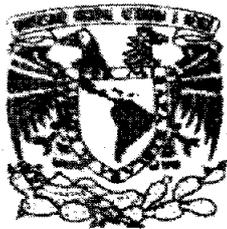


11202



UNIVERSIDAD NACIONAL
AVENIDA DE
MEXICO

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS SUPERIORES**

DEPARTAMENTO DE ANESTESIOLOGÍA

**SECRETARIA DE SALUD PÚBLICA DEL ESTADO DE SONORA
HOSPITAL GENERAL DEL ESTADO "DR. ERNESTO RAMOS BOURS"**

**ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE LA LEVOBUPIVACAINA
Y LA BUPIVACAINA PARA EVALUAR LOS CAMBIOS
CARDIOVASCULARES EN LA APLICACIÓN DE BLOQUEO
EPIDURAL PARA CIRUGÍA DE MIEMBROS INFERIORES**

TESIS

**PARA OBTENER EL GRADO DE LA ESPECIALIDAD EN:
ANESTESIOLOGÍA**

PRESENTA:

DRA. GUADALUPE DEL SOCORRO MONTROYA ZAMORA

ASESOR:

DR. VICTOR ALBERTO JUÁREZ GUERRA



HERMOSILLO, SONORA.

FEBRERO 2005

m 35 20 83



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

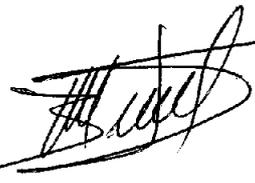
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

HOSPITAL GENERAL DEL ESTADO DE SONORA
DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA Y POSTGRADO
SERVICIO DE ANESTESIOLOGIA

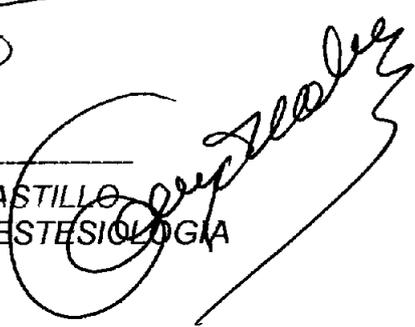


DR. ARIEL VAZQUEZ GALVEZ
JEFE DE ENSEÑANZA MEDICA

DR. VICTOR MANUEL BERNAL DAVILA
JEFE DEL SERVICIO DE ANESTESIOLOGIA



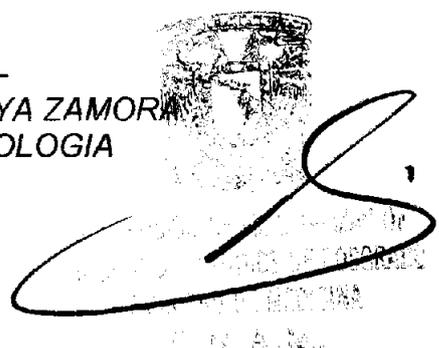
DR. HUGO MOLINA CASTILLO
TITULAR DEL CURSO DE ANESTESIOLOGIA



DR. VICTOR ALBERTO JUAREZ GUERRA
MEDICO ADSCRITO
ASESOR DE TESIS



DRA. GUADALUPE DEL SOCORRO MONTOYA ZAMORA
RESIDENTE DE 3er AÑO DE ANESTESIOLOGIA



DEDICATORIA

A DIOS:

Por darme la oportunidad de vivir, y cumplir un sueño más en mi vida.

A MI ESPOSO Y A MI HIJO:

Que han vivido conmigo cada logro y fracaso de mi carrera, siendo mi apoyo incondicional y mi fuerza para salir adelante.

A MIS PADRES:

Que nunca han dejado de creer en mí, apoyándome en cada momento de mi vida, y gracias a ellos he logrado llegar a este momento tan importante para mí.

A MIS COMPAÑEROS:

Que durante este tiempo logramos crear un bonito lazo de amistad y compañerismo, apoyándonos en momentos difíciles y disfrutando de alegrías y triunfos.

A VERONICA:

Mi gran amiga y compañera, que aunque físicamente no este presente, siempre la llevaré en mi corazón.

A MIS MAESTROS:

Por su enseñanza y disposición durante esta etapa tan importante de mi formación como futuro especialista.

INDICE

CAPITULO I

Página

<i>Marco Teórico</i> -----	1
<i>Historia de la anestesia peridural</i> -----	3
<i>Anestesia peridural</i> -----	5
<i>Anestésicos locales</i> -----	7
<i>Propiedades farmacológicas de la Bupivacaína</i> -----	16
<i>Propiedades farmacológicas de la Levobupivacaína</i> -----	18

CAPITULO II

<i>Planteamiento del problema</i> -----	20
<i>Hipótesis de investigación</i> -----	20
<i>Justificación del problema</i> -----	20
<i>Objetivos</i> -----	21
<i>Diseño del estudio</i> -----	22
<i>Material y métodos</i> -----	22
<i>Procesamiento estadístico</i> -----	24

CAPITULO III

Página

Resultados ----- 19

Discusión de resultados ----- 41

Conclusiones ----- 44

BIBLIOGRAFIA ----- 45

**DEPARTAMENTO DE ANESTESIOLOGIA
HOSPITAL GENERAL DEL ESTADO DE SONORA**

**“ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE LA LEVOBUPIVACAÍNA Y LA
BUPIVACAÍNA
PARA EVALUAR LOS CAMBIOS CARDIOVASCULARES EN LA APLICACIÓN
DE BLOQUEO EPIDURAL PARA CIRUGÍA DE MIEMBROS INFERIORES”**

Palabras clave: Bloqueo epidural, anestésicos locales, Levobupivacaína, Bupivacaína.

*Autor: Dra Guadalupe del Socorro Montoya Zamora**

*Asesor: Dr Víctor Alberto Juárez Guerra***

OBJETIVO: Comparar los cambios cardiovasculares y características clínicas de la Levobupivacaína y Bupivacaína al aplicarlas por vía epidural en pacientes sometidos a cirugía de miembros inferiores.

