

11202
20/63



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
HOSPITAL "GRAL. IGNACIO ZARAGOZA"
I. S. S. S. T. E.

DOSIS OPTIMA DE BUPIVACAINA PARA ANESTESIA ESPINAL

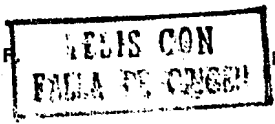
T E S I S

PARA OBTENER EL TITULO DE
MEDICO ANESTESIOLOGO

AUTOR: DRA. CARLOTA ROMERO VALENZUELA
COORDINADOR: DR. GREGORIO LOPEZ RUIZ
TITULAR DEL CURSO: DR. JOSE LUIS UGALDE NAVARRO



MEXICO, D. F.



FEBRERO 1985



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 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.

C O N T E N I D O

	PAGS.
INTRODUCCION	1
HISTORIA	2
ANATOMIA	6
FARMACOLOGIA DE LOS ANESTESICOS LOCALES	9
A) Definición	9
B) Estructura Química	9
C) Clasificación	12
D) Mecanismo de Acción	13
E) Metabolismo	17
F) Toxicidad	20
OBJETIVOS DEL TRABAJO	23
MATERIAL Y METODOS	24
RESULTADOS	27
DISCUSION Y CONCLUSIONES	32
RESUMEN	34
BIBLIOGRAFIA	35

INTRODUCCION.

A través de todos los tiempos, el hombre ha estado en la continua búsqueda de algo que mitigue el dolor, el cual ha acompañado a la Humanidad desde el inicio de la misma, ya que nacemos con dolor y nos acompaña muchas veces a través de nuestra corta existencia.

El hombre ha tenido la facultad de discernir entre la Naturaleza algunas plantas que han hecho desaparecer el dolor, sin embargo actualmente no existe el medicamento ideal que quite el dolor sin traer efectos colaterales muchas de las veces perjudiciales.

La Anestesiología dentro de la Medicina a pesar de estar relegada muchas veces a un segundo plano dentro de las especialidades, se comete un grave error, ya que sin la Anestesiología no se desarrollarían otras ramas de la Medicina (Cirugía, Clínica del dolor, y otras).

El presente trabajo tiene como objetivos los siguientes:

1. Demostrar que como anestésico local es muy seguro.
2. Grande efectividad.
3. Baja toxicidad.

HISTORIA.

Analgésia Intradural.

La introducción de la aguja permeable y de la jeringa - de cristal de un tamaño adecuado por Alexander Wood en 1855, y la demostración clínica de las propiedades analgésicas locales de la cocaína por Koller en 1884, fueron los pasos más directos que condujeron a la analgesia espinal. Corning, un neurólogo, que escribió el primer libro de texto sobre anestesia local: *Local Anesthesia in General Medicine and Surgery*, fué el primero en administrar intraduralmente cocaína, - pero no sorprende que este trabajo pasara inadvertido por - sus contemporáneos.

Fué en 1885 cuando él inyectó intraduralmente cocaína.- El experimento de Corning se basaba en premisas fisiológicas y anatómicas erróneas: él creía que la cocaína inyectada en la región entre dos apófisis espinosas sería absorbida por - las venas y "transferida a la sustancia de la médula, lo que produciría anestesia de sus conductos sensitivos y quizá motores.-

Corning enfrentaba un dilema. Deseaba colocar la cocaína razonablemente cerca de la misma médula y evitar al mismo tiempo el riesgo de lesionarla por punción. En 1894, este - prolífico escritor publicó otro libro de ensayos, algunas -- correcciones de artículos suyos anteriores y otros de valor dudoso, por lo que no es sorprendente que dos importantes - párrafos pasaran inadvertidos en aquel tiempo por sus pro -- pios coetáneos. En 1885, Corning terminaba su artículo describiendo al paciente a quien, inadvertidamente le había introducido cocaína en el espacio subaracnoideo, con las siguientes frases: "si el método va a ser aplicado alguna vez como sustitución de la aplicación de éter en la cirugía del aparato genitourinario o en otras ramas de la Cirugía, sólo el tiempo lo dirá. Sea cual fuere el destino de esta observación

ción me pareció, que en conjunto, valga la pena darla a conocer". Había, sin embargo, un defecto en la técnica de Corning que no la hacía tan segura como en un principio parecía.

En 1891 Essex Wynter, médico del Middlesex Hospital de Londres, describió brevemente cuatro casos en los que el había practicado una punción lumbar con tubos de Southoy (utilizados en el tratamiento de la anasarca y de la ascitis) - para obtener un drenaje continuo de líquido cefalorraquídeo - en un intento de aliviar la elevada presión intracraneal que acompañaba la meningitis tuberculosa.

Pocos meses más tarde, Quincke en 1891, reconociendo el trabajo de Wynter, describió la técnica de la punción lumbar prácticamente la misma que se realiza hoy día, y demostró - que la presión intracraneal podía ser aliviada por simple - punción. La práctica actual de la analgesia raquídea es consecuencia directa de este artículo.

En 1899 las dos primeras publicaciones sobre analgesia espinal aparecieron, con finalidad quirúrgica. En el momento de realizar sus trabajos, ninguno de los autores conocía el trabajo del otro, pero ambos se reconocieron deudores de Quincke. El artículo de Bier en 1899 precedió al de Tuffier, en unos meses, y en el describía seis pacientes a los que había inyectado intratecalmente entre diez y veinte miligramos de cocaína para practicar intervenciones en miembros inferiores; el primer paciente recibió su inyección el 16 de agosto de 1898. No se menciona nada sobre esterilización, y toda vez que utilizó agua del grifo para disolver los cristales de cocaína y colocó su dedo en el pabellón de la aguja para evitar al máximo la pérdida de líquido cefalorraquídeo, no puede sorprendernos que las cefaleas y el vómito fueran intensos en la convalecencia.

En el artículo de Bier se hacen observaciones muy apropiadas como resultado de su propia experiencia, para termi -

nar diciendo que no encuentra justificación para continuar su trabajo en el hombre sin realizar previamente experimentos en animales con el fin de evitar el vómito.

Hasta después del descubrimiento de la Stovaine por Fourneau en 1904, el método no alcanzaría popularidad alguna. Por el año de 1904 manteniendo correspondencia con Dornitz, creyó poder justificarse hasta afirmar "Después de muchos fracasos, ahora creemos poder recomendar la analgesia espinal", para añadir después "Aunque el método puede y debe mejorarse mucho".

