

11202
2 leg.
38



Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Medicina

División de Estudios Superiores

**EFFECTOS SOBRE LOS SISTEMAS NERVIOSO Y CARDIOVASCULAR
PRODUCIDOS POR ALGUNOS ANESTESICOS LOCALES
EN BLOQUEO EPIDURAL**

TRABAJO DE FIN DE CURSOS

para obtener el título de
Postgrado en Anestesiología



SECRETARÍA
DE LA
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
HOSPITAL GENERAL
CENTRO EDUCACION
MÉDICA

Autor: DR. JORGE LOMELIN OGARRIO

Asesor: DR. FRANCISCO GARCIA MARQUEZ

Dr. Francisco Marquez

1986
Adm. G.

HOSPITAL GENERAL DE MEXICO, S.S.

FEBRERO DE 1986

[Handwritten signature]

[Handwritten signature]

**TRABAJOS CON
RUBRO 30.000**



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.

INDICE

INTRODUCCION	1
HIPOTESIS	6
OBJETIVO	6
DESARROLLO	6
DISCUSION	32
RESUMEN	36
REFERENCIAS	37

INTRODUCCION.

Al parecer, el primero en utilizar analgesia epidural fue Corning a fines del siglo XIX (36). El sospechó que los productos inyectados dentro del canal medular podían ser absorbidos por los abundantes plexos vasculares de la proximidad y dirigirse hacia la substancia de la médula espinal, por lo cual permite su medicación directa para tratar la enfermedad neurológica o conseguir analgesia quirúrgica. Poco más tarde la hipótesis de Corning fue desacreditada y descartada como poco científica.

Los franceses Sicard y Cathelin en 1901, dieron a conocer la analgesia epidural de forma independiente mediante el abordaje caudal (36). Después de los informes satisfactorios de ambos, Tuffier intentó la analgesia epidural por vía lumbar al final del mismo año, pero la falta de suerte y las dificultades correspondientes para localizar un espacio tan reducido hicieron que no se volviese a intentar durante varios años.

Heile en 1913, intentó revivir la idea del bloqueo epidural alto penetrando el canal medular por vía lateral, a través de los agujeros intervertebrales, en lugar de la punción por vía media, con propósitos quirúrgicos y terapéuticos, no teniendo mucha aceptación; reafirmando-se la vía caudal como la única segura para alcanzar el espacio epidural, quedando el campo de la analgesia limitado exclusivamente a la cola de caballo.

Fidel Pagés en 1921 (36), volvió a despertar el interés por la punción lumbar media y a resaltar la facilidad de su acceso y la amplitud de posibilidades que ofrecía en comparación con la caudal. Posteriormente durante varios años, la analgesia epidural fue practicada en forma empírica y, no obstante la obtención evidente de un tipo de

analgesia segmentaria, las bases anatómicas y farmacológicas de su mecanismo de acción eran virtualmente desconocidas, incluso los resultados fisiológicos eran observados solamente de forma somera, en consecuencia, los resultados clínicos eran insospechados e imprecisos.

Durante las últimas dos décadas, aparecieron nuevos instrumentos de análisis que posibilitaron las medidas de muchos aspectos fundamentales de esta técnica (36). La síntesis de ideas extraídas de las observaciones clínicas sistemáticas y de la investigación de las disciplinas afines han situado la analgesia epidural fuera de su primitivo clima de empirismo para colocarla en un nuevo nivel de flexibilidad y seguridad clínica.

La analgesia epidural tiene aplicaciones prácticas en tres áreas primordiales: cirugía, obstetricia y alivio del dolor crónico. Todos los segmentos del canal espinal, desde la base del cráneo hasta el hialto del sacro, son válidos para la inyección epidural, en consecuencia, la analgesia epidural se puede adaptar a casi cualquier tipo de cirugía, y se puede subdividir en tres categorías: anestesia epidural cervical, la cual no es muy comunmente usada; anestesia epidural torácica, que ha sido utilizada para la realización de bandas segmentales de analgesia en los dermatomas torácicos medios y bajos y ha tenido beneficio para aliviar el dolor postoperatorio de cirugía torácica o abdomen alto; la anestesia epidural lumbar ha sido utilizada en procedimientos quirúrgicos que involucran abdomen bajo, pelvis, periné, extremidades inferiores y procedimientos obstétricos; la anestesia caudal esta generalmente reservada para cirugía pélvica y perineal y para parto vaginal.

La anestesia local es una pérdida de la sensación en un área circunscrita del cuerpo debido a una depresión de la excitación en las terminaciones nerviosas o una inhibición de los procesos de conducción del

tejido periférico. Este estado de anestesia localizada puede ser realizado por mecanismos físicos (trauma, baja temperatura, anoxia) y químicos (cocaína, benzocaína, tetracaína, lidocaína, mepivacaína, bupivacaína, etiodocaína). El uso de sustancias químicas para prevención o tratamiento del dolor local fue originada en América del Sur también durante el siglo XIX.

Niemann en 1860 logró aislar la cocaína de la planta nativa de Perú *Erythroxylon coca*, pero su uso clínico fue apreciado hasta 1884 cuando Koller reporta la aplicación de cocaína en el saco conjuntival produciendo analgesia tópica en el ojo (4). Halstead inyecta esta sustancia para la producción de bloqueo nervioso periférico. Bier en 1898 realiza una anestesia espinal con cocaína (4).

La identificación química de la cocaína (éster del ácido benzoico) permitió a la síntesis de numerosos compuestos, los cuales son básicamente derivados del éster del ácido benzoico (4). La benzocaína fue identificada por Ritsert en 1890. En 1905 Einhorn y Braun reportaron la síntesis de la procaína, un éster del ácido para-aminobenzoico.

La tetracaína, el éster más potente de la serie del ácido benzoico, aparece en 1930 (4).

Lofgren en 1943 logra sintetizar la lidocaína, pero fue hasta 1948 que se introduce a la práctica clínica (4), como el primero de una serie de anestésicos locales de tipo amida. Desde su aparición, el fármaco demostró que poseía propiedades que lo situaban por encima de otros anestésicos locales. La mepivacaína fue introducida a la práctica clínica en el año 1957 (4), demostrando que sus cualidades son casi idénticas a la lidocaína pero con duración de su efecto más prolongado. La prilocaína, la cual tiene una estructura química muy similar a la lidocaína, pero la cadena propilo de la parte hidrofílica de la médula le confiere

una duración más prolongada, fue introducida en 1960. Telivuo (4) en 1963 introduce la bupivacaína, pudiéndose utilizar en seis concentraciones diferentes que oscilan entre 0.125 y 0.75%. La etidocaína fue introducida como ensayo clínico en 1972 (4), siendo en la actualidad bien conocidos sus detalles farmacocinéticos. Además del efecto anestésico, los anestésicos locales producen otros efectos diversos por bloqueo epidural. Dentro de sus efectos cardiovasculares, los anestésicos locales están normalmente asociados en diferente grado con una disminución en la presión arterial sistémica, gasto y frecuencia cardíacos (1,2); estos efectos son debidos principalmente al nivel de analgesia peridural por extensión del bloqueo y por el tipo de anestésico local utilizado (3,4).

Los anestésicos locales deprimen las membranas excitables en el sistema cardiovascular y también la conducción y contractilidad intracardíacas en relación con la dosis (5,6). Las concentraciones subconvulsivas pueden ocasionar dificultades circulatorias, sobre todo en el feto y en el recién nacido, en los que los fenómenos de enlace competitivo y la eliminación lenta pueden conducir a una situación más crítica que en el adulto.

Con respecto a la toxicidad y margen terapéutico a nivel del sistema nervioso central por la administración de algunos anestésicos como bupivacaína y etidocaína, se han reportado algunas controversias (7,8,9, 10).

Algunos autores (7,9) encuentran el mismo grado de toxicidad para la bupivacaína y la etidocaína. En otros estudios (8,10) reportan una toxicidad menor con la etidocaína que con la bupivacaína.

