

11202  
387- 11



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES  
CENTRO HOSPITALARIO

"20 DE NOVIEMBRE" I. S. S. S. T. E.

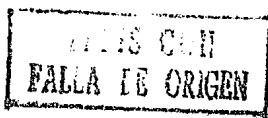


# BLOQUEO SUBARACNOIDEO CON BUPIVACAINA EN CIRUGIA DE ABDOMEN BAJO Y MIEMBROS INFERIORES

TESIS DE POSGRADO  
QUE PARA OBTENER  
EL TITULO DE  
MEDICO ANESTESIOLOGO  
P R E S E N T A  
DR. HUMBERTO TALAMANTES ROQUE

ASESOR:

DRA. LILIA RODRIGUEZ S.





Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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.

## I N D I C E

INTRODUCCION.....	1
MATERIAL Y METODO .....	5
RESULTADOS .....	9
DISCUSION .....	20
CONCLUSIONES .....	23
BIBLIOGRAFIA .....	24

## I N T R O D U C C I O N

El descubrimiento y la síntesis de la bupivacaína agente anes-  
tésico local de larga acción data del año de 1957, por Bo Af.  
Ekenstam y Cols.<sup>2</sup>, cuyo uso se ha generalizado en la Anestesia  
Regional en procedimientos de bloqueo de nervios periféricos -  
mayores y menores, bloqueo nervioso central (epidural y espinal).  
en concentraciones de 0.25%, 0.50% y 0.75%; en dosis variables<sup>2</sup>,  
10,16,17,18

Ekblom y Widman en 1966 utilizaron la bupivacaí-  
na para anestesia espinal<sup>11</sup>, posteriormente se ha reportado por  
diversos autores, su utilización por la misma vía con éxito, pa-  
ra cirugía de extremidades inferiores y abdomen bajo en concen-  
traciones de 0.50%, 0.75% y 1.0% en dosis que fluctuaron de 7.5  
mg. a 25 mg. con y sin adrenalina<sup>1,6,19,23,25</sup>.

En nuestro medio los reportes de la utilización -  
de la bupivacaína casi se limitan a la anestesia regional extra-  
dural; autores como Barranco S, Canto Sánchez, Melman E., Pérez  
Tamayo entre otros<sup>3,7,14,22</sup>. Mientras que los reportes de uso --  
para anestesia espinal son escasos<sup>12</sup>.

Basados en lo anterior, se concluye que la expe--  
riencia de la utilización de la bupivacaína a nivel subaracnoideo  
es prácticamente nula, probablemente debido a su reciente incor-  
poración al cuadro básico del Sector Público (claves 271 y 272).

Queda con esto antes mencionado, sobrada justificación para el desarrollo de este estudio, agregándose además que se cuenta con antecedentes de utilización de éste agente anestésico local, con éxito y eficacia, dadas sus propiedades farmacológicas que permiten superar con suficiencia la calidad de analgésico y tiempo de duración de la misma, -- sin detrimento en lo referente a toxicidad y efectos colaterales<sup>15</sup>, comparativamente con los agentes anestésicos locales -- utilizados hasta ahora en nuestro Centro Hospitalario, aclarando que esto último no es el objetivo del estudio que nos ocupa; sino más bien, valorar de manera integral la eficacia anestésica de la bupivacaína a sus diferentes concentraciones (0.50% y 0.75%) utilizados para producir bloqueo subaracnoideo, a --- volúmenes similares inyectados.

De esta manera estableceremos normas o parámetros de su utilización, en base a los resultados obtenidos, o -- en el último de los casos sentar un precedente de una experiencia obtenida para las futuras modificaciones individuales, que se efectúen para su utilización.

Cabe asimismo, agregar que dicha utilización, -- incidirá potencialmente sobre un importante núcleo de Población

Institucional tributario de ser intervenido quirúrgicamente de abdomen bajo y miembros inferiores.