En 1899 Tuffier intentó primero la inyección intratecal de cocaína para aliviar el dolor debido al sarcoma de una pierna en un joven para quien la morfina estaba perdiendo eficacia. Si bien de forma temporal, los resultados fueron francamente buenos. Posteriormente practicó una inyección similar a una mujer joven con un sarcoma doloroso recidivante en el muslo, y con gran sorpresa por su parte fué capaz de extirpar el tumor sin ocasionar ningún tipo de dolor. La operación fué rápida, pero añadió que la celeridad no hubiera sido necesaria, ya que la analgesia duró más de una hora.

Fuó sólo después de este hecho cuando él conoció la publicación de Bier. Cuando en enero de 1901, publicó su artículo mucho más extenso (Tuffier, 1901), había mejorado su propia técnica, dando extraordinaria importancia a la asepsia, modificando la altura de la punción y colocando al paciente en diferentes posturas inmediatamente después de haber realizado la punción. De esta manera había logrado aumentar el área operatoria, desde el perineo a la cavidad abdominal e incluso más arriba, ya que la lista de intervenciones sobre órganos incluía el riñón, el estómago y la mama. Este artículo tiene una sección especialmente buena dedicada a la técnica. En el diserta extensamente sobre la cefalea, reconoce una incidencia de un 40%, señalando que,-

aparte de incomodar al paciente, la complicación no es grave, y añade "la explicación de ella vendrá más tarde".

En 1907 Barker profesor de Cirugía en el University College Hospital de Londres, no era un innovador y sabía que Bier había realizado ya mil inyecciones espinales y que Tuffier había llegado a las dos mil ambas utilizando Stovaine. Pero él fue renombrado por la profundidad de sus investigaciones clínicas y por la atención que dedicaba a los detalles prácticos que marca, la diferencia entre el éxito y fracaso. Barker fue, sin embargo el primero que escribió en Gran Bretaña sobre analgesia espinal.

HISTORIA DE LOS ANESTESICOS LOCALES.

AGENTE:	COCAINA	CLOROPROCAINA	DIBUCAINA	HEXILCAINA
Descubridor y fecha de descubrimiento.	Nieman 1860	Marks y Ruben 1943	Uhlmann 1929	Cope y Hancock. 1944
Descubrimiento de sus propiedades anestésicas.	Van Arep. 1879.	Marsk 1944	Uhlmann 1929	Beyer 1948
Primer empleo clínico.	Koller 1884	Foldes 1950	Killian 1929	Wylde 1948

AGENTE	LIDOCAINA	PIPEROCAINA	PROCAINA
Descubridor y fecha de descubrimiento.	Lofgren 1943	McElvain 1927	Einhorn 1905
Descubrimiento de sus propiedades anestésicas.	Lofgren 1943	Rose 1927	Biberfeld 1905
Primer empleo clínico.	Gordh 1944	Mecker 1930	Braun 1905

AGENTE	TETRACAINA	MEPIVACAINA	BUPIVACAINA
Descubridor y fecha de descubrimiento.	Eisleb 1928-1929	Dhuner 1956	A.F.Ekenstan 1957
Descubrimiento de sus prop.anestésicas.	Feissganger y Schaumann 1930		
Primer empleo clínico.	Kless 1930	Ekenstan 1956	

AGENTE	TETRACAINA	MEPIVACAINA	BUPIVACAINA
Descubridor y fecha de descubrimiento.	Eisleb 1928-1929	Dhuner 1956	A.F.Ekenstan 1957
Descubrimiento de sus prop.anestésicas.	Feissganger y Schaumann 1930		
Primer empleo clínico.	Kless 1930	Ekenstan 1956	

ANATOMIA.

Es importante que el anestesiólogo posea conocimientos de la anatomía de las vértebras lumbares, ya que precisamente es en esta región en la que suele introducirse la aguja - en el canal vertebral con la máxima seguridad y facilidad. - Debe estar familiarizado, además, con la disposición de las tres membranas que recubren el sistema nervioso central. En el canal vertebral, estas tres membranas tubulares encierran la médula en un compartimiento alargado, anular en sección transversa, en el cual puede hacerse que difunda una solución de analgesico local a la altura deseada una vez introducida a un nivel bajo de la región lumbar.

COLUMNA VERTEBRAL. Una vértebra típica consta de:

1. Un cuerpo que soporta y transmite el peso, y forma la base de.
2. Un arco, compuesto por pedículos y láminas, que rodea y protege la médula por los lados y por detrás.

De estas vértebras o de los arcos neurales emergen siete apófisis que son:

- a). Tres apófisis musculares, dos transversas y una espinosa, para la inserción de músculos y ligamentos.
- b). Cuatro apófisis "articulares", dos superiores y dos inferiores, que en la región lumbar impiden la rotación, pero permiten al mismo tiempo la flexión y la extensión limitadas entre dos vértebras contiguas.

ARCOS VERTEBRALES.

Los arcos vertebrales de las vértebras vecinas se unen entre sí por tres ligamentos de interés para el anestesiólogo.

- a). El ligamento amarillo, que se distiende entre las láminas.
- b) Los ligamentos interespinosos que unen los bordes -

superior e inferiores de las apófisis espinosas.

c) Los ligamentos supraespinosos que unen las puntas - de las apófisis espinosas.

MENINGES.

Los nombres de las meninges envolventes o membranas -- del sistema nervioso central son descriptivos per se. La - Duramadre es dura, la Aracnoides como una tela de araña, - la Piamadre tierna y suave.

DURAMADRE.

La duramadre, aunque continua, puede describirse en - dos partes: craneal y medular. La duramadre craneal se com- pone de dos capas, endosteal y menfíngea, íntimamente unidas- excepto donde engloban los grandes senos venosos que drenan la sangre del cerebro. A nivel del agujero magno, la capa - endosteal que recubre el cráneo se continúa con el periostio de la superficie ósea externa. La menfíngea viste el cerebro y se pliega hacia dentro para formar el tentorio cerebeloso y la Hoz del cerebro que divide la cavidad craneal en com- partimientos libremente comunicados, "evita el desplazamien- to de la carga craneal". La capa externa o endóstica de la- duramadre craneal está representada en el canal vertebral - por el periostio de revestimiento. La duramadre espinal o - teca, la hoja más externa y con mucho, la más dura de las - tres que envuelven la médula, es la continuación hacia aba- jo de la capa más interna o menfíngea de la duramadre cra- - neal.

Por encima está fijada firmemente a la circunferencia- del agujero magno occipital. Por debajo, la envoltura dural termina en el borde inferior de la vértebra sacra segunda, - donde es perforada por el filamento terminal, el hilo termi- nal de la piamadre que va desde el final de la médula para- fusionarse con el periostio de la parte posterior del ccc - cix.

