

202  
36  
Leje.  
MEXICO 1993  
SILICEO



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

INSTITUTO NACIONAL DE  
NEUROLOGIA Y NEUROCIROGIA

CAPTACION DE ANESTESICOS VOLATILES  
ISOFLUORANO, HALOTANO EN PACIENTES  
JOVENES Y ANCIANOS

Tesis de Postgrado

DRA. MARIBEL JIMENEZ GUILLEN

DR. ENRIQUE OTERO SILICEO



SUBDIRECCION DE ENSEÑANZA :

DR. ENRIQUE OTERO SILICEO

TUTORES: DR. JOSÉ JARAMILLO MAGAÑA

DRA. TERESA CORONA VAZQUEZ

DIRECCION GENERAL DE  
ENSEÑANZA

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



MEXICO, D. F.

FEBRERO 1994



## **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 está 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.

## AGRADECIMIENTO

AGRADECIMIENTO ESPECIAL AL INSTITUTO NACIONAL DE  
CANCEROLOGIA Y PARA EL GRUPO DE ANESTESIOLOGOS DE ESA  
INSTITUCION, QUIENES FACILITARON Y AYUDARON A LA REALIZACION  
DE ESTE PROTOCOLO DE TESIS.

### DOCTORES:

RICARDO PLANCARTER

EMILIO MILLE

FERNANDO CHAVEZ

RAQUEL NAJERA

MANUEL CARMONA

PIERE CLEMENCEU

## INTRODUCCION

La tasa de captación de los agentes anestésicos volátiles es de interés considerable y contribuciones importantes han sido hechas por Mapleson (1963), Eger (1974), Lowe y Ernst (1981) sin embargo, mucho de este trabajo ha sido de naturaleza teórica (10) Estos estudios sugieren que la edad afecta la farmacocinética de los anestésicos volátiles (1); tales cambios en la cinética son interesantes ya que los pacientes de edad avanzada comprenden un gran segmento de la población quirúrgica. Ellos están sujetos a gran incidencia de enfermedades y baja reserva de la función orgánica vital y pueden ser más susceptibles a los efectos cardiovasculares y cerebrales de los anestésicos volátiles.

El peso corporal total y la masa corporal magra disminuye con la edad, así como el porcentaje de grasa corporal y la solubilidad de los anestésicos en los tejidos se incrementan (3); estos factores parecerían incrementar el volumen aparente de distribución (2) en el anciano, especialmente para los anestésicos solubles en grasas. Además la función hepática disminuida junto con un intercambio gaseoso disminuido (secundario a una tasa metabólica menor) puede disminuir la depuración anestésica con la edad (2) (3). Finalmente un gasto cardíaco disminuido en el anciano, disminuye la perfusión tisular, incrementa las constantes de tiempo en los tejidos, y puede estar asociado a una distribución regional alterada de los anestésicos; de ahí se deriva la importancia de poder predecir la tasa de captación de los agentes volátiles, en este sector de la población

## ANTECEDENTES

El pionero de los agentes anestésicos volátiles fue el Dietiletil-eter cuya introducción en la práctica médica fue hecha por William T. G. Morton en E.E.U.U. en 1846, con el transcurso del tiempo múltiples anestésicos volátiles han sido usados y desechados por una variedad de razones por ejemplo; necrosis hepática post-operatoria, muerte súbita (Cloroformo), mezclas explosivas con oxígeno (diethyl-eter, etil cloruro, divinileter) e insuficiencia renal post-operatoria (Metoxifluorano).

La introducción del halotano en (1956) encabezó una nueva era de potentes agentes anestésicos no flamables, la seguridad y fácil administración de halotano lo hizo ser la piedra clave de la práctica anestésica por más de 25 años, aunque la anestesia por Halotano tiene una baja mortalidad, está lejos de ser un agente anestésico ideal (4) (5). Complicaciones secundarias a éste, tales como hepatotoxicidad post-operatoria fulminante (11), han aparecido en la literatura ocasionando la búsqueda de agentes alternativos hasta el momento actual. En vista de esto, dos éteres isoméricos (el fluorano e isofluorano) fueron sintetizados como alternativas al halotano, aunque el enflurano ha sido usado desde 1970, dificultades con la purificación de isofluorano y una sospecha de los posibles efectos carcinogénicos han retrasado su introducción hasta hace poco (6), la solubilidad, captación, distribución y excreción son las características más importantes de un anestésico, éstas características influyen en la velocidad de inducción y recuperación, así como sobre los estados fisiológicos y patológicos, tales como el choque o anomalías en la ventilación / perfusión, determinan la profundidad de la anestesia, la potencia y también el grado de metabolismo del anestésico (12).