En base a lo anterior surgió el interés por analizar los efectos sobre el sistema nervioso central y cardiovascular producidos por el bloqueo epidural con algunos anestésicos locales con el propósito de es-

clarecer e incrementar el conocimiento acerca de sus posibles efectos adversos.

HIPOTESIS

1. Si realmente los efectos cardiovasculares y sobre el sistema nervioso central son de consideración a dosis utilizadas en el bloqueo epidural con lidocaína, bupivacaína y etidocaína, existe la posibilidad de tenerlos en cuenta como criterio en su utilidad clínica.
2. Es probable de que el análisis de los resultados obtenidos por algunos autores logre esclarecer si la bupivacaína y la etidocaína tengan el mismo grado de toxicidad a nivel del sistema nervioso central y cardiovascular, o bien éste sea diferente.

OBJETIVO

1. Conocer los efectos sobre el sistema nervioso central y cardiovascular en el bloqueo epidural.
2. Comparar grado de toxicidad a nivel del sistema nervioso central y cardiovascular de la bupivacaína y de etidocaína.

DESARROLLO

Se sabe que algunos de los efectos nocivos o indeseables con algunos anestésicos en el sistema nervioso central operan también sobre el sistema cardiovascular, y la acidosis intensifica tales efectos.

Anderson y Cols. (11) analizaron algunas de estas variables en corazones fetales aislados, obtenidos por histerectomía electiva. En este estudio los efectos en la acidosis con la administración de mepivacaína parecen sumarse con una eyección ventricular máxima ($dp/dt \text{ max}$) en forma importante como lo muestra la figura 1.

Concluyendo que la influencia de la acidosis en la toxicidad del anestésico local es similar, tanto en el sistema nervioso central como en el cardiovascular. Por otro lado D. Sage y Cols. (12) analizaron la

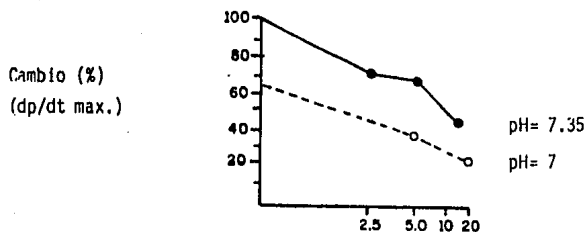


FIGURA 1. Concentración de mepivacaína (mg/ml).

presencia de acidosis e hipoxia de la bupivacaína y lidocaína en aurículas de cobayo, demostrando que, bajo condiciones normales, la bupivacaína es 5 a 10 veces más tóxica que la lidocaína, reflejando su potencia relativa como anestésico local. En estado de hipoxia o acidosis metabólica no se altera este radio, pero con hipercarbia aumentaba considerablemente la toxicidad de la bupivacaína en relación con la lidocaína. Sin embargo, existen reportes clínicos (13, 14) sobre paro cardíaco aso-

ciado con la administración de bupivacaína y etidocaína y parecen ocurrir simultáneamente con convulsiones a pesar de una adecuada ventilación y oxigenación.

Experimentos en animales (7,15) han demostrado que el sistema cardiovascular es más resistente que el sistema nervioso central a la bupivacaína, etidocaína y lidocaína. Cuando se realiza ventilación artificial, la dosis necesaria para producir colapso cardiovascular es varias veces mayor que la necesaria para producir parálisis respiratoria. En dichos estudios se observa que la concentración plasmática con la cual se producen las crisis convulsivas con la lidocaína (18.2 ± 1.5 mcgr/ml), bupivacaína (4.5 ± 1.7 mcgr/ml) y etidocaína (4.3 ± 1.4 mcgr/ml), se encuentran incrementos muy leves en la presión arterial y frecuencia cardíaca, lo cual vuelve a cifras normales al terminar la crisis convulsiva. La frecuencia respiratoria prácticamente no sufrió modificaciones la PaO₂ varió de 210 a 290 torr y la PaCO₂ sufrió una insignificante disminución.

Hirochika Komai y Cois (16) encontraron en corazones aislados de rata una marcada potencialización de la toxicidad cardíaca de los anestésicos locales, principalmente de la lidocaína y bupivacaína, con el incremento moderado en la concentración de potasio extracelular. Encontraron que la bupivacaína y lidocaína tenían poco efecto en la presión aórtica media, pero que la bupivacaína sobre la frecuencia ventricular era 14 veces más efectiva que la lidocaína en disminuir la frecuencia ventricular. Por otro lado, la bupivacaína fue solamente 6 veces más efectiva que la lidocaína por disminuir la frecuencia auricular (la concentración de bupivacaína y lidocaína para inhibir 50% la frecuencia ventricular y auricular fue de 7 mg/l y 100 mg/l; y 20 mg/l y 120 mg/l, respectivamente). El efecto inhibitorio de la bupivacaína sobre la fre-

cuencia ventricular fue potencializado grandemente por la hipercalemia, como lo muestra la figura 2.

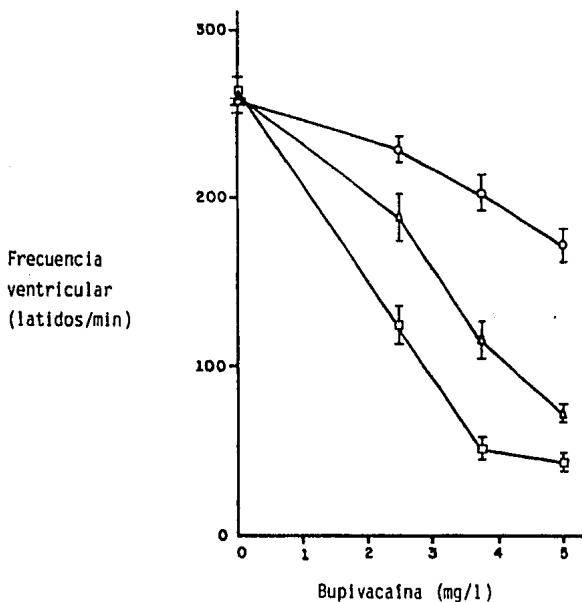


FIGURA 2. Efecto de la hipercalemia sobre la bupivacaína en la inhibición de la frecuencia ventricular. Concentración de K⁺:
0 = 5,9 mEq/l (normal); (Δ) = 8.0 mEq/l; (□) = 9.0 mEq/l.

En cada concentración de bupivacaína, la potencialización por la hipercalemia de 8.0 ó 9.0 mEq/l, fue estadísticamente significativa (P = 0.05), comparado con el valor correspondiente obtenido en presencia de la misma concentración del medicamento y con una concentración

normal de potasio (5.9 mEq/h). Se recalca que la hiperkalemia (arriba de 9.0 mEq/l) no tiene efecto sobre la frecuencia ventricular en ausencia de bupivacaína.

El efecto inhibitorio de la bupivacaína sobre la frecuencia auricular no es potencializado apreciablemente por la hiperkalemia cuando la concentración de bupivacaína es relativamente baja (menor de 5.0 mg/l), como se muestra en la figura 3.

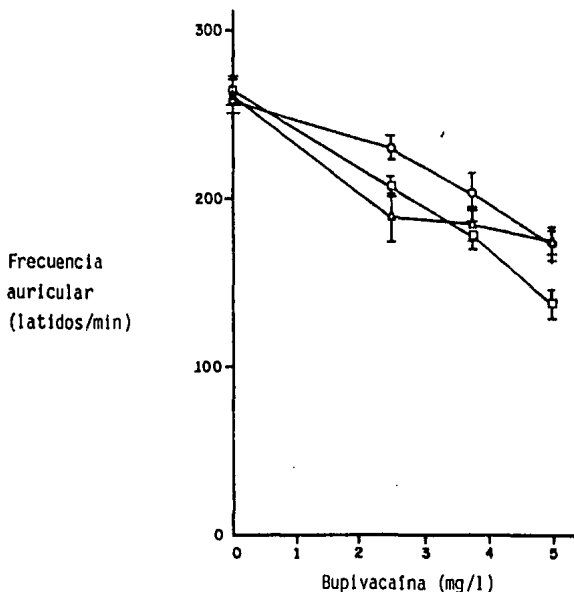


FIGURA 3. Efecto de la hiperkalemia sobre la bupivacaína en la inhibición de la frecuencia auricular. Concentración K⁺: 0 = 5.9 mEq/l (normal); (Δ) = 8.0 mEq/l; (\square) = 9.0 mEq/l.