MATERIAL Y METODOS: Se realizó un estudio prospectivo, comparativo, aleatorio y doble ciego, incluyendo 30 pacientes divididos en dos grupos: L y B, con edades entre 20 y 50 años, riesgo quirúrgico ASA I y II, programados a cirugía de miembros inferiores. A los pacientes del grupo L y grupo B, se les administró Levobupivacaína y Bupivacaína, respectivamente a dosis de 100mg al 0.5%, a nivel de L2L3. Se registraron las variables cardiovasculares tensión arterial sistólica (TAS), tensión arterial diastólica (TAD), frecuencia cardíaca (FC), frecuencia respiratoria (FR), en 15 tiempos diferentes por una hora; de igual manera se comparó la latencia, duración y calidad de los bloqueos sensitivo y motor.

RESULTADOS: No existió diferencia significativa en las variables TAS, TAD, FC, FR e inicio y duración del bloqueo sensitivo. En la latencia del bloqueo motor existió diferencia significativa (alfa:0.05), apareciendo éste más tardíamente en el grupo L, en el que se presentó solo en el 40% de los pacientes. En 4 pacientes del grupo L, se empleó anestésico local de rescate vía peridural.

CONCLUSIONES: Tanto la Levobupivacaína y Bupivacaína mostraron ser cardioestables; sin ser la Levobupivacaína mejor en cuanto a características clínicas anestésicas.

*RESIDENTE DE 3er AÑO DE ANESTESIOLOGIA DEL HOSPITAL GENERAL DEL ESTADO **
MEDICO ANESTESIOLOGO ADSCRITO AL SERVICIO DEL HOSPITAL GENERAL DEL ESTADO

PROLOGO

Actualmente la formación de nuevos recursos humanos en las especialidades médicas, ha requerido de capacitar al médico especialista, no solo en su área, sino también de darle los conocimientos y las habilidades para realizar investigación, en el terreno de su especialización, ya que día a día en todas las ramas de la medicina están surgiendo nuevos avances, descubrimientos, recursos tecnológicos y farmacológicos, como es en el caso de la Anestesiología, especialidad médica que ha tenido su auge en los últimos 10 años , tiempo en el que han surgido prácticamente el total de drogas que utilizamos actualmente.

Cada cambio en técnicas de monitoreo, farmacología o manejos quirúrgicos, requiere el respaldo de múltiples estudios que demuestren la efectividad y seguridad del nuevo recurso, es por esto, que este estudio nace del surgimiento de un nuevo recurso farmacológico y de la necesidad del uso y corroboración de forma científica del fármaco por parte del médico especialista, para así poder brindar a nuestros pacientes, quienes son el principal motivo de nuestro desempeño, la seguridad que todo ser humano merece.

Dr. Víctor Alberto Juárez Guerra

INTRODUCCION

En la compleja área de la farmacología, hemos podido ver como cualquier fármaco que modifique su estructura ya sea de forma compleja o con solo la adición de un ión, es capaz de dar una respuesta farmacológica totalmente diferente a la ofrecida por el fármaco original. En este estudio en el cual se comparan dos Isómeros la Dextro Bupivacaína y la Levo Bupivacaína que solo modifican su estructura espacial, nos interesa conocer la respuesta farmacológica específicamente en el área cardiovascular ya que es aquí donde la Bupivacaína ha tenido deficiencia por las reacciones adversas.

Existen drogas Isómeros como es el caso de la Ketamina, que ha sido estudiada ampliamente y han demostrado tener un comportamiento totalmente distinto en relación a los efectos esperados y las reacciones secundarias, que definitivamente han hecho que solo uno de los isómeros sea el que tenga aplicación útil en la Anestesiología.

CAPITULO I

MARCO TEORICO

El advenimiento de la levobupivacaína, un agente recientemente desarrollado para la anestesia regional, ha mostrado producir mínimos cambios cardiovasculares durante el acto anestésico, lo cual ofrece mayor seguridad que su isómero, la bupivacaína en dosis nominales.

En estudios humanos solo se encontró que la levobupivacaína tiene mínimos efectos cardiacos, en comparación con la disminución de 40 – 60% de la contractilidad miocárdica con la bupivacaína racémica. (1)

La molécula de levobupivacaína, es el isómero levogiro R (-) de la bupivacaína, y se introdujo en la práctica clínica después de que se presentaron casos de toxicidad por bupivacaína. Estudios electrofisiológicos en animales, han mostrado que el bloqueo del estado inactivado de los canales de sodio es estereoselectivo, siendo el isómero R (+) más potente y rápido que el isómero R (-). Esto explica los mayores índices de cardiotoxicidad asociados al isómero R (+) debido a una mayor contribución del bloqueo en estado inactivado durante la fase plateau del potencial de acción de la fibra miocárdica. (2)

Es importante hacer notar que la levobupivacaína y la bupivacaína racémica tienen un efecto clínico similar; no existiendo diferencias significativas en cuanto al onset time, extensión de dermatomas o duración del bloqueo motor o sensitivo en el bloqueo de plexo braquial o epidural en cirugía de miembros superiores e inferiores, respectivamente. (3).

HISTORIA DE LA ANESTESIA PERIDURAL

Aunque el uso de la anestesia y analgesia peridural es relativamente reciente en las Unidades de Medicina Intensiva, se trata de una técnica centenaria, pues la primera descripción de Leonard Corning data de 1885.

Numerosas experiencias posteriores, realizadas fundamentalmente con el anestésico cocaína, tropezaron con las dificultades de alcanzar el espacio epidural con las agujas de que se disponía, y la irregular analgesia conseguida, por lo que fue una técnica utilizada de forma muy restringida por solamente algunos cirujanos, aplicada prácticamente siempre en su modalidad caudal, y estudiada fundamentalmente por Sicard.

En 1922, Forrestier, que en su tesis doctoral hacía una enumeración de las ventajas e inconvenientes de la técnica por vía caudal, indicaba que era posible acceder al espacio epidural en toda la extensión de la columna vertebral, y no solo caudalmente, y hacía una descripción de la técnica necesaria, que en lo esencial ha sufrido escasas modificaciones posteriormente.

Independientemente, el español Fidel Pagés publicaba en 1921, en la Revista Española de Cirugía, una perfecta descripción de la técnica a aplicar en la región lumbar, denominándola por primera vez "anestesia metamérica" y mostraba la eficacia de la novocaína al 2%, por lo que se le tiene por el auténtico introductor del método.