Como anteriormente mencionamos, la bupivacaína - fue sintetizada en 1957 por Ekenston, Egren y Petterson (Suecia)<sup>2</sup>. Es una amida cuya estructura química está formada por un grupo-hidrofílico, una cadena intermedia y un grupo lipofílico, con un butilo en el anillo piperidínico, con un peso molecular de 324.5; distribuyéndose en el comercio como: marcaína. Clorhidrato de bupivacaína (clorhidrato de 1-butil-2.6 pipecoloxilidida). Winthrop. Es hidrosoluble, liposoluble, muy estable y sin adrenalina resiste la esterilización en autoclave; con un Ph de 5.2 se fija a las proteínas plasmáticas en un 90% y su D1<sub>50</sub> es de 6.5-  
mg/kg<sup>9</sup>.

Atraviesa la barrera placentaria pero el riesgo - de toxicidad fetal es mínimo en comparación con otros compuestos amídicos. Su biotransformación es hepática esencialmente<sup>31</sup>.

La excreción es en un 6% por orina como tal y en - 5% en forma de N-desalquiladopipecolixilidina sin embargo no se - sabe el destino del 90% de la bupivacaína restante en el organis-  
mo<sup>4,26</sup>.

Scott provocó signos de intoxicación del Sistema Nervioso Central iguales a los provocados por otros anestésicos locales (amidas)<sup>27</sup>. Los estudios reportaron que los efectos cardiovasculares como hipotensión y disminución de las resistencias vasculares periféricas están en relación directa al bloqueo simpático<sup>29</sup>, respuesta similar observada en el uso de otros anestésicos locales, pero en diferente grado.

En cuanto a su clínico, en lo referente a duración, difusión y potencia analgésica en relación a otros anestésicos locales, ha sido reportado como mayor, pero con mínima repercusión hemodinámica y toxicidad<sup>15</sup>.

Nuevamente se hace énfasis en que la utilización de la bupivacaína a nivel subaracnoideo fué iniciada por Ekblom en 1966<sup>11</sup>, corriente apoyada por estudios más recientes<sup>6,17,18,-19,20,21,30</sup>, que disipan por el momento dudas en cuanto a su posible contraindicación para su uso.

## MATERIAL Y METODO.

En el Departamento de Anestesiología del Centro Hospitalario 20 de Noviembre en la Ciudad de México, D.F.; se efectuó el desarrollo de un estudio a un grupo de 30 pacientes con los siguientes criterios de inclusión: a) adultos b) ambos sexos c) programados para cirugía electiva d) de miembros inferiores y abdomen bajo e) estado físico I-III de acuerdo al método de la Sociedad Americana de Anestesiología (A.S.A.). Cuadro I)

Los criterios de exclusión fueron los siguientes:

a) infección localizada a nivel lumbar, b) antecedentes de padecimiento neurológico, c) cirugía previa en columna vertebral, - d) hipovolemia, e) paciente bajo tratamiento con anticoagulación, f) paciente con alteraciones de la coagulación, g) alergia a los anestésicos locales, h) alteraciones sistémicas no controladas.

La medicación preanestésica se realizó únicamente con diazepam 100-200 mcg/kg. de peso I.M. según el estado del paciente, media hora antes del procedimiento anestésico.

Asimismo se infundió 500 ml. de solución cristaloide (ringer-lactado) media hora antes de aplicar el bloqueo. Se monitorizó la actividad cardiovascular con un manguillo de presión y estetoscopio precordial para registrar T.A. y F.C.



Con la mesa en posición horizontal, previa asepsia y antisepsia de la región lumbar, el paciente colocado en decubito lateral izquierdo, se practicó la punción a nivel del espacio L3-L4 con aguja de raquia calibre 22 o 25, la dosis -- del anestésico local preparado se inyectó en 30" a nivel sub-- aracnoideo, sin borboteo, acto seguido se colocó al paciente - en decúbito dorsal con una compresa bajo la cabeza, esta posi-- ción fué alterada hasta que se estableció el nivel de analgési-- co.