El filamento terminal ancla médula y teca, y esta última se fija aún más, especialmente en el extremo inferior de canal vertebral, por fibras del ligamento longitudinal posterior. La duramadre recubre las raíces de los nervios espinales y también del nervio mixto a su paso por el foramen intervertebral.

ARACNOIDES.

La aracnoides es la media de las tres cubiertas cerebrales y medulares. Es una membrana delicada y avascular aplicada a la duramadre y, como ésta, termina en el borde inferior de la vértebra sacra dos. Existe un espacio mínimo, el espacio subdural, entre la duramadre y la aracnoides.

Contiene una escasa cantidad de líquido seroso que no tiene comunicación con el espacio subaracnoideo, el cual contiene líquido cefalorraquídeo. La duramadre y aracnoides están en tan íntimo contacto que, en el proceso de punción lumbar, no es posible atravesar la duramadre sin perforar su acompañante membrana.

En la región cervical, sin embargo, el espacio subdural es de más fácil acceso y es también más ancho lateralmente. Junto a las raíces nerviosas, un hecho que ha sido utilizado para la inyección de soluciones analgésicas y neurolíticas en el tratamiento del dolor de enfermedades malignas. Al describir la técnica de la punción lumbar, es corriente emitir toda referencia a la aracnoides; y, de hecho, el espacio subaracnoideo es en ocasiones, impropriamente referido de forma descuidada como espacio subdural.

PIAMADRE.

La piamadre es una membrana delicada, altamente vascular que recubre médula y cerebro, en este último sigue totalmente sus irregulares contornos. Proporciona una cubierta a cada raíz nerviosa que se continua con el epineuro del nervio, y se compone de dos capas.

FARMACOLOGIA DE LOS ANESTESICOS LOCALES.

- A). Definición
- B). Estructura química
- C). Clasificación.
- D). Mecanismo de acción.
- E). Metabolismo.
- F). Toxicidad.

A). Definición.- Los anestésicos locales son drogas que bloquean la conducción nerviosa cuando se aplican tópicamente al tejido nervioso, en concentraciones apropiadas.

Actúan sobre cualquier parte del sistema nervioso y sobre cualquier tipo de fibra nerviosa. Por ejemplo, cuando se aplican a la corteza motora cesa la transmisión de impulsos de esa área, y cuando se inyectan en la piel impiden la iniciación y transmisión de impulsos sensitivos.

- B). Estructura química.
Configuración molecular.

Los anestésicos locales tienen tres porciones anestofóricas:

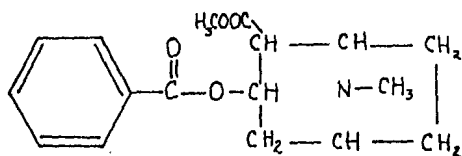
- a) Una cadena alifática o intermedia, que es el grupo pivote o isotérico.
- b). Un grupo amino secundario o terciario.
- c). Un residuo de hidrocarburo, lipófilo, puede ser tipo aromático, alifático o cíclico.

ANESTESICOS LOCALES DE TIPO AMINOESTER

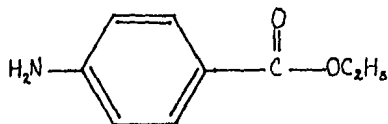
AGENTE

ESTRUCTURA QUIMICA

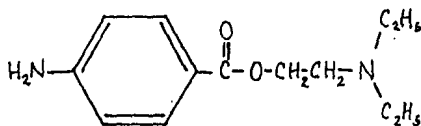
COCAINA



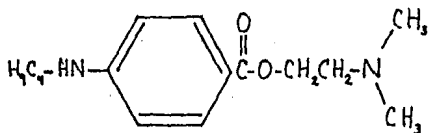
BENZOCAINA



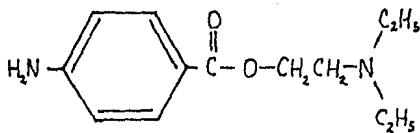
PROCAINA



TETRACAINA



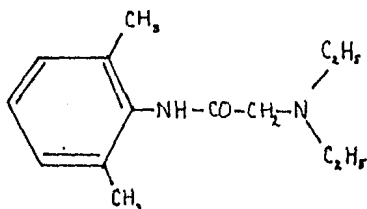
CLOROPROCAINA



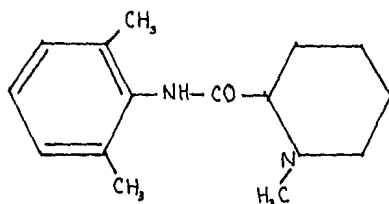
AGENTES

ESTRUCTURA QUIMICA

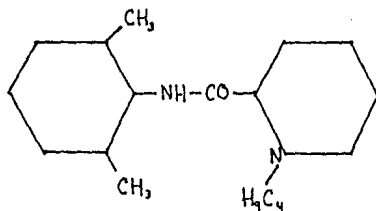
LIDOCAINA



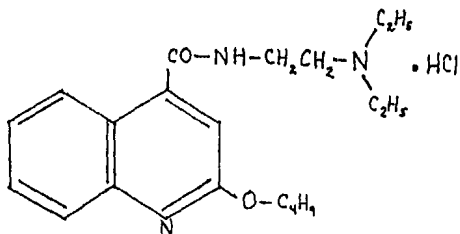
MEPIVACAINA



BUPIVACAINA



DIBUCAINA



C. CLASIFICACION DE ADRIANI.

ESTERES.

1. Esteres del ácido benzoico: cocafna, piperocafna, hexil - cafna.
2. Esteres del ácido amonibenzoico:
 - a) De tipo soluble: leucafna, procafna, cloroprocafna, - tetracafna, butina.
 - b) Con solubilidad limitada: benzocafna y butesina.
3. Acido paraetoxibenzoico: Intracafna
4. Ester del ácido carbámico: Dietano.
5. Productos sintéticos.

AMIDAS

1. Derivados ácidos de cadena recta de la xilidida.
 - Acido acético: xilocafna
 - Acido propiónico: propitocafna
2. Derivados del ácido pipecólico, de la xilidida mepivacafna
Bupivacafna.
3. Acido oxicinconico.
dibucafna

ALCOHOLES

1. Alcohol etílico
2. Alcoholes aromáticos: bencilo, saligenina

D. MECANISMO DE ACCION.

Aparentemente los anestésicos locales bloquean la permeabilidad de la membrana al sodio, fijando o aumentando gradualmente el umbral de excitabilidad de la membrana impidiéndose en consecuencia la despolarización y el potencial de acción.