Hubo, sin embargo, que esperar casi diez años más a que Dogliotti, sin duda con mayor sentido del marketing que Pagés, difundiera la técnica en revistas europeas y americanas, logrando que a partir de entonces, la anestesia epidural lumbar se denominará " el método de Dogliotti "

La anestesia peridural entró pues como método aceptado en el arsenal anestésico, superado con ventaja durante mucho tiempo por la anestesia intrarraquídea, más sencilla técnicamente, mas utilizada y muy bien protocolizada en cuanto a dosis necesarias, complicaciones, etc.

Gutierrez, del Hospital Español de Buenos Aires, aportó la técnica de la " gota pendiente ", y finalmente, CURBELLO, en 1947, empleo un fino catéter uretral (que introducía por una aguja especial ideada por TOHUY para realizar anestesis intrarraquídeas) para realizar una anestesia epidural con catéter.

A partir de entonces, prácticamente las únicas modificaciones han sido la sustitución progresiva de los antiguos anestésicos locales, por otros con mejor perfil terapéutico, o por otras sustancias analgésicas, y la disponibilidad de los finos catéteres que sustituyen con ventaja a la sonda uretral de CURBELLO. (4)

ANESTESIA PERIDURAL

ANATOMIA:

El espacio peridural (cavum epidurale, espacio extradural, espacio epidural), esta comprendido entre las dos hojas de la duramadre. Estas se separan a nivel del agujero occipital; la hoja externa va a formar el periostio del canal espinal y la hoja interna va a dar origen a la verdadera duramadre espinal.

El espacio peridural termina caudalmente en el ligamento sacrococcígeo. Este espacio contiene abundantes plexos venosos, tejido adiposo y tejido conjuntivo. Si se hace un corte transversal en la región lumbar puede verse que el canal raquídeo tiene forma triangular, con uno de los ángulos dirigidos dorsalmente. La mayor distancia que los separa de la duramadre se encuentra posteriormente en la línea media y es de 5mm aproximadamente.

Entre las láminas vertebrales, y limitados hacia fuera por los procesos articulares de las mismas, se encuentran los agujeros interlaminares, es decir, los espacios existentes entre las láminas de las vértebras adyacentes. Estos son ovoides en la región lumbar, pero a medida que asciende la columna dorsal se van aplanando de arriba-abajo y estirando hacia fuera. Los espacios interlaminares están cubiertos por el ligamento amarillo, que a su vez es una referencia muy importante para la punción del espacio peridural. El saco dural termina en medio del canal sacro a la altura de S2, S3 y la médula espinal a nivel de L1, L3.

MECANISMO DE ACCION:

No se sabe exactamente dónde actúan los anestésicos locales , aunque se han propuesto diversas hipótesis acerca de su mecanismo de acción.

Se ha dicho que el anestésico actúa en el espacio subaracnoideo previa difusión a través de la duramadre. Según otra de las teorías, la solución continúa por las raíces nerviosas y pasa a través de los agujeros intervertebrales , causando de esta forma un bloqueo paravertebral. La hipótesis acerca del mecanismo de acción que quizás se acerque más a la realidad es la que supone que el anestésico local, después de penetrar por las vainas durales, sigue a los nervios raquídeos subpialmente hacia la médula en sentido retrógrado, difundándose al mismo tiempo por los nervios que acompaña. De esta forma, las fibras de menor calibre y menos mielinizadas son las primeras en anesthesiarse , como lo hacen por ejemplo las fibras simpáticas, mientras que las fibras de mayor calibre, mejor mielinizadas, son anesthesiadas posteriormente: fibras motoras y táctiles. (5)

ANESTESICOS LOCALES

Los anestésicos locales son drogas que tienen la propiedad de producir una pérdida de la sensibilidad en un área específica del cuerpo, por inhibición de los procesos de conducción en los tejidos nerviosos periféricos. En la práctica clínica sólo se utilizan aquellas sustancias que producen un estado transitorio pero completamente reversible de anestesia, aunque en ocasiones se administren agentes neurolíticos, como el alcohol o el fenol, cuando se desea un estado de anestesia permanente. (6)

MECANISMO DE ACCION:

Los anestésicos locales disminuyen la permeabilidad del canal sódico al ion sodio, y por tanto no afecta el potencial de reposo. En cambio, este efecto entraña una reducción de la corriente de despolarización que no puede alcanzar el valor umbral, lo que causa un bloqueo de la propagación del impulso.

En reposo, existe una diferencia de potencial de -60 a -90 mV entre el interior de la célula, rica en iones de potasio y de carga negativa, y el exterior celular, rica en iones de sodio y cargado positivamente.

La diferencia de potencial se mantiene gracias a varios mecanismos: algunos son pasivos, y se deben a la permeabilidad relativa a los iones sodio; otros son activos, se basan en la bomba NaK adenosintrifosfato (ATPasa) dependiente, que hace salir permanentemente tres iones de la célula a cambio de la entrada de dos iones de potasio.

Durante la despolarización de la membrana, la permeabilidad al ión sodio aumenta y el potencial se hace menos negativo rápidamente. El umbral crítico de -50mV, la conductancia sódica se incrementa bruscamente y el potencial alcanza el valor de +30mV. No se genera entonces otro impulso hasta el reposo.

CRONOLOGIA DEL EFECTO ANESTESICO LOCAL:

- 1. Depósito de un anestésico local en proximidad de una estructura nerviosa.*
- 2. Difusión a células nerviosas*
- 3. Unión del anestésico local al receptor del canal sódico*
- 4. Bloqueo de la propagación de impulsos nerviosos*

ESTRUCTURA QUIMICA Y CLASIFICACION:

Las drogas con características de agentes anestésicos locales tienen en su fórmula estructural las siguientes partes: un grupo aromático, una cadena intermedia y un grupo amino.

El grupo aromático es el responsable de sus características lipofílicas y el grupo amino, de las hidrofílicas.

De acuerdo con su fórmula química, podemos clasificar a los agentes anestésicos locales en:

- 1. Agentes que tienen un éster entre la parte final de su porción aromática y la cadena intermedia (Aminoesteres)*
- 2. Agentes con una unión de tipo amida entre la porción aromática y la cadena intermedia (Aminoamidas). (7)*

AMINOESTERES

- Cocaína*
- Procaína*
- Tetracaína*
- 2-Clorprocaína*

AMINOAMIDAS

- Lidocaína*
- Prilocaina*
- Etidocaína*
- Bupivacaína*
- Ropivacaína*
- Levobupivacaína*

COMPLICACIONES RELACIONADAS CON ANESTESICOS LOCALES:

Los efectos adversos de los anestésicos locales son principalmente neurotóxicos y/o cardiotóxicos.