La muestra se dividió en 2 grupos:

Grupo I.- 15 pacientes a los que se aplicó BSA con bupivacaína al 0.50%, en dosis de 10 mg. (2ml) con 1 ml. de solu-- ción glucosada 5% para un volumen total de 3 ml.

Grupo II.-15 pacientes a los que se aplicó BSA con bupivacaína al 0.75% en dosis de 15 mgs (2ml) con 1 ml. de solu-- ción glucosada al 5% para un volumen total de 3 ml.

Se registraron las siguientes variables:

Bloqueo sensitivo.

- a) Tiempo de latencia (pérdida de sensibilidad en -- área suprapúbica con aguja estéril)
- b) Difusión máxima (prueba de Pinprick)

- c) Inicio de regresión de la anestesia (desaparición en 2 metámeras)
- d) Duración del bloqueo sensitivo (dolor en el sitio de la intervención quirúrgica)

Bloqueo motor.

- e) Tiempo de instalación del bloqueo motor (de acuerdo a la escala de Bromage)
- f) Duración del bloqueo motor.

Las variables de interés secundario fueron básicamente, edad, peso y talla del paciente, complicaciones y efectos colaterales.

El tipo de cirugía específica realizado interesó a las Especialidades de: Ortopedia, Cirugía General, Gineco-Obstetricia, Cirugía Cardiovascular, Urología y Oncología. (Cuadros II y III).

El análisis estadístico se llevó a cabo mediante la prueba "t" de Student.

C U A D R O No. I

SEXO		RIESGO QUIRURGICO (A.S.A.)		
F	M	I	II	III
14	16	17	10	3

C U A D R O No. II

ESPECIALIDADES	No.
CIRUGIA GENERAL	4
CIRUGIA CARDIOVASCULAR	4
GINECO-OBSTETRICIA	6
ONCOLOGIA	1
ORTOPEDIA Y TRAUMATOLOGIA	12
UROLOGIA	3

C U A D R O No. III

TIPOS DE CIRUGIA	No.
ARTRODESIS METATARSOFALANGICA	1
COLPOPLASTIA ANTERIOR Y POSTERIOR	3
DERIVACION FEMOROTIBIAL	2
HISTERECTOMIA ABDOMINAL	2
McBRIDE BILATERAL	2
MENISECTOMIA	2
OSTEOSINTESIS DE FEMUR	1
OSTEOSINTESIS DE TIBIA	2
OSTEOSINTESIS BIMALEOLAR	1
OSTEOSINTESIS ACETABULAR	1
PLASTIA INGUINAL	4
PROSTATECTOMIA HIPOGASTRICA	2
REPLAZO DE CADERA	2
R T U	1
SEFENOEXERESIS	2
SALPINGOFERECTOMIA BILATERAL	1
VULVECTOMIA	1

## R E S U L T A D O S

Las variables de interés secundario, en lo referente a peso y talla no hubo diferencias significativas, -- reportándose únicamente diferencia en la edad (cuadro IV).

En lo concerniente al bloqueo sensitivo los -- resultados obtenidos en cuanto al Tiempo de Latencia no se -- demostraron diferencias estadísticamente significativas, mismo resultado apreciado en la difusión metamérica máxima, la -- cual difundió hasta T-5 en sólo 2 pacientes, los cuales obviamente no presentaron trastornos ventilatorios. (cuadros V,VI y VII).

Por otro lado en las variables primarias del -- bloqueo sensitivo nominadas como tiempo de desaparición en 2 metámeras y duración de la analgesia, se observaron diferencias estadísticamente significativas ( $P = < 0.01$  y  $P = < 0.02$ )-- respectivamente. (cuadro VII) (figs. I y II).

En cuanto al bloqueo motor, las variables tabu-- ladas consistentes en tiempo de aparición y duración del mismo, sólo se apreciaron diferencias estadísticamente significativas en la última de éstas ( $P = < 0.02$ ) (cuadros VIII, IX y X). ---- (fig.III).