Esto nos indica que la hiperkalemia, en presencia de una concentración relativamente baja de bupivacaína, actúa potencializando la disminución de la actividad ventricular por alteración de la conducción A-V, tanto por afección en la actividad del marcapaso del nodo SA o en la conducción por la aurícula.

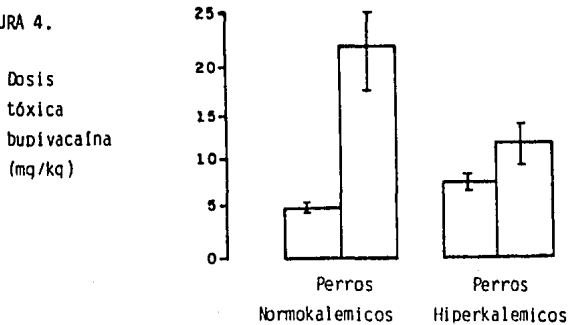
P. Avery y Cols. (17) en su investigación en 14 perros sesados con morfina e intubados, encontró que en los perros normocalemicos e hipercalemicos tendían a mostrar respuestas hemodinámicas similares a dosis tóxicas para el sistema nervioso central y cardiovascular. La actividad convulsiva produjo marcada elevación de los parámetros hemodinámicos mientras que mantenían un gasto cardíaco estable. La toxicidad cardíaca apareció predominantemente en forma súbita como arritmias ventriculares, seguido de colapso circulatorio repentino.

Una prolongación significativa del intervalo P-R, QRS y Q-T de magnitud comparable sólo ocurrió con cada grupo de perros. En los perros normocalemicos, hubo una diferencia significativa entre la dosis de bupivacaína que causaba toxicidad a nivel del sistema nervioso central, y la que causaba toxicidad a nivel del sistema cardiovascular (media de 5.0 mg/kg vs 21.1 mg/kg). En los perros hipercalemicos la dosis de bupivacaína fue sólo una diferencia significativa con toxicidad cardiovascular muy cerca de la dosis convulsiva. La toxicidad cardiovascular de bupivacaína fue potencializada significativamente por la hiperkalemia, requiriendo menos de la mitad de la dosis para obtener las manifestaciones de toxicidad cardíaca, en tanto que la dosis para toxicidad en el sistema nervioso central permaneció prácticamente sin cambios, lo cual puede ser observado en la figura 4.

También se ha dicho mucho en varios reportes clínicos sobre el prolongado efecto cardiotóxico de la bupivacaína administrada inadvertida-

mente en forma intravenosa (13,18).

FIGURA 4.



La mayor solubilidad lipoidea y unión a proteínas de la bupivacaína incrementan la duración de su efecto miocárdico. La presencia de colapso cardiovascular súbito (fibrilación ventricular, taquicardia ventricular, asistolia o bloqueo completo) pueden ocurrir inmediatamente después de una inyección rápida del anestésico local y la resucitación es generalmente difícil requiriendo masaje cardíaco durante 45 minutos o más.

R. W. Loehning y Cois. (19), compararon los efectos de la bupivacaína y lidocaína en el corazón aislado de cobayo y determinaron el tiempo de recuperación. Encontraron efecto depresivo significativo con bupivacaína (0.3 mcgr/ml) solamente en el flujo coronario y consumo de oxígeno 29.4% y 31.2%, respectivamente. Con concentraciones de 3 mcgr/ml, todos los parámetros estuvieron significativamente con depresión mayor de 39.6%. Con lidocaína 10 mcgr/ml no se produjeron cambios significativos en los parámetros estudiados, pero 30 mcgr/ml disminuyeron la frecuencia cardíaca 14.1% y el consumo de oxígeno 29.5%. El tiempo encontrado para la desaparición del efecto del anestésico local con la com-

pleta recuperación varió con cada parámetro medido, pero esto fue entre 15 y 45 minutos.

Al igual que otros autores (13,20,18), concluyen que la bupivacaína tiene efectos de depresión miocárdica a concentraciones clínicas que raramente causarían toxicidad cardiovascular (2.3 - 4.0 mcgr/ml plasma).

También Rudolph y Cols. (21) estudiaron los efectos cardiovasculares del umbral convulsionante, así como de la dosis supraconvulsionante de bupivacaína y etidocaína en gatos ventilados y comparados con la lidocaína. Después de tomar los parámetros de control, la dosis para el umbral de convulsión de los anestésicos locales fue determinada por infusión de lidocaína (4 mg/kg/min), bupivacaína (1 mg/kg/min), etidocaína (1 mg/kg/min). En su investigación los autores encontraron que la presión sanguínea sistólica de control no varió significativamente entre los 3 grupos de gatos.

Durante la infusión de una dosis para el umbral convulsionante de anestésico local, la presión sanguínea sistólica en los gatos que se administró lidocaína disminuyó un promedio de 5%, no así durante la administración de bupivacaína o etidocaína durante la cual la presión sanguínea sistólica se incrementó 15%. Después de administrar 2 veces la dosis convulsionante todas las presiones fueron significativamente menores que los niveles de control, y disminuían progresivamente conforme se administraba más anestésico. Con la administración de 2.3 veces la dosis convulsionante de lidocaína la presión sanguínea disminuyó 50% y con 3 veces la dosis convulsionante la presión sanguínea disminuyó 65%. Con la administración de 2.5 veces la dosis convulsionante de bupivacaína y etidocaína, la presión sanguínea disminuyó 71% y 61% de los niveles de control respectivamente.

La frecuencia cardíaca de control no varió significativamente en-

tre los 3 grupos. Pero si se encontró que disminuía más con la bupivacaína que con la etidocaína.

En el electrocardiograma se encontraron algunos cambios con bupivacaína y etidocaína, los complejos QRS comienzan a ensancharse y a aumentar de amplitud al minuto de iniciar la infusión (1 mg/kg). Aproximadamente después de la mitad de la dosis convulsionante de cualquier fármaco, la amplitud del complejo QRS fue 2 a 4 veces mayor que los niveles de control. Incrementando el número de extrasístoles ventriculares conforme la infusión progresaba, llegando a producir severas arritmias cardíacas con la bupivacaína y etidocaína, pero no con la lidocaína.

En cuanto a la potencia convulsionante, se encontró a la bupivacaína como el más potente convulsionante, la dosis convulsionante de la etidocaína no varía significativamente de la bupivacaína, y ambas son aproximadamente una cuarta parte de la dosis de lidocaína. Pero el nivel plasmático de la bupivacaína es aproximadamente la mitad que el de la etidocaína (Tabla 1).

TABLA 1

FARMACO	DOSIS CONVULSIONANTE mg/kg	NIVEL PLASMATICO mcgr/ml
Lidocaína	22.0 \pm 4.4	19.6 \pm 5.5
Bupivacaína	5.3 \pm 2.1	3.6 \pm 0.7
Etidocaína	6.3 \pm 1.2	6.6 \pm 1.6

La velocidad de infusión juega un papel muy importante al estable-

cer la dosis convulsionante. Así lo observó Malagodi y Cols. (37) en su investigación con cambios en los cuales incrementó la administración de etidocaína de 0.5 a 2.0 mg/kg/min, disminuyendo la dosis convulsiva total, por el contrario el efecto de la velocidad de infusión en la dosis convulsiva de bupivacaína fue insignificante.