TOXICIDAD LOCAL:

Empleados a altas concentraciones, los AL de tipo aminoamida tienen un efecto miotóxico y neurotóxico. El efecto neurotóxico está implicado en la génesis de aracnoiditis adhesivas, responsables de temibles síndromes de la cola de caballo. El origen de la complicación es una ausencia de dilución del anestésico local, responsable de una concentración neurotóxica en las raíces sacras. (8)

REACCIONES ADVERSAS:

Se deben esencialmente a los aminoésteres. La sintomatología referida es clásica: erupción urticariforme, prurito, broncoespasmo, edema de Quincke y shock anafiláctico.

Las manifestaciones observadas han sido atribuidas a reacciones de alergia cruzada con los derivados del ácido paraamino-benzoico, especialmente metilparabenceno, utilizado como conservante.

Con las aminoamidas, los accidentes alérgicos son excepcionales. (9)

METAHEMOGLOBINEMIA:

Es una complicación rara, resultante de una sobredosificación de prilocaína, empleada en algunos países para los bloqueos de plexos y la Anestesia locorregional intravenosa (ALRIV).

El metabolito responsable es la ortotoluidina, que oxida la hemoglobina produciendo metahemoglobina.

El riesgo es patente en el lactante, cuyos eritrocitos contienen una concentración de metahemoglobín-reductasa menor. (10)

ACCIDENTES NEUROTOXICOS:

La acción de los anestésicos locales en el sistema nervioso central depende de su concentración plasmática. La lidocaína posee un efecto anticonvulsivante para concentraciones plasmáticas comprendidas entre 0.5 y 4 mcg/ml y un efecto convulsivante para concentraciones cercanas a 10 mcg/ml.

La expresión de la toxicidad neurológica es función de la concentración cerebral de anestésico local y, ante todo, de la rapidez de aumento de esta concentración. Estos mecanismos podrían estar relacionados con el debilitamiento del sistema neuronal inhibitor, que depende esencialmente del sistema GABA (gamma-amino-butírico)-érgico y de la conductancia al ión cloro.

También se ha sugerido el fortalecimiento del sistema excitador, calcio dependiente, debido al efecto de los anestésicos locales en la membrana, que podría aumentar la permeabilidad al ión calcio y por tanto su concentración intracelular. La relación de toxicidad neurológica entre la lidocaína, la etidocaína y la bupivacaína es respectivamente 1, 2 y 4. (11).

En el enfermo no premedicado, los primeros signos clínicos, menores e inconstantes, son somnolencia o sensación de ebriedad, cefalea, acufenos, logorrea, sabor metálico en la boca y parestesias peribucales. Esta sintomatología, no obligatoria, sirve de advertencia y precede a las crisis convulsivas generalizadas. Puede estar enmascarada por una premedicación o una sedación complementarias, realizadas con benzodíacepinas. Si el aumento de concentración es brusco, las crisis convulsivas sobrevienen súbitamente. En ausencia de tratamiento, aparecen después coma, depresión respiratoria y, para concentraciones mayores, depresión miocárdica.

Las convulsiones provocan en menos de un minuto hipoxemia e hipercapnia. Por tanto hay que oxigenar de inmediato y hacer que cesen las convulsiones. Se puede emplear el tiopental a dosis de 150 a 300 mgs, así como las benzodíacepinas (diazepam, midazolam). En caso de persistencia de la hipoxia, de hipoventilación alveolar manifiesta y en las intoxicaciones por bupivacaína, el enfermo debe ser intubado. No está contraindicado el uso de succinilcolina para permitir una intubación traqueal rápida; esta hace desaparecer las manifestaciones clínicas de las convulsiones, pero no excluye que se utilice un anticonvulsivante. (12)

ACCIDENTES CARDIOTOXICOS:

La cardiotoxicidad se ejerce de manera dosis-dependiente. Sobre todo es debida a los anestésicos locales potentes y cuyo índice terapéutico es bajo, como la bupivacaína.

Contrariamente a lo que se observa con la lidocaína, la afectación cardíaca por la bupivacaína aparece en general, bruscamente, sin pródromos neurológicos, confirmando así la aserción "cuanto más potente es un anestésico local, más tóxico es". (13)

El mecanismo celular de cardiotoxicidad, es una afectación de las corrientes que rigen el potencial de acción de las fibras nodales y miocárdicas.

Los anestésicos locales inhiben de forma dosis y frecuencia dependiente la corriente sódica rápida de entrada, I_{Na} , en las células auriculares y ventriculares.

La consecuencia es una disminución de la V_{max} de la fase 0 de los potenciales de acción (fase de despolarización), lo que corresponde a un efecto antiarrítmico de la clase I.

Los anestésicos locales son también potentes agentes inotrópicos negativos, especialmente la bupivacaína y la etidocaína. (14)

La mayoría de los accidentes tóxicos se pueden prevenir mediante la elección juiciosa del anestésico local, una técnica rigurosa y una estrecha vigilancia preanestésica del paciente.

Durante mucho tiempo, se recomendó la premedicación con una benzodíacepina, con el fin de disminuir el riesgo de convulsiones. Actualmente se cuestiona este concepto, ya que se le acusa de enmascarar los primeros signos evocadores de accidente neurológico y de retrasar así los primeros actos terapéuticos.

Además las concentraciones de diazepam aumenta las concentraciones plasmáticas de bupivacaína, reduciendo así el margen de seguridad de este anestésico local. (15)

CLORHIDRATO DE BUPIVACAÍNA RACÉMICA

Introducida en 1963, la bupivacaína racémica es un potente anestésico regional y epidural del grupo aminoamida.

La bupivacaína es soluble en agua; su pKa es de 8.09, y su coeficiente de partición es de 1565. Los estudios farmacocinéticos sobre los perfiles plasmáticos de la bupivacaína después de la inyección IV directa, sugieren un modelo abierto de los 3 compartimentos.

Al igual que los otros agentes anestésicos locales tipo amida, es metabolizado en hígado mediante conjugación con el ácido glucorónico. La pipecoxilidina es el principal metabolito de la bupivacaína. El riñón es el principal órgano excretor de la bupivacaína y sus metabolitos. Solo un 6% de la bupivacaína es excretado en la orina sin cambios.