La farmacocinética de estos agentes ha sido estudiado por diversos investigadores, determinando el coeficiente de partición sangre / gas de Isoflurano (1.4) es menor que el de otros potentes anestésicos inhalados, Halotano (2.3), Enflurano (1.8), solamente el Oxido Nitroso tiene menor solubilidad.

La baja solubilidad del Isoflurano permite que su concentración alveolar, se eleve más rápidamente hacia su concentración inspirada. La velocidad con la cual alcanza concentraciones inspiradas sugiere que la inducción debe ser más rápida que con agentes más solubles como el Halotano. Respecto a la edad, se ha descrito que modifica la farmacocinética de los anestésicos volátiles; la captación del halotano es conocido ser más rápida en niños que en adultos, así como los del enflurano y metoxiflurano. En 1985 Calloghert y colaboradores, realizaron un estudio en niños de diferentes edades en los que midieron las tasas de captación del halotano, isoflurano y enflurano y metoxiflurano, encontrando que la tasa de captación del halotano, enflurano y metoxiflurano son más rápidas en niños más pequeños que en niños de mayor edad; pero la edad no presenta aparentes efectos sobre la captación del isoflurano la cual fue uniformemente rápida en todos los niños estudiados.(8)

En 1990 Dwyer R y colaboradores compararon las concentraciones del halotano e isofluorano durante la inducción de la anestesia en pacientes jóvenes y viejos, el incremento de los dos agentes en las concentraciones al final de la espiración fueron comparados durante la inducción de la anestesia, habiendo encontrado que las concentraciones de isofluorano fueron mayores que las de halotano en ambos grupos de pacientes, confirmando que el equilibrio de las concentraciones al final de la espiración con las concentraciones inspiradas ocurren más rápidamente con isofluorano que con halotano en ambos grupos de edad, la relación FE / FI (Fracción, Espirada/Fracción Inspirada) fue significativamente menor en pacientes viejos que en jóvenes después de 15 minutos de la administración de isofluorano; sugiriendo la baja inducción de la anestesia en los viejos, si concentraciones equipotentes de isofluorano son usadas. Dwyer encontró similar relación de FE / FI para halotano en ambos grupos de edad de pacientes viejos y pacientes jóvenes durante la inducción de la anestesia.(9)

Barbara W Brandon en 1983 determinó la diferencia en la captación de halotano en niños y adultos, y propuso un modelo matemático para determinar la captación y distribución de halotano, el modelo contiene parámetros fisiológicos y anatómicos, dependientes de la edad, (tales como ventilación alveolar, capacidad residual funcional, gasto cardíaco, volumen cerebral), encontrando que la captación alveolar de halotano es más rápida en niños que en adultos y que la predicción del modelo matemático multicompartamental que diseñó fue similar a los resultados de la captación de halotano en niños y en adultos (7).

Otros métodos han sido utilizados para determinar la captación anestésica mediante mediciones directas durante la anestesia clínica.

O'Callaghan D, en 1983 determinó la captación de isoflurano usando un sistema respiratorio con un circuito totalmente cerrado dentro de lo cual el líquido (isoflurano) fue inyectado, un procedimiento el cual facilita las mediciones exactas, (10), este mismo método ha sido utilizado por G Lockwood, en 1993, quien ha agregado a este método un sistema de control con computadora de disminución biexponencial (11).