Para otros los anestésicos locales parecen bloquear la conducción del nervio compitiendo con el calcio en algún sitio receptor que controla la permeabilidad. Probablemente en general se deba su efecto a una alteración global sobre la permeabilidad de la membrana en los diferentes iones.

Otros autores consideran que los anestésicos locales -- alternan la permeabilidad actuando o aumentando la presión monomolecular de lípidos, cerrando así las vías por donde pasan los iones.

Las zonas receptoras de anestésicos locales varía para cada uno de los experimentadores, así para unos está en la superficie interna, para otros en la externa o bien en el espesor de la membrana.

Recientemente se ha postulado que la alteración de permeabilidad se debe al grado de desorden eléctrico que los anestésicos locales producen en la estructura de la membrana.

En resumen el mecanismo de acción de los anestésicos locales guarda relación con la sucesión de los siguientes acontecimientos;

- a. Fijación de las moléculas del anestésico local a -- lugares receptores.
- b. Disminución de la permeabilidad para el sodio.
- c. Disminución de la intensidad de despolarización.
- d. Fracaso para alcanzar el nivel del potencial umbral.
- e. Falta de desarrollo de un potencial de acción propagado.

f. Bloqueo de Conducción.

Forma activa de los anestésicos locales:

La mayoría de los anestésicos locales son sustancias débilmente básicas, poco solubles e inestables, por lo que se combinan con ácidos para formar sales solubles químicamente útiles. Esto en función del átomo esencial de nitrógeno que en los compuestos recién sintetizados actúan como amina terciaria (valencia tres) sin carga, y en forma de sal como amina cuaternaria (cinco valencia), cargado positivamente.

En solución la sal anestésica está en equilibrio con el catión cuaternario de carga positiva (BH^+) y con la amina terciaria o base libre (B) sin carga. La proporción relativa entre la base intacta (B) y el catión cargado (BH^+) y con la amina terciaria o base libre (B) sin carga. La proporción relativa, entre la base intacta (B) y el catión cargado (BH^+), depende del pKa del compuesto químico correspondiente, y el pH de la solución, o sea:

$$pH - pKa = \text{Log} \frac{BH^+}{B}$$

Como el pKa es constante para cualquier compuesto específico, la proporción relativa de base libre y de catión cargado, depende esencialmente del pH de la solución anestésica (BH^+).

El nitrógeno amino confiere propiedades anfóteras del agente. Así cuando el pH de la solución disminuye y aumenta la concentración de H^+ el equilibrio se desplazará hacia la forma catiónica cargada y habrá una cantidad relativamente mayor de cationes que de base libre. A la inversa, cuando el pH aumenta y la concentración de H^+ disminuye, el equilibrio se desplazará hacia la base libre. En última instancia tanto la base libre (B) como el catión cargado (BH^+) de los anestésicos locales intervienen en el proceso de bloqueo de conducción; sin embargo se ha llegado a comprobar que la base no -

cargada es la que difunde más rápidamente, facilitando una penetración óptima en el epineuro a través de la vaina nerviosa, por sus características de liposolubilidad mayor que la forma catiónica o cargada que es hidrosoluble, por lo que también ésta difunde adecuadamente en el medio tisular hídrico.

Es en esta forma de catión cargada en realidad la que se fija a la zona receptora de la membrana nerviosa. Ya se dijo anteriormente el grado de ionización depende del pH del medio tisular independientemente del pKa. Como la acción de los anestésicos locales es de naturaleza molecular, resulta que los cambios de ionización son reversibles y cambiantes de acuerdo al medio que atraviesan; así, una vez que la base atravesó la membrana celular y llega al medio celular que es negativa y de 7.8 de pH, se ioniza en esta fase ganando cargas positivas que combinan con los receptores (fosfatos) de carga negativa de la membrana celular, esta carga representada por las ligaduras de hidrógeno entre el fármaco y el receptor da por resultado el bloqueo. Detallando un poco más parece ser que la base libre y la forma iónica actúan sinérgicamente, de tal modo que la base libre estabiliza o bloquea la movilización del sodio manteniendo a la membrana repolarizada en tanto que la forma iónica, además de impedir la liberación de Ca, se acumula en el espesor de la membrana o en el citoplasma y se fija a los portadores negativos (fosfatos) de los productos del sodio por lo que su acción es más específica.

Bloqueo antidespolarizante:

El tipo de bloqueo que produce el anestésico local es antidespolarizante por lo tanto no se genera el potencial de acción ni hay inmigración de electrolitos, el resultado es la estabilización de la membrana. En los nervios mielínicos el agente sólo tiene su efecto en los nudos de Ranvier.

Especulativamente, se puede suponer que como la forma catiónica es la más activa del anestésico y es una amina cuaternaria, actuaría como el curaré.

Aunque los anestésicos locales son aplicados cerca del lugar de acción para tener su efecto local tanto éste como su efecto sistémico dependerá de varios factores que trazan la dinámica farmacológica y que proyectan en definitiva su perfil anestésico.

Algunos de estos factores son:

1. Solubilidad en los lípidos.- Muy importante para la penetración y fijación en la membrana celular, teniendo en cuenta la naturaleza de ésta. La solubilidad depende del coeficiente de partición, así en el caso de la procaína es menor a 1, por eso es menos potente. En tanto que la bupivacaína, tetracaína, y etidocaína varía de 30-140 indicando un alto grado de solubilidad por lo que su poder anestésico intrínseco es unas dos veces mayor que la procaína. Por lo tanto los anestésicos locales son muy solubles en lípidos, atraviesan más fácilmente la membrana nerviosa, lo cual se refleja biológicamente en un aumento de potencia.

2. Actividad vasodilatadora intrínseca. Depositado el anestésico. Parte es capturado por el medio y parte es absorbido por el sistema vascular; el grado de absorción depende del riego sanguíneo a través de la región donde se depositó la droga, por lo que la actividad vasodilatadora de diversos anestésicos locales influirá en su potencia y duración de acción.

Excepto la cocaína, todos los anestésicos locales son vasodilatadores, pero la intensidad es diferente para cada uno de ellos. La lidocaína y la mepivacaína que tienen in vitro similar potencia y duración, in vivo se diferencian por que la mepivacaína es de acción más potente ya que la lidocaína tiene mayor actividad vasodilatadora y se produce-

por esta razón absorción vascular mas intensa, de manera que queda menos lidocafna disponible para efectuar el bloqueo - nervioso.

3. Fijación a las protefnas.- Influye fundamentalmente en cuanto a la duración de la acción, de tal modo que sustan cias anestésicas que tienen mayor fijación a las proteínas - como la tetracafna, bupivacaina y etidocafna, son las que - originan una anestesia de mayor duración. La procafna se fi ja poco a las protefnas y su acción es relativamente breve.