La bupivacaína ofrece un comienzo moderadamente rápido y duración prolongada de acción. Estas cualidades, sumadas a la tendencia a producir mayor bloqueo sensitivo que motor, llevaron al uso frecuente de este agente para obtener analgesia prolongada durante el parto o después de la cirugía.

La bupivacaína racémica es uno de los agentes más empleados en anestesia regional. Sin embargo, si bien puede brindar anestesia y tratamiento del dolor en forma selectiva y sostenida, el fármaco se asocia a un estrecho margen de seguridad en comparación con la lidocaína y el clorhidrato de mepivacaína; tiende a producir toxicidad cardiovascular, especialmente con dosis elevadas.

La bupivacaína racémica puede provocar arritmias ventriculares severas y depresión miocárdica, que en ocasiones resultan de difícil tratamiento. (16)

LEVOBUPIVACAÍNA

Esta relacionada química y farmacológicamente con los anestésicos locales del grupo de las amino amidas. La Levobupivacaína contiene un único enantiómero del clorhidrato de bupivacaína. Su nombre químico es clorhidrato de (2)-1-butil-2-piperidilformo-2',6'-xilidida.

El clorhidrato de levobupivacaína, levo S-enantiómero de la bupivacaína, es muy soluble en agua (más de 100 mg por ml a 20 grados centígrados): Su pK es de 8.09, la misma que el clorhidrato de bupivacaína racémica. El coeficiente de partición (alcohol oleico/agua) del clorhidrato de levobupivacaína es de 1624, similar al de la bupivacaína racémica (1565).

La concentración plasmática de levobupivacaína después de su administración terapéutica depende de la dosis y la vía de administración, ya que la adsorción desde el sitio de inyección depende de la vascularización del tejido.

La unión a proteínas plasmáticas evaluada in vitro fue mayor del 97% a concentraciones de 0.1 y 1 mcg/ml.

La levobupivacaína se metaboliza ampliamente, y no se encuentra fármaco sin modificar en orina (71%) ni materia fecal (24%). Un importante metabolito es la 3-hidroxilevobupivacaína, que se excreta en orina como conjugados con ácido glucorónido y éster sulfato.

Los estudios preclínicos con levobupivacaína se diseñaron para cuantificar la disminución de toxicidad que se había observado previamente con este fármaco sobre el sistema nervioso central y aparato cardiovascular, y para evaluar la seguridad de la levobupivacaína como anestésico local.

Estudios in vitro e in vivo en animales demuestran que, comparada con la bupivacaína, la levobupivacaína produjo menos toxicidad sobre el sistema nervioso central y el corazón, indicando así que posee un margen de seguridad más amplio. (17)

CAPITULO II

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Se presentaran diferencias significativas en las variables cardiovasculares, al aplicar por vía peridural levobupivacaína y bupivacaína en pacientes sometidos a cirugía de miembros inferiores?

HIPOTESIS DE INVESTIGACION:

Si se aplican por vía peridural levobupivacaína y bupivacaína en pacientes sometidos a cirugía de miembros inferiores, entonces se observará, que en los pacientes a quienes se les administró levobupivacaína, los cambios cardiovasculares son menores que a los que se administró bupivacaína.

JUSTIFICACION DEL PROBLEMA:

Es necesario contar con fármacos que nos ofrezcan seguridad y mínimas complicaciones; disminuyendo los costos generados por el empleo de medicamentos para contrarrestar los efectos secundarios de los ya existentes.

En cualquier procedimiento quirúrgico al que se es sometido, el paciente requiere de una anestesia apropiada, en la que el riesgo de efectos adversos sea mínimo, sin hacer a un lado la calidad y eficacia de la anestesia.

Es necesario comparar a los anestésicos ya existentes, con los de nueva aparición al comercio, para poder conocer su calidad.

OBJETIVOS:

- 1. Comparar las variables cardiovasculares en la anestesia por vía peridural con bupivacaína y levobupivacaína en pacientes sometidos a cirugía de miembros inferiores.*
- 2. Comparar el inicio del bloqueo sensitivo y motor, con el empleo de bupivacaína y levobupivacaína por vía peridural en pacientes sometidos a cirugía de miembros inferiores.*
- 3. Comparar la duración del bloqueo sensitivo y motor, con el empleo de bupivacaína y levobupivacaína por vía peridural en pacientes sometidos a cirugía de miembros inferiores.*
- 4. Comparar la calidad del bloqueo sensitivo mediante la Escala Visual Análoga (EVA), con el empleo de bupivacaína y levobupivacaína por vía peridural en pacientes sometidos a cirugía de miembros inferiores.*
- 5. Comparar el grado de bloqueo motor, mediante la valoración de Bromage, con el empleo de bupivacaína y levobupivacaína por vía peridural en pacientes sometidos a cirugía de miembros inferiores.*
- 6. Comparar el empleo de fármacos para rescate anestésico y contrarrestar efectos adversos posibles, producidos con el empleo de bupivacaína y levobupivacaína por vía peridural en pacientes sometidos a cirugía de miembros inferiores.*

DISEÑO DEL ESTUDIO:

Este es un estudio prospectivo, comparativo, aleatorio y doble ciego, en el que se incluyen a 30 pacientes sometidos a cirugía de miembros inferiores, con riesgo quirúrgico ASA I Y II, con edades entre 20 y 50 años.

Se excluyeron pacientes con reacciones alérgicas previas a los anestésicos locales, pacientes farmacodependientes y el los que se contraindica la anestesia regional.

Los criterios de eliminación fueron para aquellos pacientes en los que se requería cambiar de técnica anestésica por falla del bloqueo peridural o en aquellos en los que ocurriera una complicación al momento de la colocación del bloqueo peridural.

MATERIAL Y METODOS:

Previa autorización del Comité de Enseñanza, Ética e investigación del Hospital General del Estado de Sonora; así como información consciente y autorización del paciente, se estudiaron 30 pacientes divididos en dos grupos, denominados L y B; 10 pacientes del sexo masculino y 5 del sexo femenino se incluyeron en el grupo L, mientras que 8 pacientes del sexo masculino y 7 del femenino se incluyeron en el grupo B. Los pacientes seleccionados con edades entre 20 y 50 años de edad, ASA I y II, sometidos a cirugía electiva de miembros inferiores.