En lo referente a complicaciones se presentaron cuadros de hipotensión en 3 pacientes lo cual cedió con la administración de soluciones cristaloides (Ringer-Lactado) vasopresores (efedrina 5-10 mg IV), O<sub>2</sub> a 3 lts. x' administrado por catéter nasal. Uno de los pacientes refirió cefalea la cual cedió espontáneamente dentro de las primeras 24 hrs. Por último mencionaremos que se presentó un caso de priapismo leve a moderado que no interfirió con el acto quirúrgico.

C U A D R O No. IV

<u>GRUPO I</u>	<u>GRUPO II</u>
EDAD: 22-71 (años) $\bar{x}$ 44.4	28-76 $\bar{x}$ 56.6
PESO: 54-84 (kg) $\bar{x}$ 66.8	45-81 $\bar{x}$ 63.9
TALLA: 1.54-1.79 (mts) $\bar{x}$ 1.65	1.52-1.76 $\bar{x}$ 1.63

C U A D R O No. V

BLOQUEO SENSITIVO

GRUPO I

VARIABLES	RANGO	$\bar{x}$	S
TIEMPO DE LATENCIA *	2-7	4.6	$\pm$ 1.62
DIFUSION MAXIMA (METAMERAS)	T5-T 11	7.8	$\pm$ 1.72
TIEMPO DE DESAPARICION * EN 2 METAMERAS	80-130	99.3	$\pm$ 12.2
DURACION *	160-230	189	$\pm$ 20-83

\* el valor se expresa en minutos

## C U A D R O No. VI

## BLOQUEO SENSITIVO

## GRUPO II

VARIABLES	RANGO	$\bar{x}$	S
TIEMPO DE LATENCIA *	2-6	3.8	+ - 1.72
DIFUSION MAXIMA (METAMERAS)	T5-T 10	7.6	+ - 1.49
TIEMPO DE DESAPARICION * (2 METAMERAS )	95-140	113.6	+ - 12.9
DURACION *	190-260	208	+ - 20.96

\* el valor se expresa por minutos



## CUADRO No. VII

## BLOQUEO SENSITIVO

## VARIABLES

	$\bar{x}$	S	$\bar{x}$	S	P
TIEMPO DE LATENCIA *	4.6	+ 1.62	3.8	+ 1.72	NS
DIFUSION MAXIMA	7.8	+ 1.72	7.6	+ 1.49	NS
TIEMPO DE DESAPARICION *	99.3	+ 12.2	113.6	+ 12.9	<0.01
DURACION *	189	+ 20.83	208	+ 20.96	<0.02

\* el valor se expresa en minutos

FIGURA I

BLOQUEO SENSITIVO

TIEMPO DE DESAPARICION EN DOS METAMERAS  
( $P < 0.01$ )