## MATERIAL Y METODOS

Se incluyeron en este estudio 40 pacientes asa I y II, con fechas de captación de pacientes Noviembre y Diciembre de 1993, en el Instituto Nacional de Cancerología. Se dividieron en dos grupos de acuerdo a la edad de los pacientes, jóvenes (18 a 35) y pacientes ancianos de (60 a 85 años); éstos subgrupos se subdividieron en 4 subgrupos de 10 pacientes cada uno, y se administró de manera aleatoria determinado agente; a los pacientes se les informó acerca del estudio y se les solicitó autorización, los pacientes fueron premeditados con diazepam 7 mg VO, y en algunos casos (6) clonacepam 1 mg. por encontrarse utilizando dicho medicamento rutinariamente. La inducción fue con Tiopental de 5 a 3 mgs. Kg, y fentanil 5 mgs / kgs, la relajación se mantuvo con pancuronio 100 mcg / kgs y Atracurio en los casos de procedimientos cortos. Los pacientes se ventilaron con circuitos semicerrados manteniéndose en concentración de Co2 teleexpiratoria de 25 a 35 mm Hg el mantenimiento durante los primeros 30 minutos se realizó unicamente con los agentes halogenados (isofluorano halotano) a concentraciones 1% y .8% respectivamente, durante los primeros 20 y 30 minutos no se realizó estímulo

quirúrgico, durante este período se midieron las concentraciones FI y FE y se determinó la relación FE / FI como índice de captación, mediante un monitor Datex Normac, Analizador de vapor Infrarrojo, el monitoreo de todos los pacientes se realizó con T/A, FC, EKG, continuo, Oxímetro de pulso, capnógrafo; y MAC.

**Los criterios de inclusión:**

- 1.- Pacientes adultos jóvenes y adultos ancianos.
- 2.- Pacientes sometidos a cirugía electiva.

**Criterios de exclusión.**

- 1.- Pacientes obesos con sobrepeso Mayor del 20%
- 2.- Pacientes con patología pulmonar obstructiva o restrictiva
- 3.- Pacientes que se niegan a participar

Para la recolección de datos se utilizó una hoja de registro la que contenía datos sobre el paciente así como Nombre, Edad, Peso, No. de Cama, No. de Expediente, Diagnóstico, Procedimiento, Premedicación, Agentes Administrados durante la Inducción, Agente Utilizado, Sistema Respiratorio, y Volumen Corriente, así como un registro de mediciones continuas de FI y FE y MAC, Co2 Expirado y relación de FE / FI.

Se realizó estadística paramétrica para valorar promedios, desviaciones standard y varianza mediante la de "Student".

## RESULTADOS

El promedio de FE / FI incrementò a través del estudio en los cuatro grupos de pacientes.

El promedio FE / FI fuè significativamente mayor para Isoflurano que para Halotano durante el estudio en ambos grupos de pacientes jóvenes y ancianos (Gráfica No. 1) y (Gráfica No. 2), comprobando que el equilibrio de la fracción espirada con la concentración inspirada ocurre más rápidamente con Isoflurano que con Halotano en ambos grupos de edad, encontrando un P mayor de 0.05 estadísticamente no significativa.

Si a concentraciones equipotentes son usados los dos agentes, la inducción de la anestesia debe ocurrir más rápidamente con Isoflurano que con Halotano.

Las diferencias fisiológicas en el paciente anciano, marcan cambios en la captación de anestésicos volátiles durante la inducción de la anestesia.

La comparación de FE / FI en jóvenes y ancianos que recibieron Isoflurano, mostró un más rápido incremento inicial en el grupo de ancianos, quienes tuvieron un significativo incremento en la relación FE / FI en los primeros 5 minutos de la administración de Isoflurano, presentando después de este periodo un incremento más lento; después del minuto 20 la relación FE / FI parecieron en ambos grupos (no presentando diferencia significativa). (Gráfica No. 3).

La comparación de FE / FI en jóvenes y ancianos que recibieron Halotano ocasionó un incremento paralelo en el grupo de pacientes jóvenes en la relación FE / FI la cual se mantuvo durante todo el estudio, siendo mayor en pacientes jóvenes (Gráfica No. 4).

Se realizó prueba paramétrica con "T" de "Student" valorando ambas poblaciones (jóvenes y ancianos) cada minuto siendo la P mayor de 0.05, se valoró por promedios totales en minutos, siendo la  $P > 0.05$

Se observó que aunque no hay diferencia significativa estadísticamente, sí hay diferencia en los promedios, sin embargo las varianzas y las desviaciones standard no difieren, siendo que los valores tienen una distribución normal.