D. B. Scott (8) realizó una investigación similar con humanos en un estudio doble ciego, administrando por vía intravenosa etidocaína, bupivacaína y lidocaína, comparando los signos y síntomas de toxicidad. La frecuencia y severidad de estos síntomas fueron relatados para el medicamento específico y la velocidad de infusión. La bupivacaína posee la mayor toxicidad intrínseca de los 3 medicamentos estudiados. A una velocidad de infusión de 10 mg/min, la dosis media para el umbral tóxico de bupivacaína fue de 112 mg, comparado con 236 mg de etidocaína, sugestivo de que la bupivacaína era 2.1 veces más tóxico que la etidocaína. A una velocidad de infusión de 20 mg/min, la etidocaína fue 1.55 veces menor que la lidocaína. El umbral tóxico de la etidocaína fue considerablemente menor a una velocidad de inyección de 20 mg/min (dosis media 161 mg/min) comparado con la administración del mismo agente a 10 mg/min (dosis media 236 mg). Una comparación de relativa toxicidad de bupivacaína y etidocaína a diferente velocidad de infusión (20 mg/min de etidocaína y 10 mg/min de bupivacaína) reveló que el umbral de bupivacaína fue de 1.43 veces menor que el de la etidocaína.

A una concentración plasmática de 1.75 mcgr/ml de etidocaína seguida de una infusión de 125 mg de este agente a una velocidad de 10 mg/min no mostraron ningún signo de toxicidad del sistema nervioso central. Sin embargo, cuando la etidocaína fue infundida a una velocidad de 20 mg/min, fue detenida después de 160 mg en el cual la concentración plasmática fue sólo 1.1 mcgr/ml, mostrando signos severos de toxicidad del siste-

ma nervioso central. En conclusión, los datos muestran que en las mismas condiciones clínicas, la bupivacaína es 1.43 a 2.1 veces más tóxica que la etidocaína.

La toxicidad sistémica del anestésico local es generalmente el resultado de cualquier administración intravenosa rápida en forma inadvertida, sobredosis o una rápida absorción del sitio de administración.

Staffan Sjögren y Cols. (22) estudiaron la concentración sanguínea de lidocaína en 22 pacientes con bloqueo peridural continuo, usando lidocaína al 0.4% goteada para alivio del dolor postoperatorio de colecistectomía. En 12 pacientes con bloqueo torácico con una dosis y velocidad de infusión de 3.2 ± 0.1 mg/kg/hr, y en 10 pacientes con bloqueo tóraco-lumbar a 4.5 ± 0.3 mg/kg/hr, con un tiempo medio de infusión de 38 horas.

Después de transcurridas 8 horas de infusión, la concentración sanguínea fue de 2.68 ± 0.15 mcgr/ml en 10 pacientes del grupo torácico y 3.64 ± 0.52 mcgr/ml en 8 pacientes del grupo lumbar. Después de 16 horas de infusión, los valores correspondientes fueron 3.51 ± 0.17 y 4.40 ± 0.94 mcgr/ml; y después de 38 horas 4.23 ± 0.45 y 4.81 ± 0.57 mcgr/ml, respectivamente (Figura 5).

Después de discontinuar la infusión peridural de lidocaína, la concentración plasmática promedio para ambos grupos después de 1.4 hrs. fue de 2.84 ± 0.35 mcgr/ml, después de 4.4 hrs. 1.42 ± 0.24 mcgr/ml, después de 9.2 hrs. 1.12 ± 0.22 mcgr/ml y después de 13.2 hrs. 1.10 ± 0.49 mcgr/ml. El tiempo para alcanzar la mitad de la concentración sanguínea de lidocaína fue de 2.6 horas. Después de 4 horas de eliminación del medicamento fue definitivamente bajo (Figura 5).

Los efectos cardiovasculares sistémicos encontrados con una concentración plasmática moderada de lidocaína menor de 6 mcgr/ml fueron simi-

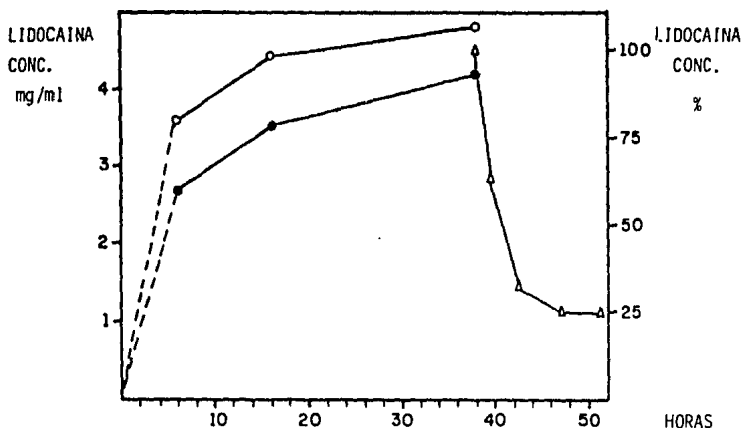


FIGURA 5. Concentración sanguínea de lidocaína durante 38 horas de infusión continua peridural de lidocaína al 0.4% y después de continuar la infusión. El grupo torácico está signficado por los círculos completos y el lumbar por los círculos incompletos. Los valores medios de ambos grupos están signficados por triángulos.

lares a los encontrados por otros investigadores (15,23,24), mostrando que inducía un incremento en el gasto cardíaco, frecuencia cardíaca y la presión arterial sistémica. La estimulación del sistema cardiovascular puede ser secundaria a una estimulación del sistema nervioso central o bien a una potencialización de estimulación exógena por la administración de epinefrina y norepinefrina, o a una potencialización de catecolaminas endógenas.

Una alta concentración plasmática de lidocaína puede inducir una severa depresión en la circulación central.

Los efectos tóxicos encontrados a nivel del sistema nervioso central fueron similares a los encontrados por Foldes y Cols (23) y Jorfeldt y Cols (30) donde mencionan que la concentración plasmática de lidocaína necesaria para originar signos neurológicos de toxicidad es de 5 a 5.3 mcgr/ml.

John J. Bonica (3) estudió los efectos cardiovasculares del bloqueo epidural según la dosis de lidocaína y el nivel de analgesia. La lidocaína al 2% fue inyectada con intervalos sucesivos para aumentar los niveles de bloqueo analgésico.

Durante la analgesia por abajo de T_4 la presión arterial media, resistencias periféricas totales, y CO se mantuvieron en sus límites normales.

Con bloqueo a nivel $T_2 - T_3$ las resistencias periféricas totales disminuyeron 15% y el CO aumentó 22.6%, resultando un incremento en la presión arterial media de 5%. Con bloqueo superior a T_1 las resistencias periféricas totales disminuyeron 18.7%, el CO se mantuvo cercano a lo normal, la presión arterial media disminuyó 16.3%. El flujo sanguíneo en las extremidades inferiores aumentó progresivamente hasta 292% con bloqueo a nivel $T_2 - T_3$ mientras que el flujo sanguíneo en las extremidades superiores disminuyó 58%. Con la extensión del bloqueo a T_1 el flujo sanguíneo en extremidades superiores aumentó 125%, mientras que el flujo sanguíneo en extremidades inferiores aumentó sólo 219%. Figura 6.

Se encontraron niveles sanguíneos de lidocaína después de 5 minutos de haberse administrado por vía peridural. El nivel plasmático máximo fue conseguido en 10 a 30 minutos, seguido de una rápida disminución después de 60 minutos de la administración, el nivel sanguíneo fue del 30

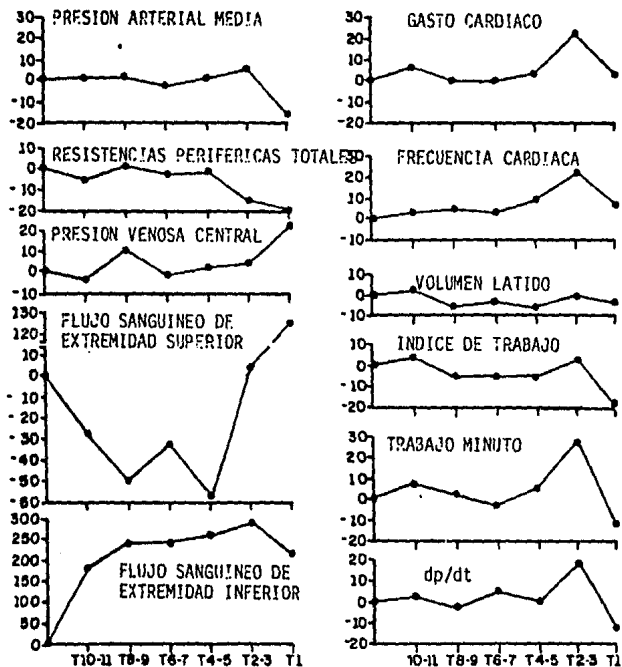


FIGURA 6. Respuesta circulatoria del bloqueo peridural a varios niveles.

al 40% de la concentración plasmática máxima.