Previa monitorización tipo 1 y toma de SV basales se realizó carga de líquidos IV a razón de 10 ml/kg de sol Ringer Lactato. Posteriormente se procedió a colocar al paciente en decúbito lateral derecho para la realización del bloqueo peridural, todos ellos a nivel de L2L3, con 100 mgs de Levobupivacaína al 0.5% para el grupo denominado L ó 100 mgs de Bupivacaína al 0.5% para el grupo denominado B; dejando a permanencia en ambos grupos el catéter peridural para mantenimiento anestésico en caso de ser necesario.

Las mediciones de las variables tensión arterial sistólica (TAS), tensión arterial diastólica (TAD), frecuencia cardíaca (FC) y frecuencia respiratoria (FR) se llevaron a cabo en quince tiempos diferentes: basales, 1 min, 3 min, 5 min, 10 min, 15 min, 20 min, 25 min, 30 min, 35 min, 40 min, 45 min, 50 min, 55 min y 60 min. De igual manera se valoró el inicio y duración del bloqueo sensitivo y motor; la calidad del bloqueo sensitivo mediante la Escala Visual Análoga (EVA); grado de bloqueo motor mediante la valoración de Bromage; y el empleo de fármacos de rescate (lidocaína con epinefrina), para contrarrestar efectos indeseables (atropina y efedrina) y para proporcionar estado confortable del paciente (Midazolam y Fentanyl).

ANALISIS ESTADISTICO:

Las variables ASA, EVA y Bromage, se analizaron mediante el estadístico de prueba "U de Mann-Whitney", dos muestras representativas mediante la inferencia de las tendencias centrales (mediana) de ambos grupos.

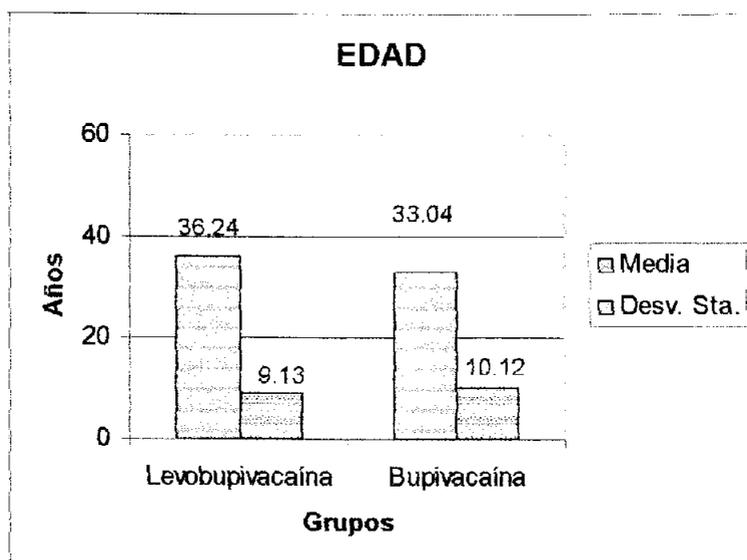
Para las variables edad, sexo, inicio del bloqueo motor, inicio del bloqueo sensitivo, duración del bloqueo motor, duración del bloqueo sensitivo, tensión arterial sistólica, tensión arterial diastólica, frecuencia cardiaca y frecuencia respiratoria, se empleó el análisis de la prueba "t de Student", en la que se tienen dos poblaciones, cuyos elementos son valores de variables continuas con distribución normal y se requieren contrastar dos muestras comparando sus medias y desviaciones Estándar.

CAPITULO III

RESULTADOS:

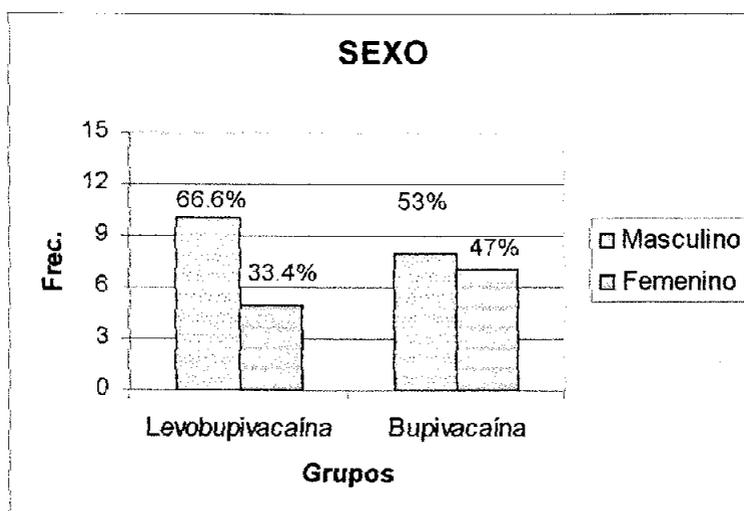
Los resultados obtenidos en variables demográficas fueron los siguientes:

En edad, se encontró una media de 36.24 años, con una desviación estándar de 9.13 para el grupo L, y una media de 33.04 años, con una desviación estándar de 10.12 para el grupo B; existiendo diferencia significativa (alfa: 0.05) entre ambos grupos.



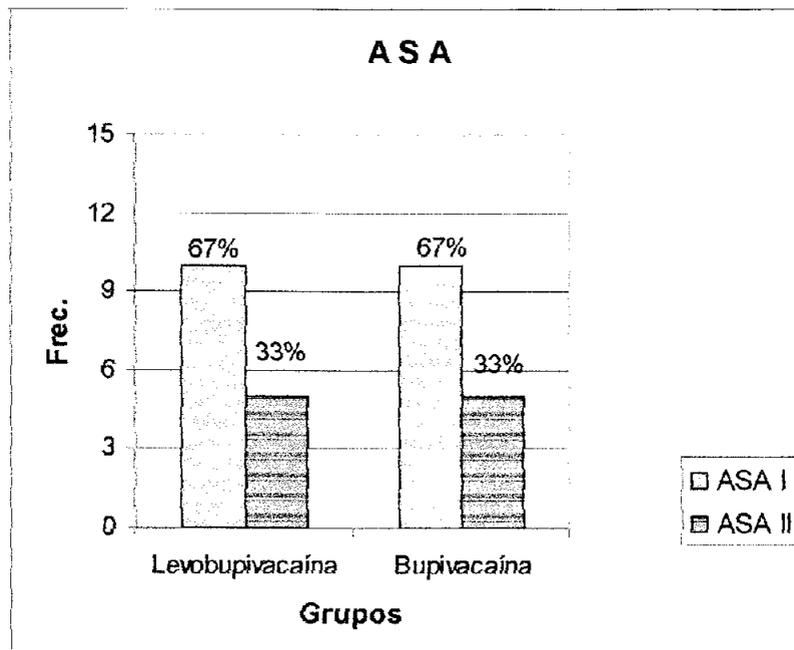
EDAD	Media	Desv. Sta.
Levobupivacaína	36.24	9.13
Bupivacaína	33.04	10.12

Para la variable sexo, el 66.6% de los pacientes (10), fueron del sexo masculino, y el 33.4% (5) del sexo femenino para el grupo L; mientras que para el grupo B, el 53% de los pacientes (8) fueron del sexo masculino y 47% (7) del sexo femenino, existiendo diferencia significativa (alfa: 0.05) entre ambos grupos.