4. pKa.- Es un factor muy importante, que representa el grado de ionización del anestésico y puede definirse como el pH en el cual las formas ionizadas (BH^+), y no ionizadas (B) están en equilibrio completo. El porcentaje de un anestésico local determinado que existe en forma de base cuando se in yecta en el tejido cuyo pH es de 7.4, es inversamente propor cional al pKa de dicho agente, por ej. la lidocafna tiene un pKa de 7.74, está ionizada en un 65% y no ionizada en un 35% con pH de 7.4. Por otro lado la tetracaina al mismo pH con un pKa de 8.6 está ionizada en un 95% y no ionizada en un 5% lo cual muestra que como base libre es muy poco porcentaje.- Está comprobado que los anestésicos locales cuyo pKa se acer ca más al pH del tejido tienen un comienzo de acción más rá pido que los que tienen un pKa alto.

En resumen, el tiempo de iniciación es función de la ra pidez de difusión de un anestésico a través del epineuro y - esta a su vez, guarda relación con el porcentaje de droga - que se halla en forma de base. Sin embargo, en vivo, este as pecto depende además del tipo de tejido conectivo no nervio so, aunque tengan el mismo pKa.

E). Metabolismo.

A pesar de que el número de radicales químicos con que cuentan las moléculas de los fármacos, permiten muchas combi naciones, los mecanismos utilizados, por los sistemas enzima ticos, metabolizadores son relativamente pocos, actualmente,

bastante bien conocidos, por ello resulta posible, predecir los probables productos de biotransformación o metabolitos. Son en general más polares y menos liposolubles que la molécula de origen, por lo que es reducida su grado de reabsorción tubular renal y se favorece la excreción.

Es comprensible que los metabolitos puedan ser más o menos activos, que el compuesto original e incluso presentar variedad de acciones totalmente distintas que las de las moléculas de origen, como consecuencia de su presencia puede contribuir a los efectos tóxicos secundarios a las concentraciones demasiado elevadas de los anestésicos locales en el plasma.

Así, la farmacocinética de los metabolitos, puede ser la misma de la molécula madre y otra diferencia, según sean sus velocidades de formación, distribución y eliminación.

La farmacocinética de la anestesia espinal incluye tres fenómenos: distribución de los anestésicos locales dentro de los tejidos del espacio subaracnoideo, y eliminación de los anestésicos del espacio subaracnoideo.

Captación.

Esa distribución del anestésico local en el líquido cefalorraquídeo determina la captación del anestésico local por el tejido en el canal espinal. Dentro de estos tejidos la captación es mayor cuando la concentración del líquido cefalorraquídeo de anestésico local es mayor. Si la concentración del líquido cefalorraquídeo es mayor en el sitio de la inyección no depende a la baricidad de la solución anestésica inyectada ni a la posición del paciente durante e inmediatamente después de la inyección.

La magnitud del deterioro neurológico producido por la anestesia espinal está determinada por la captación, la cual a su vez está determinada por la concentración del anestésico local en el líquido cefalorraquídeo. Por lo tanto tenemos

el hecho de que la concentración del anestésico local en el líquido cefalorraquídeo disminuya linealmente en ambas direcciones, esta en función de la distancia, del sitio de mas alta concentración, significa esto que, la anestesia espinal esta inevitablemente asociada con diferentes grados de denervación neural, zonas de bloqueo diferente, por arriba y abajo del área de máxima denervación.

La captación del anestésico local dentro del cordón medular incluye dos procesos. Uno es la difusión a lo largo de un gradiente de concentración de líquido cefalorraquídeo a través de la piamadre directamente dentro del cordón. Este es un proceso lento. Tal difusión puede afectar solamente las porciones mas superficiales del cordón.

El otro mecanismo incluye los espacios de Virchow-Robin los cuales son extensiones del espacio subaracnoideo que acompaña a los vasos sanguíneos que entran en el cordón espinal de la piamadre. A través de estos espacios, los anestésicos disueltos en el líquido cefalorraquídeo tienen acceso directo a áreas mas profundas del cordón.

Por que mas anestésico local es tomado por un tejido que por otro?; es debido a tres factores que operan simultáneamente: accesibilidad, contenido de lípidos y flujo sanguíneo tisular.

Los factores farmacodinámicos tales estos especialmente cuando son combinados con el hecho de que diferentes tipos de fibras nerviosas son bloqueadas por diferentes concentraciones de anestésico, explican por que no todas las fibras nerviosas y tractos son simultáneamente e igualmente bloqueados durante el inicio de la anestesia espinal. La discriminación de temperatura es bloqueada primero, entonces la denervación simpática preganglionar ocurre, seguida por el bloqueo de fibras sensoriales somáticas y entonces se bloquean las fibras motoras somáticas. Las últimas fibras en ser bloqueadas son aquellas en tractos dentro del cordón espinal.

Eliminación.

Los anestésicos locales son removidos del espacio subaracnoideo por difusión y absorción vascular. La eliminación no incluye el metabolismo del anestésico dentro del espacio subaracnoideo. La eliminación de los anestésicos locales del espacio subaracnoideo por difusión a través de la dura del líquido cefalorraquídeo a el espacio epidural por un gradiente de concentración representa una significativa vía de eliminación.

La pérdida del anestésico local por difusión de tejido neural a el líquido cefalorraquídeo y entonces a el espacio epidural toma lugar simultáneamente con la absorción vascular de los anestésicos dentro del espacio subaracnoideo, incluyendo la absorción vascular en el cordón mismo.

La bupivacaina sufre H desalquilación, dando la 2-pipecolixilidina PPX, es una desbutilación bastante fácil. Por otro lado se produce también hidroxilación del anillo aromático. La PPX aparece en un 50% en la orina sin modificar.

F). TOXICIDAD

Los anestésicos locales actúan en parte estabilizando las membranas, cruzan rápidamente la barrera hematocerebral. Por consiguiente no es sorprendente que surja un mayor margen de toxicidad dentro del Sistema Nervioso Central.

Toxicidad Clínica.

La incidencia de reacciones del sistema nervioso central siguiente a un procedimiento de bloqueo regional a sido reportado por Moore y Brindenbaugh como de 1.5%. Este dato fue derivado de un estudio de 36 113 procedimientos. En el mismo estudio, sólo el 2% de las reacciones desfavorables se pensó que podrían haber sido de origen alérgico, como quiera que sea el 98% remanente donde la consistencia con un efecto tóxico fue del anestésico local.