Con las administraciones subsecuentes, el nivel plasmático máximo fue mayor que en los obtenidos con las administraciones anteriores, los valores finales fueron de 4.0 a 6.65 mcgr/ml. (Figura 7).

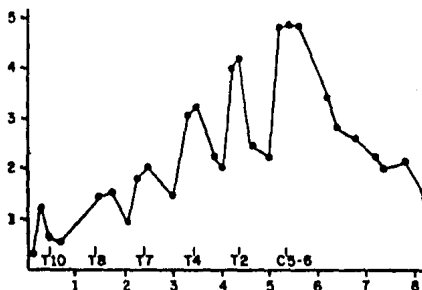


FIGURA 7. Niveles sanguíneos de lidocaína después de una inyección peridural en un sujeto.

Staffan Sjogren y Cols (25) estudiaron también los efectos cardiovasculares del bloqueo peridural con resultados similares a los anteriormente mencionados por R.J. Ward y Bonica (2,3) y R.J. Defalque (26).

Estudiaron un total de 23 pacientes divididos en 2 grupos. Uno de 13 pacientes a los cuales se realizó bloqueo torácico en $T_5 - T_6$ y con un total de metameras abarcadas de $T_2 - T_{12}$. El otro recibió bloqueo lumbar en $L_1 - L_2$ y con un total de metameras abarcadas de $T_4 - L_4$. La investigación abarcó 7 periodos en los cuales se tomaron los parámetros estudiados.

Período I, período de control, se realizan mediciones de los diferentes parámetros antes del bloqueo peridural.

Período II, media hora después de la inyección peridural de Xylocaina al 2%, 8ml. en el torácico y 15ml en el grupo de bloqueo lumbar.

Período III, una hora después de la cirugía y durante la analgesia obtenida con lidocaína al 0.4% por goteo a una dosis de 3.2 y 4.5 mg/kg/min. en el grupo torácico y lumbar respectivamente.

Período IV, en la mañana siguiente a la operación cuando el paciente seguía con el bloqueo peridural por cerca de 17 horas.

Período V, 30-60 minutos después de discontinuar el goteo de lidocaína, cuando aparecen los primeros signos de dolor.

Período VI, 60-90 minutos después de discontinuar el goteo de lidocaína, cuando todos los signos del bloqueo han desaparecido.

Período VII, reinstitución de la analgesia. Una hora y media después de haber reinstituido la analgesia.

Después de iniciado el bloqueo, el único cambio importante fue una disminución en la presión arterial media (PAM) del 10% (de 103 a 92mmHg).

Una hora después de la cirugía, durante el bloqueo peridural continuo hubo un incremento en el gasto cardíaco (Q) del 34% (de 6.2 a 8.2 Lt/min) y un aumento en el consumo de oxígeno (VO_2) del 39% (de 238 a 330 ml/min), por otro lado se encontró una disminución en las resistencias periféricas totales (TPR) del 26% (de 1299 a 929 dyn.sec.cm⁻⁵).

En la mañana siguiente, 17 horas después de la cirugía hubo un incremento en el Q de 43% (de 6.2 a 8.8 Lt/min) y de la frecuencia cardíaca (FC) de 17% (de 75 a 88 latidos/min), también se encontró un incremento en el VO_2 del 14% (de 238 a 274 ml/min), y hubo una disminución de las TPR de 27% (de 1299 a 839 dyn.sec.cm⁻⁵).

Durante el dolor postoperatorio, 90 minutos después de suspender el goteo epidural, aparecen signos de una estimulación simpática, con un

incremento en el Q del 50% (de 6.2 a 9.2 Lt/min) en la FC, del 28% (de 75 a 97 latidos/min) en la PAM del 10% (de 103 a 112 mm Hg), en el trabajo del ventrículo izquierdo del 62% (de 9.2 a 14.8 kg/m/min), en el trabajo de eyección del ventrículo izquierdo del 29% (de 115 a 145 g.m.), en la temperatura de la arteria pulmonar (de 37.0 a 37.7 °C) en el $\dot{V}O_2$ del 19% (de 238 a 289 ml/min).

Después de la reinstitución del bloqueo, los parámetros fueron los mismos que durante el bloqueo continuo (Tabla 2).

La concentración sanguínea de lidocaína que fueron encontrados durante su administración por vía epidural se muestra en la Tabla 3 .

El grupo de investigadores de Mc Lean y Cols (1) estudiaron los cambios cardiocirculatorios que ocurren después del bloqueo peridural torácico alto y de un bloqueo peridural total y la influencia de norepinefrina e isoproterenol.

Utilizaron 7 pacientes adultos con función cardiopulmonar normal, se les instaló cateter epidural de polivinil en $C_7 - T_1$ y en $L_3 - L_4$ administrándose mepivacaína al 1% 1mgr/kg en el bloqueo torácico y 4mg/kg en el bloqueo lumbar.

Al comparar los resultados con los valores normales encontraron en el bloqueo torácico alto una disminución en el gasto cardíaco. El índice cardíaco disminuyó de 3.7 a 3.1 Lt/min, la presión venosa central aumentó de 3.4 a 4.8 cmH₂O.

El volúmen de eyección disminuyó de 91 a 85 ml por latido al igual que la frecuencia cardíaca de 73 a 66 latidos/min. El isoproterenol aumentó el índice cardíaco de 3.1 a 4.2 Lt/min con aumento de la frecuencia cardíaca. Hay una reducción concomitante en las resistencias periféricas totales y de la presión venosa central.

Cuando se administra norepinefrina se encontró un aumento de la pre-

TABLA 2.

PERIODO	I		II		III		IV		V		VI		VII	
	T	L	T	L	T	L	T	L	T	L	T	L	T	L
Q l/min	6.2	6.1	6.2	6.5	7.9	8.5	9.0	8.6	7.9	8.8	9.1	9.2	8.2	8.2
F.C. lat/min	75	76	70	78	80	90	84	95	95	103	92	104	86	95
Volúmen (de eyección) ml	84	81	92	86	99	95	108	91	84	85	99	90	97	87
P.A.M. mmHg	103	104	91	95	100	94	92	95	103	114	112	113	93	104
T.P.R. din/seg/cm ⁻⁵	1322	1275	1319	1159	1017	833	833	848	949	1048	1022	1024	901	1120
VO ₂ ml/min	240	235	246	244	323	337	277	270	272	310	298	278	293	288

TABLA 3.

PERIODO	I		II		III		IV		V		VI		VII	
GRUPO	T	L	T	L	T	L	T	L	T	L	T	L	T	L
Concentración media	0.1	0.1	1.1	1.8	2.6	3.4	4.9	5.7	3.2	6.1	3.0	3.5	4.4	5.0

Concentración sanguínea de lidocaína mcgr/ml.

sión arterial, disminución en la frecuencia cardíaca, aumento en la presión venosa central, aumento en el índice cardíaco y un aumento en el volumen de eyección.

La adición del bloqueo peridural lumbar, creando así una simpatectomía total, produciendo una caída en la presión venosa central de 4.8 a 2.5 cm.H₂O.

El isoproterenol aumentó la frecuencia cardíaca de 67 a 84 latidos por minuto y el índice cardíaco de 3 a 4.9 Lt/min, una disminución en la presión de llenado cardíaco de 2.5 a 0.2 cm.H₂O y en las resistencias periféricas totales de 967 a 558 dynes/sec/cm⁻⁵.

Al administrar norepinefrina se encontró un aumento en la presión arterial media de 70 a 91 mm Hg, en la presión venosa central de 2.5 a 3.9 cm. H₂O y en las resistencias periféricas totales de 967 a 1254 dynes/sec/cm⁻⁵.