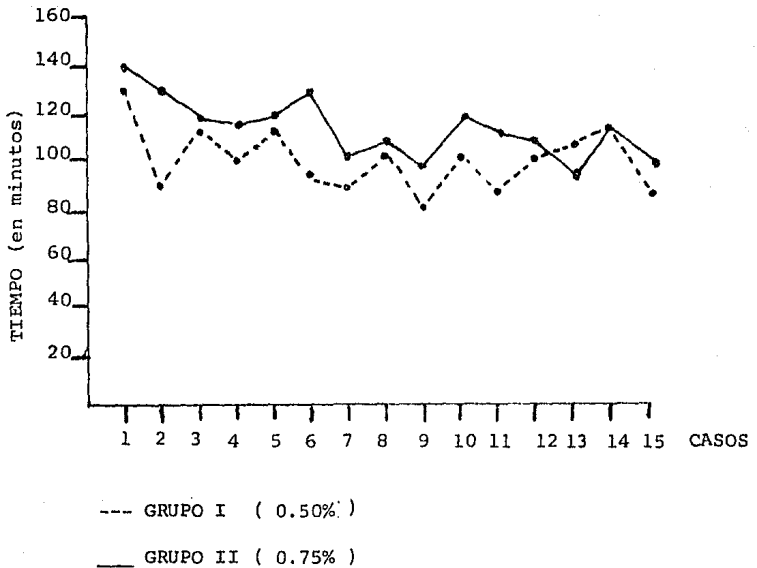
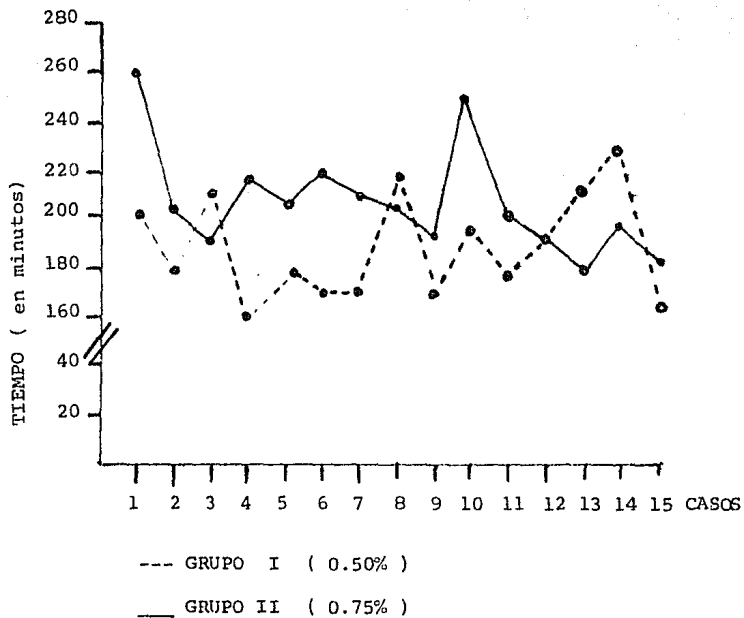


FIGURA II

BLOQUEO SENSITIVO

DURACION DE LA ANALGESIA.

(  $P < 0.02$  )