### CAPTACION DE HALOTANO EN PACIENTES ANCIANOS (GRUPO I A)

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
.5'	1'	2'	3'	4'	5'	6'	8'	10'	12'	15'	20'	25'	30'
.25	.56	.37	.54	.61	.47	.47	.64	.50	.47	.44	.53	.44	.47
.28	.28	.36	.42	.43	.45	.44	.47	.42	.45	.52	.52	.47	.47
.31	.32	.33	.42	.43	.32	.39	.46	.38	.43	.50	.56	.62	.52
.25	.28	.28	.28	.19	.29	.32	.32	.36	.48	.44	.41	.44	.44
.22	.37	.43	.45	.36	.44	.42	.47	.42	.46	.50	.47	.56	.57
.25	.28	.28	.28	.19	.29	.32	.32	.36	.48	.44	.41	.44	.44
.25	.56	.37	.59	.61	.47	.47	.64	.50	.47	.44	.53	.44	.47
.28	.28	.36	.42	.43	.45	.44	.47	.42	.45	.52	52.00	.47	.47
.22	.37	.43	.45	.36	.44	.42	.47	.42	.46	.50	.47	.56	.57
.31	.32	.33	.42	.43	.32	.39	.46	.38	.43	.50	.56	.52	.52
<b>PROMEDIO</b>													
.26	.35	.35	.42	.40	.39	.41	.47	.42	.43	.49	.50	.51	.49
<b>DESVIACION STANDARD</b>													
.03	.08	.05	.08	.14	.07	.05	.10	.05	.02	.04	.05	.07	.05
<b>VARIANZA</b>													
.00	.01	.00	.01	.02	.01	.00	.01	.00	.00	.00	.00	.01	.00

TABLA No. 1

P>0.05

### CAPTACION DE HALOTANO EN PACIENTES JOVENES (GRUPO I B)

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
.5'	1'	2'	3'	4'	5'	6'	8'	10'	12'	15'	20'	25'	30'
.39	.41	.43	.46	.52	.48	.52	.55	.58	.61	.66	.63	.67	.68
.51	.49	.52	.56	.56	.53	.57	.57	.51	.65	.61	.58	.60	.64
.50	.42	.38	.45	.38	.39	.42	.45	.55	.51	.44	.55	.56	.57
.47	.50	.52	.48	.53	.51	.48	.45	.52	.53	.54	.58	.81	.62
.50	.42	.38	.45	.38	.39	.42	.45	.55	.51	.44	.55	.56	.57
.51	.49	.52	.56	.56	.53	.57	.57	.51	.65	.61	.58	.60	.64
.51	.49	.52	.56	.56	.53	.57	.57	.51	.65	.61	.58	.60	.64
.39	.41	.43	.46	.52	.48	.52	.55	.58	.61	.66	.63	.67	.68
.39	.41	.43	.46	.52	.48	.52	.55	.58	.61	.66	.63	.67	.68
.39	.41	.43	.46	.52	.48	.52	.55	.58	.61	.66	.63	.67	.68
<b>PROMEDIO</b>													
.46	.45	.46	.49	.51	.48	.61	.53	.55	.59	.59	.59	.64	.64
<b>DESVIACION STANDARD</b>													
<b>VARIANZA</b>													
.00	.00	.00	.00	.00	.00	.00	.00	.00	.00	.01	.00	.01	.00