SEXO	Masc.	Fem.
Levobupivacaína	10	5
Bupivacaína	8	7

En cuanto al ASA no se mostró diferencia significativa entre ambos grupos, ya que tanto en el grupo L y B, el 67% de los pacientes (10) se clasificaron con riesgo quirúrgico ASA I, mientras que el 33% de los pacientes (5), se clasificaron en ASA II.

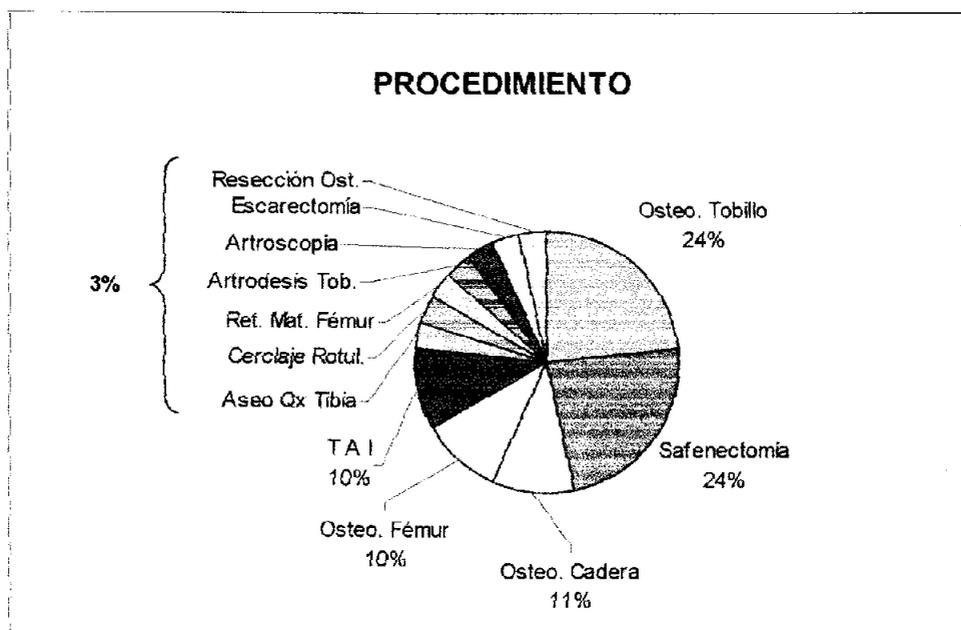


ASA	I	II
Levobupivacaína	10	5
Bupivacaína	10	5

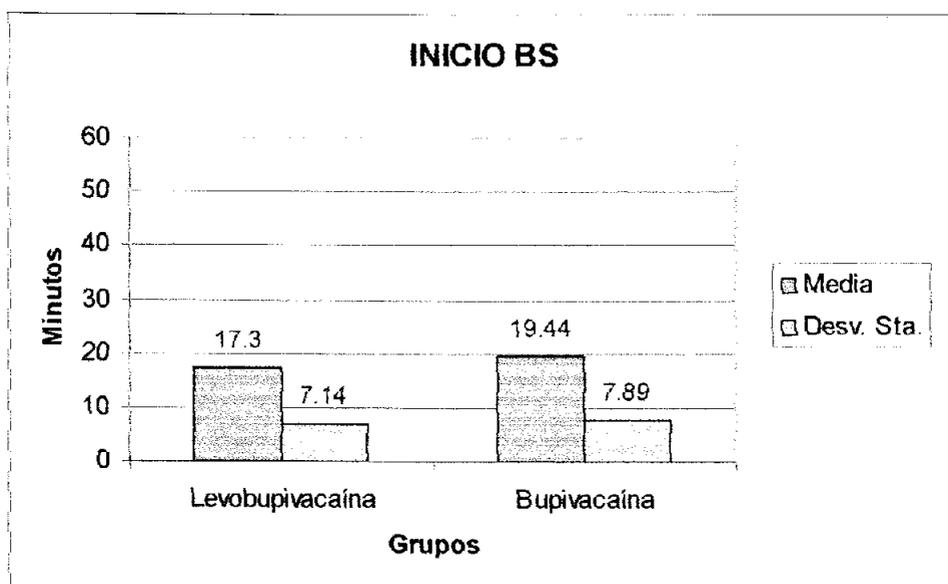
Nota: Se grafican las modas.

El servicio de Cirugía aportó para su estudio un 40% de los pacientes (6) y el de Ortopedia un 60% (9) para el grupo L; mientras que para el grupo B, el servicio de Cirugía aportó un 33% de los pacientes (5) y el de Ortopedia un 67% (10).

Los procedimientos realizados con mayor frecuencia fueron osteosíntesis de tobillo en 7 pacientes (23%) al igual que safenectomias también en 7 pacientes (23%); seguidos de osteosíntesis de cadera, osteosíntesis de fémur y TAI, en 3 pacientes cada uno de ellos (10%); mientras que otros procedimientos realizados en un paciente (3%) por cada uno de ellos fueron: aseo quirúrgico de tibia, cerclaje de rótula, retiro de material de fémur, artrodesis de tobillo, artroscopia, escarectomía y resección de osteofito.