C U A D R O No. VIII  
BLOQUEO MOTOR  
GRUPO I

VARIABLES	RANGO	$\bar{x}$	S
TIEMPO DE APARICION *	5-12	7.1	+ - 2.02
DURACION *	120-190	161.6	+ - 22.99

C U A D R O No. IX  
BLOQUEO MOTOR  
GRUPO II

VARIABLES	RANGO	$\bar{x}$	S
TIEMPO DE APARICION *	4-11	6.6	+ - 1.92
DURACION *	155-250	186.3	+ - 28.95

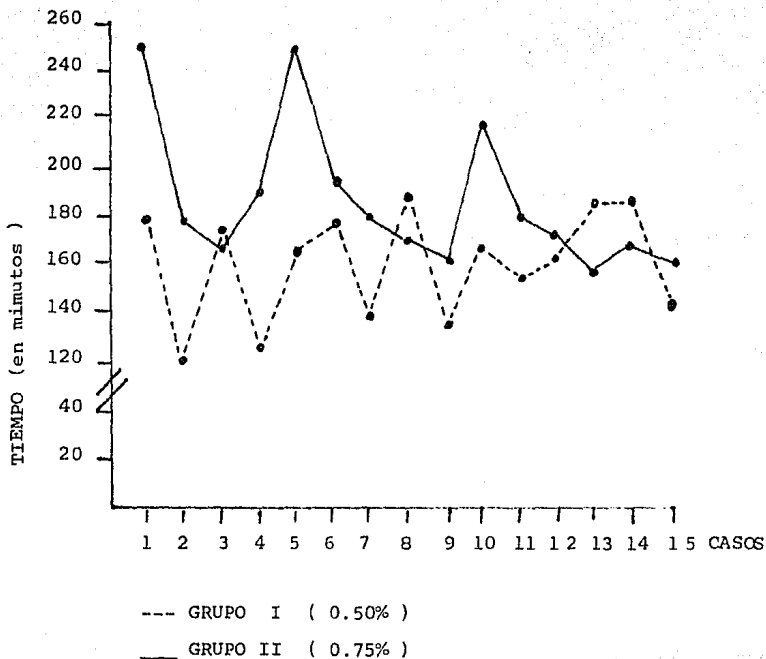
C U A D R O No. X  
BLOQUEO MOTOR

VARIABLES	GRUPO I		GRUPO II		P
	$\bar{x}$	S	$\bar{x}$	S	
TIEMPO DE APARICION*	7.1	+ 2.02	6.6	+ 1.92	NS
DURACION *	161.6	+ 22.99	186.3	+ 22.95	< 0.02

\* el valor se expresa en minutos

FIGURA III  
BLOQUEO MOTOR

DURACION  
( $P < 0.02$ )



ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

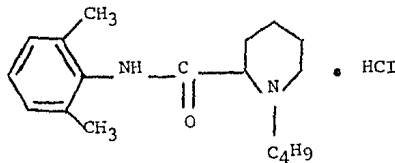
- 19 -

C U A D R O No. XI

<u>COMPLICACION</u>	<u>GRUPO I</u>	<u>GRUPO II</u>
HIPOTENSION ARTERIAL	1	2
ARRITMIAS	0	0
DIFUSION ALTA	0	0
CEFALEA	1	0
PRIAPISMO	1	0

D I S C U S I O N :

La bupivacaína es una amida terciaria que contiene un grupo lipofílico, una cadena intermedia y un grupo -- hidrofílico; cuyo nombre químico es: Clorhidrato de 1-n-butil-DL-piperidina-a-ácido carboxílico-2,6 dimetilanilida; su peso molecular es de 324.5 con P-H de 5.2 hidrosoluble y liposoluble y se une a las proteínas plasmáticas en 90%. Químicamente afín a la mepivacaína, de la que difiere por tener una cadena lateral butílica en lugar de un grupo metilo. Semejante a la tetracaína en cuanto a sus propiedades tóxicas y anestésicas<sup>1</sup>.



Dentro de sus propiedades clínicas se enumeran las siguientes: duración prolongada del bloqueo sensitivo, no es neurotóxico y carece de toxicidad tisular<sup>1,15</sup>.

En la literatura se menciona que la analgesia - producida por la bupivacaína es de larga duración, tanto a nivel epidural, como subaracnoideo. Por lo que es de esperarse un resultado similar con nuestro estudio<sup>3,7,14,16,17,18,22,26</sup>.

El tiempo de latencia de la bupivacaína por vía subaracnoidea ha sido reportado con un promedio de 2.9 minutos<sup>23</sup>, siendo mayor nuestro promedio reportado para ambos grupos.

Los informes de Ramaioli y Pagani<sup>25</sup> en cuanto a la duración de la anestesia subaracnoidea está en función de la dosis-miligramo de agente anestésico, resultados que concuerdan con nuestro estudio al reportar una mayor duración la analgesia en el Grupo II (15 mg) que en el Grupo I (10 mg).

En lo referente al tiempo de Desaparición en 2 metámeras, otro estudio<sup>12</sup>, reporta diferencias ( $P < 0.001$ ) - estadísticamente significativas, lo cual concuerda en cierto modo con nuestros resultados con la salvedad de, que nuestros tiempos fueron más prolongados para ambos grupos, pero con menor significancia estadística ( $P < 0.01$ )

En este estudio se obtuvo 100% de analgesia, lo cual concuerda con lo sentado por otros autores<sup>1,17,23</sup>, -- en donde se compara la bupivacaína con la tetracaína encontrando más casos de analgesia con esta última.

Asimismo reiteramos lo mencionado en otros -- estudios<sup>12</sup>, donde se especifica la dificultad de comparación de la duración de la analgesia espinal debido a que no se ha estandarizado un método de dosificación por segmento.