TABLA No. 2

P>0.05



### CAPTACION DE ISOFLUORANO EN PACIENTES ANCIANOS (GRUPO II A)

1'	2'	3'	4'	5'	6'	8'	10'	12'	15'	20'	25'	30'
.60	.61	.62	.64	.62	.62	.68	.70	.76	.73	.68	.69	.73
.43	.56	.64	.64	.65	.64	.64	.66	.67	.70	.68	.70	.70
.51	.57	.56	.60	.62	.65	.69	.71	.78	.78	.78	.73	.85
.59	.61	.61	.65	.64	.65	.68	.70	.73	.70	.73	.76	.78
.71	.72	.72	.76	.76	.76	.76	.74	.80	.73	.70	.68	.66
.74	.56	.57	.80	.68	.65	.60	.67	.69	.71	.69	.72	.67
.40	.51	.53	.54	.53	.56	.59	.63	.62	.66	.69	.75	.70
.75	.74	.91	.91	.84	.85	.86	.78	.73	.80	.73	.80	.78
.63	.63	.55	.65	.66	.68	.70	.73	.76	.79	.80	.82	.82
.69	.65	.65	.66	.67	.63	.62	.64	.65	.60	.67	.74	.72
PROMEDIO												
.61	.62	.64	.69	.67	.67	.68	.70	.72	.73	.72	.74	.74
DESVIACION STANDARD												
.12	.07	.11	.10	.08	.08	.08	.04	.06	.05	.04	.04	.06
VARIANZA												
.01	.00	.01	.01	.01	.01	.01	.00	.00	.00	.00	.00	.00

TABLA No. 3    P>0.05

### CAPTACION DE ISOFLUORANO EN PACIENTES JOVENES (GRUPO II B)

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
.5'	1'	2'	3'	4'	5'	6'	8'	10'	12'	15'	20'	25'	30'
.69	.57	.38	.45	.49	.51	.55	.53	.62	.63	.63	.63	.67	.67
.49	.47	.50	.51	.58	.62	.64	.64	.64	.68	.73	.68	.68	.71
.57	.50	.50	.55	.58	.50	.57	.61	.55	.62	.64	.69	.73	.73
.38	.44	.49	.50	.54	.57	.59	.61	.63	.64	.66	.70	.71	.73
.40	.42	.49	.49	.55	.52	.55	.53	.57	.61	.65	.67	.66	.73
.48	.60	.60	.61	.63	.72	.73	.65	.68	.71	.72	.73	.74	.70
.31	.40	.38	.45	.51	.56	.65	.59	.61	.59	.61	.63	.55	.66
.31	.40	.38	.45	.51	.50	.65	.59	.61	.59	.61	.63	.65	.66
.48	.60	.60	.61	.06	.72	.73	.65	.68	.71	.72	.73	.74	.70
.49	.47	.50	.51	.58	.62	.64	.64	.64	.68	.73	.68	.68	.71
PROMEDIO													
.46	.49	.48	.51	.56	.58	.63	.60	.62	.65	.67	.68	.68	.70
DESVIACION STANDARD													
.11	.07	.08	.06	.05	.08	.06	.04	.04	.04	.05	.04	.05	.03
VARIANZA													
.01	.01	.01	.00	.00	.01	.00	.00	.00	.00	.00	.00	.00	.00

TABLA No. 4

P>0.05

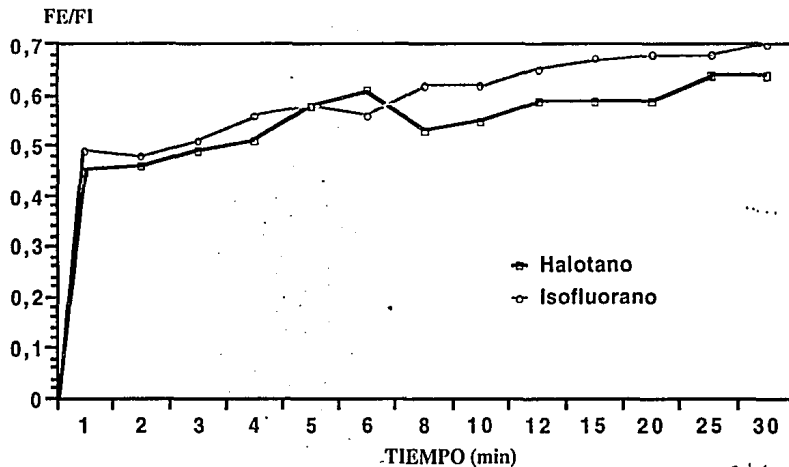
## CAPTACION DE ANESTESICOS VOLATILES EN ADULTOS JOVENES Y ANCIANOS

---

	Halotano Jovenes	Halotano Ancianos	Isoflurano Jovenes	Isoflurano Ancianos
Mujeres	7	7	7	6
Hombres	3	3	3	4
Peso	62.9	65.9	65.5	67.5
Edad	32.1	68.4	33.9	74.2