No presentando cambio significativo en el índice cardíaco o en el volumen de eyección. (Tabla 4, figuras 8,9,10).

La figura 9 muestra el índice cardíaco contra la presión impulsora o la presión absoluta de perfusión, y es de este modo un trazado de las resistencias sistémicas totales.

Las incompletas que pasan a través de cero son líneas de diferente resistencias. Ningún punto en la misma línea tiene una misma resistencia pero diferente índice cardíaco y presión impulsora. Con el bloqueo peridural alto hay un aumento de las resistencias, el bloqueo total causa una disminución. La norepinefrina no causa cambios o un incremento de las resistencias, mientras que el isoproterenol produce una marcada disminución en las resistencias.

La figura 10 muestra el trabajo del ventrículo izquierdo frente a la presión venosa central. Pero el bloqueo peridural alto y el bloqueo to-

tal disminuyen el trabajo del corazón por una disminución del flujo y presión.

El isoproterenol produce un mayor índice de flujo (4.5 l/min) que la norepinefrina (3.5 l/min) con el equivalente de energía consumida. (Tabla 4).

TABLA 4.

	C	CB	I ₁	N ₁	TB	I ₂	N ₂
PVC (cmH ₂ O)	3.4	4.8	0.8	4.6	2.5	0.2	3.9
FC (lat/min)	73	66	81	63	67	84	63
Índice cardíaco (l/min/m ²)	3.7	3.1	4.2	3.7	3.0	4.9	3.3
Vol. eyección (cc/latido)	91	85	97	103	79	105	93
PAM (mmHg)	87	79	74	92	70	62	91
TPR (dinas/seg/cm ⁻⁵)			682	1089	967	558	1254

Tabla 4. Mediciones durante el bloqueo peridural alto y total y con vasopresores.

C= control; CB= bloqueo cardíaco; I₁= isoproterenol con bloqueo cardíaco; N₁= norepinefrina con bloqueo cardíaco; TB= bloqueo total; I₂= isoproterenol con bloqueo total; N₂= norepinefrina con bloqueo total.

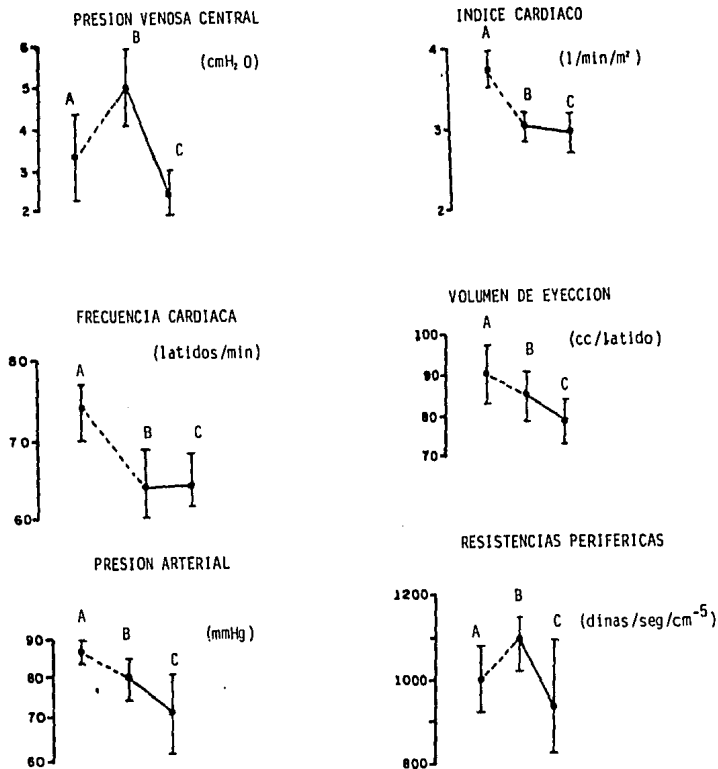


FIGURA B. Alteraciones hemodinámicas asociadas con bloqueo peridural alto y total. A= CONTROL; B= ALTO; C= TOTAL.

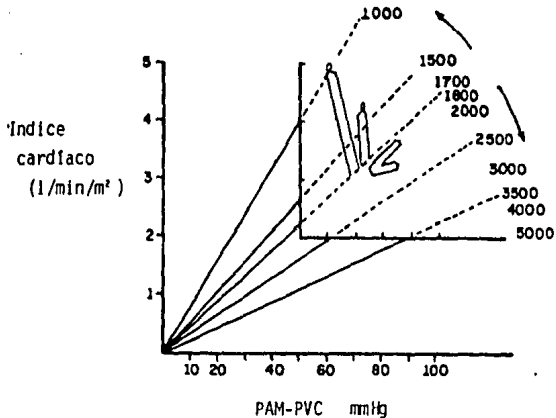
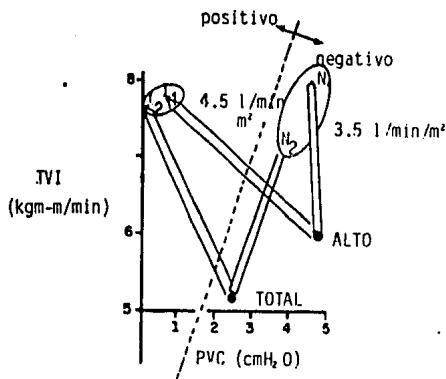


FIGURA 9. La gráfica muestra el índice de resistencia vascular sistémica, como una función del índice cardíaco trazado frente a la presión impulsora (presión sanguínea media menos presión venosa central). Las líneas desde cero son las isopletas de resistencia (cada línea es de resistencia constante, como el índice cardíaco y el cambio de la presión impulsora). C= control; EDA= epidural dorsal alta; ET= epidural total; I₁= epidural dorsal alta con isoproterenol; I₂= epidural total con isoproterenol; N= epidural dorsal alta con noradrenalina; N₂= epidural total con noradrenalina. Con el bloqueo epidural alto no hay un descenso de la tensión sanguínea y del índice cardíaco, y un ligero incremento en la resistencia sistémica. Al sumarse la epidural total, disminuye la resistencia sistémica en una dirección encaminada al control, pero produce un descenso ulterior del índice cardíaco y la presión sanguínea. El isoproterenol con cualquiera de los bloqueos refuerza el funcionamiento cardíaco y disminuye la resistencia periférica. La noradrenalina en cualquiera de ellos refuerza el funcionamiento cardíaco, sobre todo mediante la resistencia sistémica creciente.



GRAFICA 10. La gráfica del trabajo del ventrículo izquierdo (TVI), trazado frente a la presión venosa central (PVC), demuestra la energía externa consumida en la analgesia epidural alta y en la total, así como los efectos de los vasopresores isoproterenol y noradrenalina en cada nivel.

C= control; ALTO= bloqueo dorsal alto; TOTAL= alto mas bloqueo lumbodorsal; I₁= isoproterenol mas bloqueo dorsal alto; N₁= noradrenalina mas bloqueo dorsal alto; N₂= noradrenalina mas bloqueo dorsal alto.

El índice cardíaco aproximado producido por cada fármaco queda registrado al lado de cada zona farmacológica de gasto de energía. Todos los efectos a la izquierda de la línea, desde el control hasta cero, representan una respuesta inotrópica positiva y a la derecha una respuesta inotrópica negativa.

El isoproterenol produce un flujo superior al de la adrenalina con el equivalente gasto de energía. Trabajo= GCxPS. TVI= GCxPAMx0.0144 (kg/m/min)

Siguiendo las investigaciones de sus colegas, ya mencionadas, William F. Kennedy, Jr. y Cols. (27), investigan las alteraciones cardiovasculares sistémicas y renales durante el bloqueo peridural con y sin epinefrina, siendo los resultados similares a los encontrados por J.J. Bonica (28) en sus investigaciones.

Los investigadores encontraron cambios cardiovasculares muy leves con el bloqueo epidural sin epinefrina en el anestésico local, pero al agregar epinefrina encontraron una disminución en la presión arterial media, la presión venosa central y las resistencias periféricas totales de 21, 57 y 49%, respectivamente.