Por último hacemos referencia que en lo relacionado al bloqueo motor, coincidimos con otros autores<sup>12,19,24,</sup> al demostrar significancia estadística en lo relacionado a la duración del mismo.

C O N C L U S I O N E S :

- 1 Efectividad analgésica de la bupivacaína, indistintamente - del volumen y concentraciones usadas en ambos grupos.
- 2 Mayor duración analgésica en relación a la dosis-miligramo utilizada en el grupo II (0.75%) con significancia estadística.
- 3 Similitud de tiempo de aparición del bloqueo motor independientemente del volumen-dosis-concentración usadas en ambos grupos.
- 4 Incremento en la duración del bloqueo motor con el uso de - bupivacaína a mayores concentraciones, demostrándose resultados con significancia estadística.
- 5 Difusión metamérica máxima limitada.
- 6 La toxicidad de la bupivacaína, solamente fue etiquetada como ligera debido a las bajas dosis usadas ( 10 y 15 mg.).
- 7 Por último concluiremos haciendo énfasis en la necesidad de - unificar o standarizar criterios, para establecer parámetros realmente comparables.

B I B L I O G R A F I A

- 1.- Adams, H.J., Doherty, D.F.: Spinal anesthesia with, Bupivacaine and tetracaine in sheep. *Acta Anesth. Scand.* 21:445-448, 1977.
- 2.- Af Ekenstam, B.; Enger, B., and Petterson.: N-alkyl pyrrolidine Carboxylic acid amides. *Acta Chem. Scand.* 11:1183-90, 1957.
- 3.- Barranco Salinas, G.: La Marcaina-epinefrina y su efecto -- anestésico en cirugía general. *Rev. Méx. de Anest.* 11:55-60, 1979.
- 4.- Boyes, R.N.: A review of the Metabolism of Amide Local Anesthetic Agents. *Br. J. Anaesth. Suppl.* 47:223, 1973.
- 5.- Bromage, P.R.: Epidural Analgesic. Edit. W.B. Saunders Company, Pág. 131-48, 1978.
- 6.- Cameron, A.E.; Arnold, R.W.; Spinal Analgesia using bupivacaine 0.5% plain variation in the extent of the with patient age. *Anaesthesia* 36:318-322, 1981.
- 7.- Canto Sánchez, L.; Wong Rosales, M.; Morales, S. y Barbosa, R.: Valoración Clínica de la bupivacaína con epinefrina en el bloqueo peridural. *Rev. Méx. de Anest. y Ter. Int.* 24, 6, - 1975.
- 8.- Chambers, W.A.; Littlewood, D.G.; Scott, D.B.; Espinal Anesthesia With hyperbaric bupivacaine.: Effect of added vasoconstrictors. *Anesth. Analg.* 61: 49-52, 1982.
- 9.- Covino, B.G.: Farmacología de los Anestésicos Locales más Modernos, *Anestesia Regional: Avances y Tópicos*, Salvat:1-18, - 1980.
- 10.- Covino, B.G.: Técnicas de Anestesiología, *Anestésicos Locales*: Ed. Limus, México, 5: 69-96, 1983.
- 11.- Ekblom, L.; Widman, B.: LAC-43 and Tetracaine in spinal anesthesia. *Acta Anaesth. Scan. Suppl.* XXIII, 419, 1977.
- 12.- Escobedo, V. ; Zetina, V.; Pérez Tamayo, L.: Bloqueo subaracnoideo con bupivacaína. (tesis), Hospital de Especialidades Centro --- Médico "La Raza" I.M.S.S. 1982.

