo.-- Los cuales se les manejó con anestesia general inhalatoria con halotano y  $N_2O$ .

El primer grupo se le manejó con la marca Andreau Bigaux, el segundo grupo manejó Hoechst y el tercer grupo -- la marca ICI FARMA; a todos los pacientes se les monitorizó signos vitales, EKG, y todos tuvieron un control manual de la respiración.

Los parámetros que se tomaron en cuenta fueron: tiempo de inducción, consumo total en ml y cada 30 minutos,--- tiempo de exposición, tiempo de recuperación anestésica y -- costo en ml de acuerdo al consumo promedio de cada grupo.

En cuanto a los resultados obtenidos, concluimos que la marca ICI FARMA fue la que menor tiempo de inducción tuvo, encontrando una buena estabilidad cardiovascular durante el transanestésico y un menor tiempo de recuperación, no encontrando diferencia significativa en los costos del producto.

**ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

## BIBLIOGRAFIA:

- 1.- Saraka A.  
Epidural meperidine for control of autonomic hiperreflexia in paraplegia parturient.  
Anesth 85 may;62:688-90
- 2.- Barghman V.  
Comparative cardiovascular effects of acute alcohol administration with either halothane or isoflurane anaesthesia.  
Anesth 85 sep;63 (2):224-8
- 3.- Shenia R.; Koushanpour Z.; Shanks C.; McCarthy W.  
Blockade of contralateral carotid sinus enhances ipsilateral nerve action potentials under halothane anaesthesia.  
Br J Anaesth 1987 apr;59 (4):489-97
- 4.- Bittl J.; Balschi J.; Ingwall J.  
Effects of norepinephrine infusion on myocardial high energy phosphate and turnover in the living rat.  
J. Clin Invest 1987 jun; 79 (6):1852-9
- 5.- Bollen B.; Tinker J.; Hermsmeyer K.  
Halothane relaxes previously constricted isolated porcine coronary artery more than isoflurane.  
Anesth 1987 jun; 66 (6):748-52
- 6.- Brown B.  
Anestesia y el paciente con enfermedad hepática.  
Editorial El Manual Moderno; 1983; 1a. edición.
- 7.- Collins V.  
Anestesiología  
Editorial Interamericana; 1983, 2da. edición. PP 931-46
- 8.- Coppock R.; Swanson S.; Gelberg H.; Koritz G.  
Pharmacokinetics of diacetoxyscirpenol in cattle and swine; effects of halothane.  
Am J Vet Res 1987 apr; 48 (4):691-5

- 9.- Cousins M.; Gourley G.; Knights K.; Hall P.  
A randomized prospective controlled study of the metabolism and hepatotoxicity of halothane in humans.  
*Anesth Analg* 1987 apr;66 (4):299-308
- 10.- Charles S.  
The effect of halothane on drug disposition; contribution of changes in intrinsic drug metabolizing capacity and hepatic blood flow.  
*Anesth* 85 jul;64:70-5
- 11.- Churchill  
*Anestesiología*  
Editorial Salvat. 1986.
- 12.- Francois G.  
*Anestesiología*  
Ed:Masson 1984. 1a. edición.
- 13.- Glisson S.  
Neuroendocrine and sympathoadrenal response to anesthetics and related drugs.  
*Neurotoxicology* 1987 Spring;8 (1):141-53
- 14.- Goodman  
Bases farmacológicas de la terapéutica  
Editorial Panamericana, 7a. edición, 1987.
- 15.- Hattori Y.; Azuma M.; Gotoh Y.; Kanno M.  
Negative inotropic effects of halothane, enflurane, and isoflurane in papillary muscles from diabetic rats  
*Anesth Analg* 1987 jan;66 (1):23-8
- 16.- Mensley F.  
The effects of halothane nitrous oxide/oxygen mask induction on arterial hemoglobin saturation cyanotic -- heart disease.  
*Anesth* 85 sep;63:24-9

- 17.- Kashimoto S.; Tsuji Y.; Kumasawa T.  
Effects of halothane and enflurane on myocardial metabolism during postischemic reperfusion in the rat.  
*Acta Anesth Scand* 1987 jan; 31 (1):44-7
- 18.- Komai H.; Rusy B.  
Negative inotropic effects of isoflurane and halothane in rabbit papillary muscles.  
*Anesth Analg* 1987 jan; 66 (1):29-33
- 19.- Matsumoto N.; Rorie D.; Van Dyke R.  
Hepatic oxygen supply and consumption in rats exposed to thiopental, halothane, enflurane and isoflurane in the presence of hypoxia.  
*Anesth* 1987 mar; 66 (3):337-43
- 20.- Neuberger J.; Kenna J.; Williams R.  
Halothane hepatitis: attempt to develop an animal model.  
*Int J Immunopharmacol* 1987; 9 (2):123-31
- 21.- Nurali S.  
Effects of halothane on coronary lateral circulation.  
*Anesth* 85 may; 62:588-96
- 22.- Lind R.; Gandolfi A.; Brown E.; Hall F.  
Halothane hepatotoxicity in guinea pigs.  
*Anesth Analg* 1987 Mar; 66 (3):222-8
- 23.- Orkin P.  
Complicaciones en Anestesiología.  
Editorial Salvat. 1986
- 24.- Prys C.; Roberts C.  
Farmacocinética de los anestésicos  
Editorial El Manual Moderno; 1984, 1a. edición.
- 25.- Rice S.; Maze M.; Smith C.; Kosek J.; Mazze R.  
Halothane hepatotoxicity in Fischer 344 rats pretreated with isoniazid.  
*Toxicol Appl Pharmacol* 1987 mar 15; 87 (3):411-9

- 26.- Roberts S.; Gilbert M.; Tinker J.  
Isoflurane has a greater margin of safety than halothane in swine with and without major surgery or critical coronary stenosis.  
Anesth Analg 1987 jun;66 (6):485-91
- 27.- Servin F.  
Biotransformation of halothane and enflurane in patients with hiperthyroidism.  
Anesth 86 mar;64:387-97
- 28.- Snow J.  
Manual de anestesia  
Editorial Salvat; 1985, 1a. edición;69-72
- 29.- Thomas J.  
Halothane anesthesia attenuants cardiopulmonary baroreflex control of peripheral resistance in humans.  
Anesth 85 dec;63:668-74
- 30.- Weiskopf R.  
Cardiovascular action of nitrous oxide or halothane - in hypovolemia swine.  
Anesthe 85 nov;63:1982-99