Tanto en el cerebro como en la sangre, las concentraciones de anestésico local aumentaron, como a sido descrito por una secuencia de signos y síntomas ocurridos. Las concentraciones en las cuales los cambios ocurrieron, varían con las diferentes drogas, pero los patrones son virtualmente idénticos. En bajas concentraciones de droga, los efectos iniciales sobre el sistema nervioso central son aquellos como la sedación y analgesia, combinados con una propiedad anticonvulsivante.

Puesto que estos efectos son algunas veces terapéuticamente buscados, ellos probablemente no podrían ser considerados signos de toxicidad.

Sensaciones progresivas experimentadas por el paciente con concentraciones mas altas podrían incluir vértigo o coma parálisis, sabor metálico, disturbios visuales y auditivos, náuseas, somnolencia, desorientación, marco. Signos paralos objetivos podrían ser incluidos la euforia, disartria, sistagmus, sudoración, vómitos, agresividad, locura, irracionalidad, desorientación, inconciencia periódica. En una más alta concentración signos objetivos progresan sobre todo en aquellos de irritación neuronal, incluyendo temblor, fasciculaciones, movimientos coreicos por último convulsión franca. Las convulsiones quizás sean tónicas o tónico-clónicas. Esto podría progresar para generalizar depresión del sistema nervioso central, con coma y finalmente muerte por depresión respiratoria. Los anestésicos locales son también cardiotóxicos y una depresión cardiovascular también puede presentarse antes de la depresión respiratoria, pero esto es variable, y más concorde a la depresión respiratoria antes que una severa depresión cardiovascular.

Dosis tóxica.

Una determinación precisa de la dosis tóxica para cada anestésico local no ha sido determinarla, presumiblemente por la multinidad de factores incluidos. Acerca de estas --

susceptibilidades individuales se manifiestan determinaciones mayores y desconocidas.

Los factores que determinan la labilidad del anestésico local en forma activa del sistema nervioso central incluyen: el modo de administración, sitio de administración, concentración de la droga, unión a protefnas, solubilidad lípidica, - metabolismo, estado acido-base, interacción con otras dro -- gas.

DOSIS OPTIMA DE LA BUPIVACAINA PARA ANESTESIA ESPINAL

OBJETIVOS.

El presente estudio se llevó a cabo con el objetivo de encontrar la dosis óptima de Bupivacaina en la anestesia -- espinal, para cualquier tipo de cirugía que sea candidata - para anestesia regional, ya que actualmente conocemos ampliamente este medicamento a nivel peridural, mas no a nivel sub aracnoideo. Y al mismo tiempo demostrar que no es tal toxicidad que se le ha asociado.

MATERIAL Y METODOS

Muestra.

Se escogieron al azar pacientes que acudieron para cirugía programada del Hospital "Gral. Ignacio Zaragoza" ISSSTE, llevándose a cabo en el área de quirófano, recuperación y - área de hospitalización, para cirugía diversa (abdominal, - urológica, ginecológica y de ortopedia), los cuales recibirían anestesia regional.

Fue un total de 30 pacientes de ambos sexos.

Las edades variaron desde 20 a 79 años, sin importar - la estatura o algún peso específico. Los pacientes se dividie ron en tres grupos cada uno de diez pacientes, de acuerdo a la dosis que se empleo, calificándose en un riesgo quirúrgico anestésico grado I-II.

Se excluyeron todos los pacientes que se negaron a la - técnica regional, lo mismo si presentaba alguna enfermedad - sistémica o regional a nivel de la región lumbosacra.

Material empleado.

1. Equipo de bloqueo, el cual está formado por: una ba - ta estéril, vaso para antisepsia, piza de anillos, una jeringa de 10 cc. una jeringa de 5 cc.

2. Aguja número 22 se uso para realizar la punción sub - aracnoidea.

3. Esfigmomanometro astropulse 99

4. Estetoscopio Littmann.

El anestésico local utilizado fue bupivacaina isobarica se uso de la siguiente manera:

	Dosis	concentración	volumen
Grupo I.	10 mg.	0.5%	2 cc
Grupo II.	15 mg.	0.5%	3 cc
Grupo III.	25 mg.	1%	2.5 cc

Método.

Todos los pacientes fueron previamente valorados clínicamente, determinándose su riesgo anestésico-quirúrgico según la clasificación de la Sociedad Americana de Anestesiología (ASA). No se premedicaron los pacientes.

Previo al procedimiento anestésico a todos los pacientes se les instaló una venoclisis con cateter número 17, para mantener una vfa venosa permeable y se disponía del equipo de ventilación adecuado y elementos necesarios para resolver cualquier intubación que fuera necesaria.

A cada paciente se le transfundió solución Hartman 500-cc media hora antes del procedimiento anestésico, controlándose los pacientes en el pre, trans y postoperatorio, medianamente sus signos vitales.

Descripción de la técnica empleada para el bloqueo.

Con el paciente colocado en posición supina se le registró la presión arterial y el pulso cada dos minutos durante diez minutos antes de la punción, posteriormente se colocó al paciente en posición en decúbito lateral izquierda, con los miembros flexionados, lo mismo que la cabeza. Previa asepsia y antisepsia con solución de Merthiolate y colocación de campos estériles a nivel de la región lumbar, se llevó a cabo la punción subaracnoidea, administrándose el medicamento durante 1.5 minutos.

Parámetros para medir el efecto del anestésico local.

A. Se registró la presión arterial cada dos minutos durante los primeros quince minutos, cada cinco minutos durante el trasoperatorio, y cada quince minutos durante la recu-

peración hasta desaparecer la anestesia.

B. Registro del pulso de igual manera que la presión arterial.

C. Anestesia sensorial se valoró subjetivamente, dándosele pinchazos con una aguja al paciente, en una escala de - +=presencia de dolor, ++= detectaba el pinchazo pero no habfa dolor, +++= ninguna sensibilidad; empezándose a registrar su valoración cada dos minutos durante los primeros quince minutos, cada cinco minutos durante el transoperatorio y cada quince minutos en recuperación.

D. El bloqueo motor se valoró objetivamente pidiéndose al paciente que moviera los miembros inferiores, se registró con la siguiente escala: 1=presencia de leves movimientos, 0= ausencia de ellos, a mismo tiempo que la anestesia sensorial.

E. Se registró también el nivel de la anestesia sensorial.

El análisis estadístico se realizó mediante promedios (\bar{X}); desviación estándar (DS); y t de Student (P).

I.S.S.S.T.E.