El bloqueo peridural con y sin epinefrina no tiene efectos diferentes en la filtración glomerular. Sobre el flujo plasmático renal el bloqueo sin epinefrina lo disminuye 6 a 15% en los primeros 45 minutos y con epinefrina 14 a 26%. La resistencia vascular renal sin epinefrina en el bloqueo peridural tiende a ser mayor que durante el período de control, pero epinefrina disminuye la resistencia vascular renal, excepto por un pequeño incremento inicial.

John Bonica, William F. Kennedy, Jr. y Cols. (29) estudiaron la repercusión de la pérdida aguda de sangre del sistema cardiovascular durante el bloqueo peridural alto antes y después de la extracción de 10 ml/kg de sangre, simulando una hemorragia aguda en 20 pacientes.

A un grupo de pacientes se les administró lidocaína al 2% conteniendo epinefrina 1:200,000; en otro grupo se usó la lidocaína sola. El grupo al cual se le administró lidocaína-epinefrina presentó durante la hipovolemia una disminución del 30% en las resistencias periféricas totales y un aumento del 6% en el gasto cardíaco, resultando una disminución del 23% en la presión arterial media (PAM). Cuando se usó lidocaína sola se presentó una depresión cardiovascular severa necesitando tra-

tamiento inmediato y terminación del estudio en 5 de 7 pacientes. En los pacientes tratados, la PAM disminuyó 41% del control, la PVC de 2.0 a $-0.7 \text{ cmH}_2\text{O}$ y la frecuencia cardíaca 70% con un periodo corto (6 - 12 segundos) de arresto cardíaco vagal en 2 pacientes.

Esta severa depresión cardiovascular es probablemente el resultado de un bloqueo vasomotor y depresión directa del miocardio por el anestésico local.

DISCUSION

Los anestésicos locales realmente cruzan la barrera hematoencefálica, causando alteraciones en el sistema nervioso central.

Estudios en animales sobre la toxicidad intravenosa aguda en animales (7) y estudios en humanos (8) han revelado que la dosis de un anestésico local requerida para producir signos preconvulsivos en hombres y convulsiones en animales está directamente relacionada con la potencia anestésica intrínseca del compuesto, por ejemplo con la bupivacaína y etidocaína (compuestos muy potentes) el umbral convulsivo es muy bajo. La lidocaína es intermedia con respecto a la potencia anestésica y por tanto con la actividad convulsiva (7). El umbral convulsivo del agente anestésico local solo es definido en términos de nivel sanguíneo del anestésico asociado con la actividad convulsiva (7), por ejemplo, la bupivacaína produce convulsiones en el chango a un nivel sanguíneo de 5.5 mg/ml, mientras que la lidocaína produce convulsiones con un nivel sanguíneo de 26 mg/ml.

Una correlación precisa no ha sido observada entre los niveles sanguíneos del anestésico local y alteraciones en el sistema nervioso central en hombres. Scott (8) ha demostrado que la administración de etidocaína en el mismo sujeto producen síntomas de toxicidad del sistema nervioso central con un nivel plasmático de 2.6 mg/ml en una ocasión y no presentan signos de toxicidad del sistema nervioso central en un sujeto con un nivel plasmático de 3.7 mg/ml. Posiblemente los niveles sanguíneos pueden servir como una predicción precisa de toxicidad del sistema nervioso central. La velocidad de administración IV es solo un determinante importante del umbral tóxico de un agente particular.

Todos los agentes anestésicos locales pueden inducir convulsiones, las alteraciones preconvulsivas del sistema nervioso central pueden de-

pender de la administración del anestésico local específico. La dosis subconvulsiva de lidocaína esta asociada con síntomas como sedación o sueño y pérdida temporal de la conciencia, este tipo de cambios no ha sido descrito para otro anestésico local. Un trazo EEG en cambios tratados con lidocaína solo pueden mostrar una característica preconvulsiva de una actividad difusa disminuida y aparición de espigas largas e irregulares. Otros anestésicos locales como la bupivacaína y etidocaína no producen cambios preconvulsivos distinguibles en el EEG (7).

La relación del pH y PCO_2 en el umbral convulsivo es en relación inversa al $PaCO_2$. Un aumento en el CO_2 es asociado con una reducción en la dosis y nivel sanguíneo de anestésico local requerido para inducir convulsiones, asimismo una disminución en el CO_2 requieren una mayor dosis de anestésico local para producir actividad convulsiva (11,12).

Umbral de toxicidad del sistema nervioso central.

AGENTE	UMBRAL CONVULSIVO CHANGO		UMBRAL DE SINTOMAS SNC HUMANOS
	Dosis mg/kg	Nivel sanguíneo mcgr/ml.	Dosis mg/kg
LIDOCAINA	14 - 22	18 - 26	+ 4
BUPIVACAINA	4,3	4.5 - 5.5	1.6
ETIDOCAINA	5.4	4.3	3.4

El bloqueo peridural está frecuentemente asociado con una disminución en la presión arterial sanguínea (Defalque y Cols. (26) reportaron una hipotensión del 17 a 33% después de un bloqueo peridural).

La hipotensión que ocurre después del bloqueo es producto de un mecanismo complejo, depende fundamentalmente de factores como el nivel de anestesia, el agente anestésico local, el uso concomitante de vasoconstrictores y el estado del paciente. Bonica y Cols. reportaron que la anestesia peridural en T_1 o mayor estaba asociado con una disminución en la presión arterial media del 16%, una disminución en las resistencias periféricas totales (RPT) del 18% y un pequeño cambio en el gasto cardíaco. El bloqueo por abajo de T_4 produce un pequeño cambio en la presión arterial, resistencias periféricas o gasto cardíaco. Esta diferencia se debe a la extensión del bloqueo simpático. El bloqueo en T_1 produce un incremento en el flujo sanguíneo de las extremidades superior e inferior y una disminución en la RPT, lo cual indica un aumento en el bloqueo simpático y vasodilatación periférica. Un bloqueo en T_4 produce un incremento en el flujo sanguíneo de extremidades inferiores, pero una disminución en el flujo de extremidades superiores y un pequeño cambio en la RPT, lo cual indica una vasoconstricción compensatoria en la mitad superior del cuerpo.

Se han empleado grandes dosis relativamente de anestésico local para bloqueo epidural. Los niveles sanguíneos de lidocaína de 4-7 mg/ml ocurren en algunos pacientes en el estudio hecho por Bonica y S. Sjogren (3,14). En estos sujetos una disminución en la RPT fue compensada por un incremento en el gasto cardíaco con un pequeño cambio en la presión arterial media. El incremento del gasto cardíaco fue debido al efecto directo que presenta la lidocaína en el centro vasomotor del sistema nervioso central. El uso excesivo de anestésico local para anestesia regional puede originar directamente una depresión cardíaca y vascular periférica, exagerando el estado hipotensivo causado por el bloqueo simpático.

El bloqueo epidural causa una disminución en el flujo plasmático renal y hepático (27). El anestésico local de tipo amida es metabolizado en el hígado y excretado por el riñón, una disminución en el flujo hepático y renal retardan el aclaramiento de estos agentes y con ello favorecen sus efectos cardiovasculares. El empleo de un anestésico local específico puede influir en la función cardiovascular. La lidocaína y etidocaína en la analgesia epidural producen cambios de magnitud similar al nivel cardiovascular, pero la duración de la hipotensión después del bloqueo por etidocaína es mucho más prolongado. Este aumento de la acción hipotensora está directamente relacionada por la mayor duración de la anestesia epidural y bloqueo simpático producido por la etidocaína. La solución anestésica empleada frecuentemente contiene epinefrina, la cual tiene influencia en los cambios circulatorios asociados con el bloqueo epidural.

El bloqueo a nivel T₅ con lidocaína produce un cambio de 5 a 10% en el gasto cardíaco, RPT y presión arterial. En contraste, la lidocaína con epinefrina produce aumento del gasto cardíaco del 49%, disminución en la RPT del 37% y disminución en la presión arterial del 10% (28).