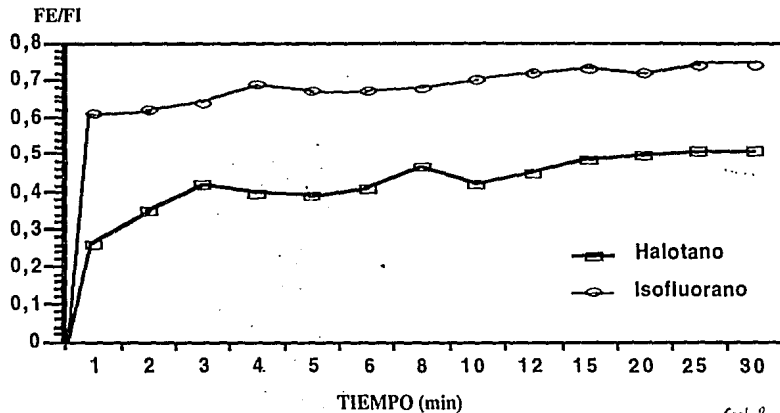
# CAPTACION DE ANESTESICOS VOLATILES EN ADULTOS JOVENES Y ANCIANOS

## CAPTACION DE ISOFLUORANO Y HALOTANO EN PACIENTES JOVENES



# CAPTACION DE ANESTESICOS VOLATILES EN ADULTOS JOVENES Y ANCIANOS

## CAPTACION DE ISOFLUORANO Y HALOTANO EN PACIENTES ANCIANOS

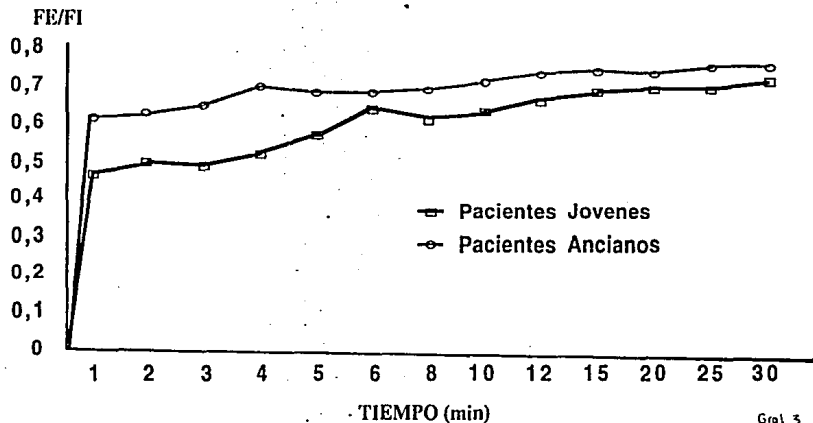


Graf. 2

ESTA TESIS NO DEBE SALIR DE LA BIBLIOTECA

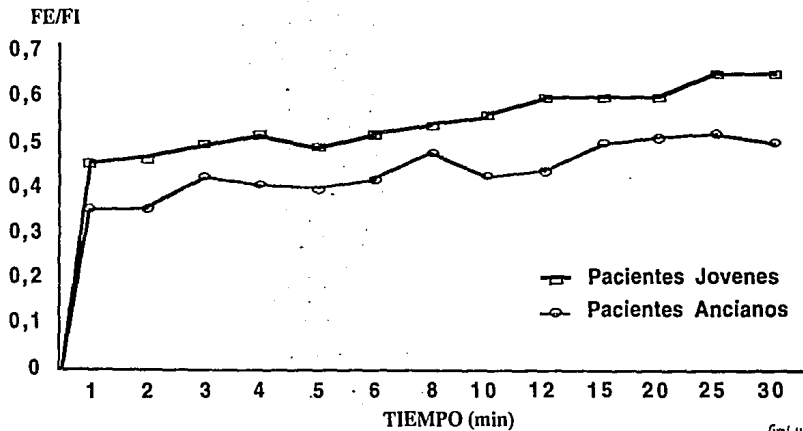
# CAPTACION DE ANESTESICOS VOLATILES EN ADULTOS JOVENES Y ANCIANOS

CAPTACION DE ISOFLUORANO EN GRUPO DE PACIENTES JOVENES Y ANCIANOS



# CAPTACION DE ANESTESICOS VOLATILES EN ADULTOS JOVENES Y ANCIANOS

## CAPTACION DE HALOTANO EN GRUPO DE PACIENTES JOVENES Y ANCIANOS



## ESTADISTICAMENTE

Se realizó prueba paramétrica con "T" de Student valorando ambas poblaciones (jóvenes y viejos). Cada minuto siendo la P mayor de 0.05 (estadísticamente no significativa) se valoró también por promedios totales en minutos, siendo la P mayor de 0.05.

Se observa que aunque no hay diferencia significativa estadísticamente, pero sí hay diferencias en promedios, sin embargo las desviaciones standard y las varianzas no difieren siendo que los valores tienen una distribución normal.

No hay diferencias étnicas en los índices de captación ya que en la literatura los resultados son similares pero en otras poblaciones (Anglosajonas).



## DISCUSION

Es importante poder predecir el incremento de concentraciones de agentes volátiles en el cerebro durante la inducción de la anestesia; en el orden de poder evitar las bajas dosis con el riesgo de despertamiento así como las sobredosis con el riesgo de depresión cardiovascular y retardo en la recuperación (9).

La barrera hematoencefalica es fuertemente permeable a agentes volátiles, el flujo sanguíneo es mayor en el cerebro, de tal manera que la presión parcial de agentes anestésicos volátiles en el cerebro son similares a la presión parcial arterial, (10). Las cuales se reflejan de acuerdo a las concentraciones al final de la espiración (FE), (15).

En este trabajo comparamos el índice de captación en pacientes jóvenes y ancianos que recibieron Halotano o Isoflorano como parte del mantenimiento de su anestesia.

Confirmando que se alcanza más rápido el equilibrio en las concentraciones del final de la espiración con las concentraciones inspiradas para Isoflorano en pacientes ancianos. En pacientes ancianos el equilibrio de la fracción espirada con la fracción inspirada también ocurre más rápidamente si concentraciones equipotentes son usadas de Isoflorano con respecto a Halotano (Gráfica No. 2).