HOSPITAL "GRAL. IGNACIO ZARAGOZA"

SERVICIO DE ANESTESIOLOGIA

SEXO	No. Pacientes %		No. Pacientes %		No. Pacientes %	
FEM.	8	80 %	2	20%	3	30%
MASC.	2	20 %	8	80%	7	70%
TOTAL	10	100 %	10	100%	10	100%

TABLA No.1 GRUPO I GRUPO II GRUPO III

La presente tabla se refiere a los datos promedios del sexo- el grupo I el 80% fueron pacientes femeninos, y el 20% masculinos; grupo II 20% femeninos y 80% masculinos; grupo III el 30% fueron pacientes femeninos y el 70% masculinos.

	X	X	X
EDAD	45.3 años	50.8 años	40.6 años
PESO	66.6 kg.	66.6 kg.	63.2 kg.
TQA	79.6 min.	79. min.	66. min.

TABLA No.2 GRUPO I GRUPO II GRUPO III

La presente tabla nos da los datos promedios de edad, peso y tiempo quirúrgico anestésico. La edad en el grupo I tuvo una media de 45.3 años, grupo II 50.8 años, grupo III 40.6 años. El peso grupo I 66.6 kg, el grupo II-66.6 kg. grupo III- 63.2 kg. El tiempo quirúrgico anestésico presentó las siguientes medidas: grupo I-79.6 min.; grupo II-79 min.; grupo III-66 min.

I.S.S.S.T.E.
 HOSPITAL "GRAL. IGNACIO ZARAGOZA"
 SERVICIO DE ANESTESIOLOGIA.

POSICION DEL PACIENTE TRANSOPERATORIO.	No.Pacientes %	No.Pacientes %	No.Pacientes %
GINECOLOGICA	8 80%	7 70%	6 60%
DECUBITO DORSAL	2 20%	3 30%	2 20%
DECUBITO LATERAL			2 20%

TABLA # 3

GRUPO I

GRUPO II

GRUPO III

La tabla anterior nos da el porcentaje de los pacientes de acuerdo a la posición, la cual fué la siguiente: el grupo I, ginecológica 8 pacientes 80%, decúbito dorsal 2 pacientes 20%; grupo II, ginecológica 7 pacientes 70%, decúbito dorsal 3 pacientes 30%; grupo III, ginecológica 6 pacientes 60%, decúbito dorsal 2 pacientes 20% y decúbito lateral 2 pacientes 20%.

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

29

I.S.S.S.T.E.

HOSPITAL "GRAL. IGNACIO ZARAGOZA"
SERVICIO DE ANESTESIOLOGIA

NIVEL DE LA ANESTESIA.	No. Pacientes %	No. Pacientes %	No. Pacientes %
D II		2 20 %	1 10 %
D III		1 10 %	
D IV			2 20 %
D V			1 10 %
D VI			2 20 %
D VII		1 10 %	
D VIII	2 20 %	3 30 %	
D IX		1 10 %	
D X	2 20 %	1 10 %	2 20 %
D XI	1 10 %		1 10 %
D XII		1 10 %	1 10 %
L II	1 10 %		
S III	1 10 %		

TABLA No.4

GRUPO I

GRUPO II

GRUPO III

En esta tabla se presentan los niveles de la anestesia alcanzados.

I.S.S.S.T.E.
 HOSPITAL "GRAL. IGNACIO ZARAGOZA"
 SERVICIO DE ANESTESIOLOGIA

	\bar{X}	DS	\bar{X}	DS	\bar{X}	DS
Tiempo de latencia de la anestesia sensorial.	11.2' ± 3.5		6.4' ± 2.6		6.9' ± 3.1	
Tiempo de latencia del bloqueo motor.	10.3' ± 5.0		5.4' ± 2.5		5' ± 1.6	
Duración de la anestesia sensorial.	205' ± 50.4		220' ± 37.4		257' ± 42	
Duración del bloqueo motor.	155' ± 64		179' ± 54.6		224' ± 51.1	

Tabla No. 5

GRUPO I

GRUPO II

GRUPO III

Se presenta la tabla de contingencia con los hallazgos comparativos entre los tres grupos estudiados, en cuanto a promedio (\bar{X}) y desviaciones estándar (DS); con los siguientes resultados; tiempo de latencia de la anestesia sensorial para el grupo I: 11.2' (\bar{X}) con DS de 3.5; para el grupo II: 6.4' (\bar{X}) con DS de 2.6' y para el grupo III: 6.9' (\bar{X}) con DS de 3.1'. Tiempo de latencia para el bloqueo motor: grupo I: 10.3' (\bar{X}); con DS de 5.0'; para el grupo II: 5.4' (\bar{X}), con DS de 2.5'; y para el grupo III: 5' (\bar{X}) con DS de 1.6'. Duración de la anestesia sensorial: grupo I: 205' (\bar{X}), con DS 50.5' grupo II: 220' (\bar{X}), con DS 37.4' y para el grupo III 257' (\bar{X}), con DS de 42'. Duración del bloqueo motor: grupo I: 151' (\bar{X}), con DS de 54; grupo II-179' (\bar{X}), con DS de 54.6' y para el grupo III-224' (\bar{X}) con DS de 51.1

I.S.S.S.T.E.
HOSPITAL "GRAL.IGNACIO ZARAGOZA"
SERVICIO DE ANESTESIOLOGIA

COMPARACION DE t DE STUDENT (P)			
Tiempo de latencia de - anestesia sensorial.	P > 0.05	P > 0.05	P < 0.05
Tiempo de latencia del- bloqueo motor.	P > 0.05	P > 0.05	P > 0.05
Duración de anestesia - sensorial.	P < 0.05	P < 0.05	P > 0.05
Duración del bloqueo - motor.	P < 0.05	P < 0.05	P > 0.05

Tabla No. 6

GRUPO I/II

GRUPO I/III

GRUPO II/III

Se presenta en esta tabla la comparación de t de Student entre los grupos estudiados, con los siguientes resultados: en cuanto al tiempo de latencia de la anestesia sensorial para el grupo I/II (P) fue mayor de 0.05; para los grupos I/III (P) fue mayor de 0.05 y para los grupos II/III fue menor de 0.05. Tiempo de latencia para el bloqueo motor: para los grupos I/II (P) fue mayor de 0.05; para los grupos I/III (P) fue mayor de 0.05 y para los grupos II/III (P) fue mayor de 0.05. Duración de la anestesia sensorial: para los grupos I/II (P) fue menor de 0.05; para los grupos I/III (P) fue menor de 0.05 y para los grupos II/III (P) fue mayor de 0.05. Duración del bloqueo motor; para los grupos I/II (P) fue menor de 0.05; para los grupos I/III (P) fue menor de 0.05 y para los grupos II/III (P) fue mayor de 0.05.