En relación con la concentración de potasio extracelular y la toxicidad de los anestésicos locales, existe una relación inversa a la concentración de potasio (16,17). Por lo que un aumento en la concentración de potasio es asociado con una reducción en la dosis y nivel sanguíneo del anestésico local en especial de la bupivacaína para potencializar efectos cardiovasculares.

RESUMEN

- La bupivacaína y etidocaína tienen la misma potencia anestésica y toxicidad, pero son cuatro veces más potentes y tóxicos que la lidocaína.
- La lidocaína, bupivacaína y etidocaína tienen efectos similares variando únicamente en la duración de los mismos, los cuales están en relación directa con la altura o extensión del bloqueo, grado de absorción vascular.
- La acción convulsiva del anestésico local está en función del medicamento específico empleado, del estado ácido-base del paciente y el uso concomitante de otros agentes que actúen sobre el sistema nervioso central.

REFERENCIAS

1. A.P.H. McLean, G.W. Mulligan, Paul Otton, Lloyd D. McLean, Hemodynamic Alterations Associated with Epidural Anesthesia. *Surgery* 62: 79-82. 1967.
2. Richard J. Ward, John J. Bonica, Felix G. Freund, Toshio Akamatsu, Fred Danziger, Soren Engleson: Epidural and Subarachnoid Anesthesia. (Cardiovascular and Respiratory Effects). *JAMA* 91: 275-278. 1965.
3. John J. Bonica, Peter U. Berges, Ken-ichi Morikawa. Circulatory Effects of Peridural Block: Effects of level of analgesia and dose of lidocaine. *Anesthesiology* 33: 619-626. 1970.
4. Benjamin G. Covino, Helen G. VAssallo: Local Anesthetics Mechanisms of Action and Clinical Use. 1-173. 1976.
5. Galindo, A. and Sprouse, J.H: The influence of Epidural analgesia on cardiac excitability in profound hypothermia. *Anaesth* 11: 614. 1964.
6. Lieberman, N.A. Harris, R.S. Katz, R.I. Lipschutz, Dolgin, M. and Fischer: The effects of lidocaine on the electrical and mechanical activity of the heart. *Am. J. Cardiol.* 22: 375. 1968.
7. E.S. Munson, W.K. Tucker, B. Ausinsch, M.H. Malagodi: Etidocaine, Bupivacaine, and Lidocaine Seizure thresholds in monkeys. *Anesthesiology* 42: 471-478. 1975.
8. D.B. Scott. Evaluation of the toxicity of local anaesthetic agents in man. *Anaesth* 47,56: 56-61. 1975.
9. Adams, H.J. Kronberg, G.H. and Takman: Local Anesthetic Activity and acute Toxicity of \pm -2- (N-ethylpropylamino)- 2,6 butyroxylidide, a new long acting agent. *Pharm* 61, 1829.
10. P.C. Lund, J.C. Cwik and R.T. Gannon: Etidocaine (Duranest): A clinical and Laboratory Evaluation. *Acta Anaesth* 18: 176-188. 1974.

11. Anderson, Gennser, and Nilson E.: Influence of mepivacaine on isolated human foetal hearts at normal and low P.H. *Acta Physiol (Suppl. 353)*: 34, 1970.
12. D. Sage, H.S. Feldman, B. Covino Influence of lidocaine and bupivacaine on isolated guinea pig atria in the presence of acidosis and hypoxia. *Anesthesiology* 57: A197. 1982.
13. George A. Albright. Cardiac Arrest Following Regional Anesthesia with etidocaine or Bupivacaine. *Anesthesiology* 51: 285-287. 1979.
14. Prentiss JE. Cardiac arrest Following Caudal Anesthesia. *Anesthesiology* 50: 51-53. 1979.
15. Donald M. Stewart, William P. Rogers, John E. Mahaffey, Samuel Witherspoon Eugene F. Woods. Effect of local anesthetics on the cardiovascular system of the dog. *Anesthesiology* 24: 620-624. 1963.
16. Hirochika Komai, and Ben F. Rusy. Effects of bupivacaine and lidocaine on AV conduction in the isolated rat heart: Modification by hyperkalemia. *Anesthesiology* 55: 281-285. 1981.
17. P. Avery, D. Redon, G. Schaenzer, B. Rusy. Cerebral and cardiac toxicity of bupivacaine in the presence of normokalemia versus hyperkalemia. *Anesthesiology* 55: A 164. 1981.
18. D.W. Ryan Accidental intravenous injection of bupivacaine: a complication of obturator epidural anaesthesia. *Brit J. Anaesthesia* 45: 907-908. 1973.
19. R.W. Loehning, and R.D. Tanz. Bupivacaine is more cardiotoxic than lidocaine. *Anesthesiology* 55: A 165, 1981.
20. P. Liu, H. Feldman, and B.G. Covino. Acute cardiovascular toxicity of lidocaine, bupivacaine and etidocaine in anesthetized ventilated dogs. *Anesthesiology* 53: S 231. 1980.
21. Rudolph H. de Jong, Robert A. Ronfeld, and Richard A. de Rosa; Car-

- diovascular Effects of Convulsant and Supraconvulsant Doses of Amide Local Anesthetics. *Anesth* 61: 3-9. 1982.
22. Staffan Sjogren and Ballard Wright. Blood concentration of lidocaine during continuous epidural blockade. *Acta anaesth, Scand* 46: 51-56. 1972.
 23. Foldes, Molloy, McNall, and Koukal. Comparison of toxicity of intravenously given local anesthetic agents in man. *J. Amer. med. Ass.* 172: 1943. 1960.
 24. Austen, and Moran. Cardiac and peripheral vascular effects of lidocaine and procainamide. *Amer. J. Cardiol* 16: 701. 1965.
 25. Staffan Sjogren and Ballard Wright. Circulatory changes during continuous epidural blockade. *Acta anaesth. Scand* 46: 5-25. 1972.
 26. Ray J. Defalque. Compared Effects of spinal and extradural anesthesia upon the blood pressure. *Anesthesiology* 23: 627-630. 1962.
 27. William F. Kennedy Jr. Tom K. Sawyer, Hans U. Gerbershagen, Ralph E. Cutler, Gerald D. Allen, John Bonica. Systemic cardiovascular and renal hemodynamic alterations during peridural anesthesia in normal man. *Anesthesiology* 31: 414-421. 1969.
 28. John J. Bonica, Toshio J. Akamatsu, Peter U. Berges, Ken-ichi Morikawa, William F. Kennedy, Jr. Circulatory Effects of peridural block: II Effects of epinephrine. *Anesthesiology* 34: 514-522. 1971.
 29. John J. Bonica, William F. Kennedy, Jr. Toshio J. Akamatsu, Hans U. Gerbershagen. Circulatory of peridural block: III Effects of acute blood loss. *Anesthesiology* 36: 219-227. 1972.
 30. Jorfeldt, Lfstrom, B. Pernow, B. Wahren, J. Widman. The effect of local anaesthetics on the central circulation and respiration in man and dog. *Acta anaesth. Scand.* 12: 153. 1968.
 31. Otton, and Wilson, Cardiocirculatory effects of upper thoracic epi-

32. Philip R. Bromage. Physiology and pharmacology of epidural analgesia
Anesthesiology 28: 592-622. 1967.
33. John J. Bonica. Autonomic innervation of the viscera in relation
to nerve block. *Anesthesiology* 29: 793-813. 1968.
34. G.T. Tucker and L.E. Mather. Pharmacology of local anaesthetic
agents pharmacokinetics of local anaesthetic agents. *J. Anaesth.*
47: 213-224. 1975.
35. H.O. Morishima, J. Pedersen, M. Finster, K. Sakuma, L. Bruce, B.B.
Gutsche, R.I. Stark, B.G. Covino. Toxicity of Lidocaine in adult,
newborn, and fetal sheep. *Anesthesiology* 55: 57-61. 1981.
36. Philip R. Bromage. Epidural Analgesia. 1984.
37. Malaqodi, Munson, Embro Wj. Relation of etidocaine and bupivacaine
toxicity to rate of infusion in rhesus monkeys. *Br. J. Anaesth.*
49: 121-125. 1977.