Los cambios mínimos de la concentración al final de la espiración (FE) de Isoflorano con respecto a la fracción inspirada, sugiere que la inducción de la anestesia puede ocurrir más lentamente en este grupo de edad, sin embargo la magnitud de la diferencia entre los grupos fué pequeña.

El grupo de pacientes que recibieron Halotano, la baja captación de Halotano en pacientes ancianos, puede estar causado por un incremento en la inadecuada ventilación / perfusión (V/Q) y un incremento en la capacidad residual funcional (CRF) , (14), (19), además del incremento en la solubilidad del Halotano con respecto a la edad. (3).

## BIBLIOGRAFIA

1. Conzen P y Peter K. Pharmacodynamics of inhaled anaesthetics. Curr Op Anaesth 1992; 5:515-525.
2. Strum PD, Eger EI. Age affects the pharmacokinetics of inhaled anaesthetics in humans. Anaesth Analg 1991; 73:310-8.
3. Lerman J, Schmitt-Bastel BI, Gregory GA et al. Effect of age on the solubility of volatile anaesthetics in human tissues. Anaesthesiology 1986; 65:307-311.
4. Miller RD. Anaesthesia. Barcelona, España, Editorial Doyma, 1988, p - 581-600.
5. Stoelting RK. Pharmacology and physiology in anaesthetic practice. - Philadelphia, J.B. Lippincott company, 1987, pp 21-32.
6. Shaw J, Quail AW et al. Modern inhalational anaesthetic agents. A review of halothane, isoflurane and enflurane. Med J Aust 1989; 150: 95-102.
7. Brandon BW, Brandon RB et Cook DR. Uptake and distribution of halothane in infants: In Vivo measurements and computer simulations. Anaesth Analg 1983; 62:404-410.
8. Gallagher TM et Black GW. Uptake of volatile anaesthetics in children. Anaesthesia 1985; 40:1073-1077.
9. Dwyer R, Fee JPH et Clarke RSJ. End-tidal concentrations of halothane and isoflurane during induction of anaesthesia in young and elderly patients. Br J Anaesth 1990; 64:36-41.
10. O'Callaghan AC, Hayes DW, Ross JAS et al. Uptake of isoflurane during clinical anaesthesia. Br J Anaesth 1983; 55:1061-1065.
1. Lookwood GU, Chakrabarti MK et Whitwam JG. The uptake of isoflurane during anaesthesia. Anaesthesia 1993; 48:748-752.
2. Cromwell TH, Eger EI, Stevens WJ et al. Forane uptake, excretion and solubility in man. Anaesthesiology 1971; 35(4):401-408.
3. Eger EI. Isoflurane: A Review. Anaesthesiology 1981; 55:559-576.
4. Wahba WA. Influence of aging on lung function clinical significance of changes from age twenty. Anaesth Analg 1983; 62:764-776.