DISCUSION Y CONCLUSIONES.

La Bupivacaína ha sido ampliamente usada a nivel del espacio peridural para cualquier tipo de cirugía lo mismo que en obstetricia; y se conoce que cuando se aplica accidentalmente grandes dosis a nivel vascular y del espacio subaracnoideo, presenta reacciones tóxicas severas. Como convulsiones, excitabilidad del SNC, depresión cardiovascular y muerte. Mi inquietud fué que en el servicio se usa ampliamente a nivel del espacio peridural, mas no así en subaracnoideo.

Algunos autores como Sheskey en su estudio comparando diferentes volúmenes, concentración y dosis (10), en cirugía electiva urológica, no reportó ningún dato de mortalidad o complicación severa. Actualmente se ha empezado a usar la bupivacaína a nivel del espacio subaracnoideo a pequeñas dosis y volúmenes.

En la revisión que hizo Nicholas M. Greene, sobre Captación y eliminación de los anestésicos locales durante la anestesia espinal (1); menciona que todos los anestésicos locales penetran a la médula espinal a través de los espacios de Virchow-Robin, ya que ellos proporcionan la irrigación vascular al cordón medular, por lo que no podemos decir que un anestésico que sea muy tóxico por otras vías, lo sea más a nivel de espacio subaracnoideo, ya que todos penetran a la médula; en nuestro servicio a pesar de que la tetracaína es más tóxica que la bupivacaína se usa ampliamente.

En este estudio que se realizó, sólo un paciente presentó hipotensión- la cual ameritó uso de vasoconstrictor, ningún paciente presentó depresión respiratoria o toxicidad cardíaca (como alteraciones del ritmo) y otras.

En esta revisión trato de encontrar la dosis óptima para la anestesia espinal, ya que anteriormente se ha visto que el factor que más influencia ha tenido es la dosis, en comparación con la concentración y el volumen. Los parámetros que tomé para el seguimiento del estudio fueron: edad,-

sexo, peso, posición del paciente durante la cirugía, nivel de punción, se monitorizaron estrechamente la presión arterial, pulso, sensibilidad anestésica y bloqueo motor. En el grupo I, cuatro pacientes ameritaron anestesia general intravenosa, por analgesia insuficiente; y en el grupo III, un paciente presentó hipotensión severa, por lo que se le dio vasoconstrictor.

En el presente estudio la dosis III tiene un tiempo de latencia de sensibilidad anestésica y tiempo de latencia del bloqueo motor, más rápido que las dosis I y II, aunque las dosis II es igual a las dosis I en cuanto a esto.

El bloqueo motor y la duración anestésica dura más con la dosis II que con la I pero es igual con la dosis III.

En conclusión la dosis III alcanza más rápidamente la sensibilidad anestésica y el bloqueo motor que las dosis I y II y la duración de la anestesia sensorial y el bloqueo motor es más duradero que la dosis I e igual que la dosis II. En las dosis del grupo I, cuatro pacientes ameritaron anestesia general intravenosa, y en el grupo III únicamente un paciente ameritó vasoconstrictor por la presencia de hipotensión. Por lo tanto la dosis III es mejor que las dosis I y II puesto que actúa más rápido y dura más.

RESUMEN.

Este estudio se llevó a cabo en el servicio de anestesiología del Hospital "Gral. Ignacio Zaragoza" ISSSTE, México, D.F.; del período comprendido del 10. de diciembre de 1984 al 15 de febrero de 1985.

Se trató de encontrar la dosis óptima de bupivacaína en la anestesia espinal. Se estudiaron 30 pacientes dividiéndose en tres grupos para tres dosis diferentes. Siguiendo los datos tales como: sexo, peso, posición, tensión arterial, pulso, bloqueo motor, sensibilidad anestésica, nivel de anestesia; en las cirugías abdominales, urológicas, ortopédica y ginecológica.

De lo cual se concluye que la dosis III es la más efectiva y con ausencia de efectos colaterales.

BIBLIOGRAFIA

1. Nicholas M. Greene, MD.,: Uptake and elimination of local anesthetics during Spinal anesthesia. *Anest. Analg.*-62:1013-24, 1983.
2. Moore D.C.: Spinal Anesthesia: Bupivacaine Compared with tetracaine. *Anesth. Analg.* 59:743-50, 1980.
3. Chambers WA., Spinal Anesthesia with bupivacaine: effect of addel vasoconstrictor. *Anesth Analg* 61:49, 1982
4. Nolte, H.S.,: Spinal anesthesie mit isobaren bupivacain-0.5% *Anaesthesist* 26:33, 1977
5. Tuominen, M.K., Effects of posture on the spread of spinal anaesthesia with isobaric 0.75% or 0.5% bupivacaine. *Br J Anaesth.* 54:313,1982.
6. Chambers, W.A.: Effect of baricity en spinal anaesthesia with bupivacaine. *Br J. Anaesth* 53:279,1981.
7. Kalso, E.T.,: Effect of posture and some CSF characteristics on spinal anaesthesia with isobaric 0.5% bupivacaine. *Br J. Anaesth.* 54:1179, 1982.
8. Cameron, A.E.,: Spinal anesthesia using bupivacaine 0.5% plain variations in the extent of the block with patient age. *Anaesthesia* 36:318, 1981.
9. Collins, V.J.: *Anestésicos Locales. Anestesiología*, Editorial Interamericana, Segunda Edición- 689, 1981.
10. Sheskey., A dose-response study of bupivacaine for spinal anesthesia. *Aest. Analg* 62:931. 1983.
11. Petter, A.S.,: Neurotoxicity of anaesthetics. *Anesthesiology* 50:437, 1979.
12. Aldrete, J.A.,: Neurotoxic reactions to local anesthetic drug *J. Ky Med Assoc* 72:543, 1974.

13. Pflug, A.E.: Spinal anesthesia: Bupivacaine versus tetracaine *Anesth Analg* 55:489, 1976.
14. Ovassapian, A.J.,: Visual disturbances an unusual symptom of transurethral prostatic resection reaction. *Anesthesiology* 57:3321, 1982.
15. Chambergs, W.A.,: Spinal anesthesia with bupivacaine: - effect of added vasoconstrictor. *Anesth. Analg.* 61:49, - 1982.
16. Cohen, E.N.: Distribution of local anesthetic agents - in the neuraxis of the dog. *Anesthesiology* 29:1002, 1968
17. Pitkanen, L.H.,: Influence of age on spinal anaesthesia - with isaberic 0.5% bupivacaine. *Br J. Anaesth.* 56:279, - 1984.