- 13.- Lund, P.C.; Cwik, J.C.; Vallesteros, F.: Bupivacaine- A - new long-acting Local Anesthetics agent A preliminary clinical and Laboratory report. *Anesth. Analg.* 49: 103, 1970.
- 14.- Melman, E.; Marrufo, J.; Chavelas, S.; Zúñiga Bupivacaine for peridural block in children. Abstracts of the VI World Congress of Anesthesiology. México, 1976.
- 15.- Moore, D.C.; Bridenbaugh, L.D.; Bridenbaugh, P.O.; Tucker, G.T.: Bupivacaine hydrochloride; laboratory and clinical - studies *Anesthesiology*. 37: 77, 1970.
- 16.- Moore, D.C.; Bridenbaugh, L.D.; Thompson, G.E. Balfoni, - R.I.; Horton, W.G.: Bupivacaine: A review of 11,080 cases. *Anesth. Analg.* 57: 1-12, 1978.
- 17.- Moore, D.C.: Spinal Anesthesia: bupivacaine compared with tetracaine. *Anesth. Analg.* 59: 10,743-30, 1980.
- 18.- Moore D.C.: Comparison of Bupivacaine with Tetracaine for spinal block for intra abdominal pelvic surgery. *Anesthesiology* 3:211, 1979.
- 19.- Nightingale, P.J.; Marstrand, T.: Subarachnoid anesthesia - with bupivacaine for orthopedics procedures in the elderly *Br.J. Anaesth.* 53: 369-371, 1981.
- 20.- Nolte, H.; Schikor, K.; Gergs, P.; Meyers, J.; Stark, P.: On Spinal Anaesthesia with isobaric bupivacaine 0.5% *Anaesthesist*. 26: 33, 1977.
- 21.- Nolte, H.; Stark, P.: Die Dosis-Wer Range relation des Isobaren bupivacaine *Zur. Spinal Anesthetic. Reg. Anesth.* 2: 1-4, 1979.
- 22.- Pérez Tamayo, L.; Aldrete, J.A.; Zetina Vélez, B.: Bloqueo Subaracnoideo. Relación entre la dosis, estatura, y longitud de la columna vertebral. *Rev. Méx. de Anest. y Ter.Int.* 26: 109-113, 1977.
- 23.- Pflub, A.E.; Aesheim, G.M.; Beck, H.A.: Spinal Anesthesia:- bupivacaine versus tetracaine. *Anesth. Analg.* 55: 489-492,- 1976.

- 24.- Pietrobono, P.; Maggi, U.: Spinal anaesthesia with hyperbaric bupivacaine: and all technique for a modern anaesthesia (Observation 300 cases). *Acto Anaesth.* 22: 461-476, - 1971.
- 25.- Ramaioli, F.; Pagani, I: Experience with 1% hyperbaric bupivacaine in 321 cases of spinal anaesthesia for orthopedics and traumatological surgery. *Minerva Anesthesiol.* 38: 1-12, 1972.
- 26.- Reynolds, F.: Metabolism and excretion of bupivacaine in man: A comparison with mepivacaine. *Brit. J. Anaesth.* 43: 33, 1971.
- 27.- Scott, D.B.: Evaluation of the toxicity of local Anesthetic Agents in man *Br. J. Anaesth.* 47: 56, 1975.
- 28.- Shuji, D.; Hiroshi, N.; Tekeo T.: Age Related changes in blood pressure and duration of motor block in spinal anaesthesia. *Anesthesiology*, 50: 318-23, 1979.
- 29.- Stanton, M.; Murphy, T.; Bonica, J.J.: Effects of extrarural block. Comparison of the properties, Circulatory effects and pharmacokinetics of Etioacaine and bupivacaine *Br. J. Anaesth.* 48: 575, 1976.
- 30.- Stratmann, D.; Gotte, A.; Meyor-Hamme, K.; Watermann, W.: Spinal Anaesthesia using bupivacaine clinical experience of more than 6000 cases, *Reg. Anaesth.* 2:69, 1979.
- 31.- Szappanyos, G.G.; The utilization of Marcaine (LAC 43) in spinal and epidural anaesthesia. *Anaesthesist.* 18:330, --- 1969.
- 32.- Tucker, G.T.; Wiklund, L.; Wahlen, A.: Hepatic clearance of Local Anesthetics in man. *J. Pharmac. Bioph.* 5: 111, - 1977.