5. Stevens WC, Dolan WM, Gibbons RT et al. Minimum alveolar concentrations (MAC) of isoflurane with and without nitrous oxide in patients of various ages. *Anesthesiology* 1975; 42(2):197-200.
5. Eger II EI et Bahlman SH. Is the end-tidal anesthetic partial pressure an accurate measure of the arterial anesthetic partial pressure?. *Anesthesiology* 1971; 35(3):301-303.
7. Gregory GA, Eger II EI et Munson ES. The relationship between age and halothane requirement in man. *Anesthesiology* 1969; 30(5):488-491.
3. Munson ES, Eger II EI, Tham MK et al. Increase in anesthetic uptake, excretion and blood solubility in man after eating. *Anesth Analg* 1978; -- 57:224-231.
9. Badgwell JM, McLeod MB, Lerman J et al. End-Tidal  $PCO_2$  measurements sampled at the distal and proximal ends of the endotracheal tube in infants and children. *Anesth Analg* 1987; 66:959-964.
9. Yasuda N, Lookhart SH, Eger II EI et al. Kinetics of desflurane, isoflurane and halothane in humans. *Anesthesiology* 1991; 74:489-498.
4. Yasuda N, Targ A, Eger II EI et al. Pharmacokinetics of desflurane, sevoflurane, isoflurane and halothane in pigs. *Anesth Analg* 1990; 71:340-348.
2. Carpenter RL, Eger II EI, Johnson BH et al. Does the duration of anesthetic administration affect the pharmacokinetics or metabolism of inhaled anesthetics in humans?. *Anesth Analg* 1987; 66:1-9.
3. Loughlin PJ, Bowes WA et Westenskow JM. An oil-based model of inhalation anesthetic uptake and elimination. *Anesthesiology* 1989; 71:278-282.
1. Eger II EI, Bahlman SH et Munson ES. The effect of age on the rate of increase of alveolar anesthetic concentration. *Anesthesiology* 1971; 35(4):365-372.
5. Dwyer RG, Fee JPH, Howard PJ et al. Arterial washin of halothane and isoflurane in young and elderly adult patients. *Br J Anaesth* 1991; 66:-- 572-579.
5. Landon MJ, Matson AI, Royston DD et al. Components of the inspiratory--arterial isoflurane partial pressure difference. *Br J Anaesth* 1993; 70: 605-611.

27. Stoelting RK et Eger II KI. The effects of ventilation and anesthetic solubility on recovery from anesthesia: An *in vivo* and analog analysis before and after equilibrium. *Anesthesiology* 1969; 30:290-296.
28. Alagesan K et Nunn JF. An end-tidal sampler for use with slow response analysers during anaesthesia. *Br J Anaesth* 1986; 58:1185-1190.
29. Zbinden AM, Frei F, Westenskow DR et al. Control of end-tidal halothane concentration. Part B: verification in dogs. *Br J Anaesth* 1986; 58: 563-571.
30. Lockhart SH, Cohen Y, Yasuda N et al. Cerebral uptake and elimination of desflurane, isoflurane and halothane from rabbit brain: an *In vivo* NMR study. *Anesthesiology* 1991; 74:575-580.
31. Roizen MF, Lampe GH, Sheiner LB et al. Aging increases homodynamic responses to induction and incision. (Abstract). *Anesth Analg* 1985; 64:-- 275.