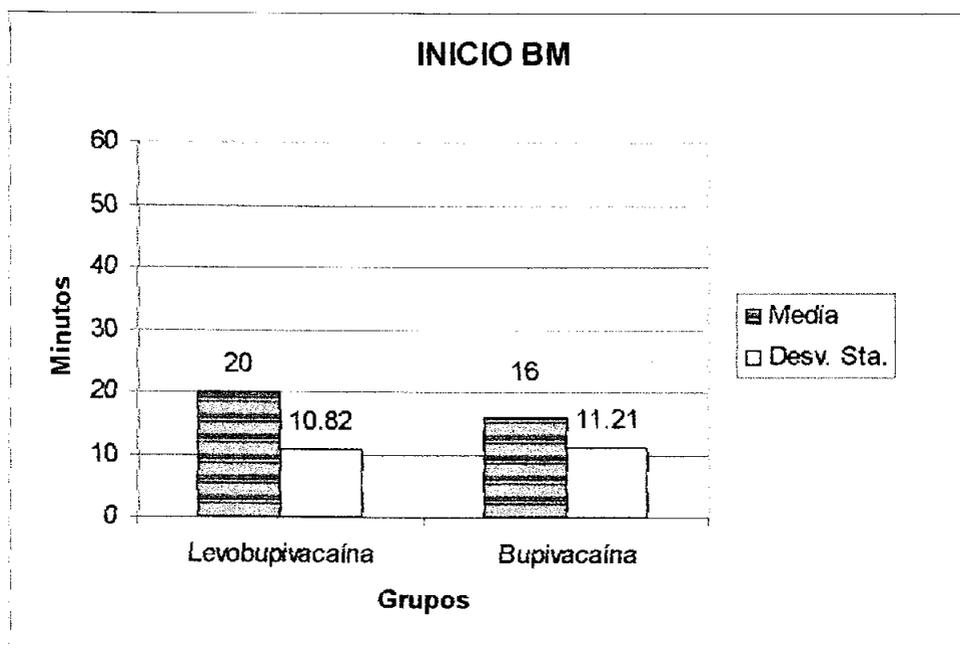


En cuanto al inicio del bloqueo sensitivo (BS), la media fue de 17.3 minutos, con una desviación estándar de 7.14 para el grupo L; y una media de 19.44 minutos con desviación estándar de 7.89 para el grupo B; no existiendo diferencias significativas entre ambos grupos.



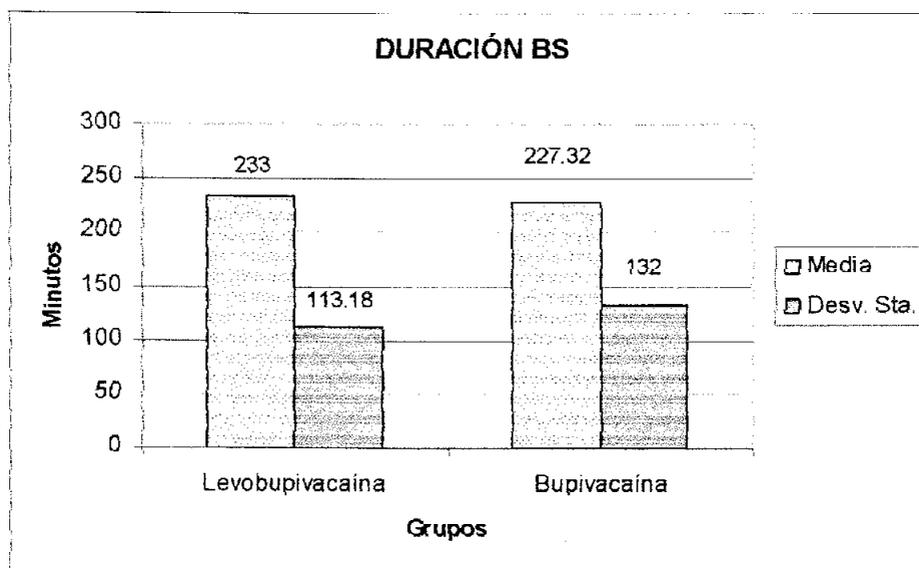
INICIO BS	Media	Desv. Sta.
Levobupivacaína	17.3	7.14
Bupivacaína	19.44	7.89

La media para el inicio del bloqueo motor (BM) fue de 20 minutos, con una desviación estándar de 10.82 para el grupo L; y de 16 minutos, con desviación estándar de 11.21 para el grupo B; existiendo diferencia significativa (alfa: 0.05) entre ambos grupos.



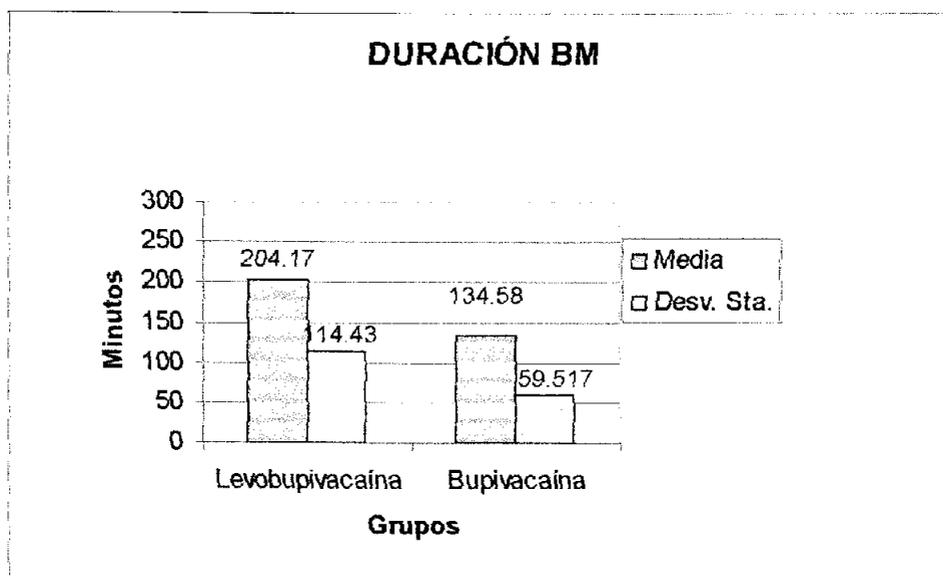
INICIO BM	Media	Desv. Sta.
Levobupivacaína	20	10.82
Bupivacaína	16	11.21

La duración del bloqueo sensitivo (BS) fue de una media de 233 minutos, con desviación estándar de 113.18 para el grupo L; mientras que para el grupo B una media de 227.32 minutos con desviación estándar de 132; no existiendo diferencia significativa entre ambos grupos.



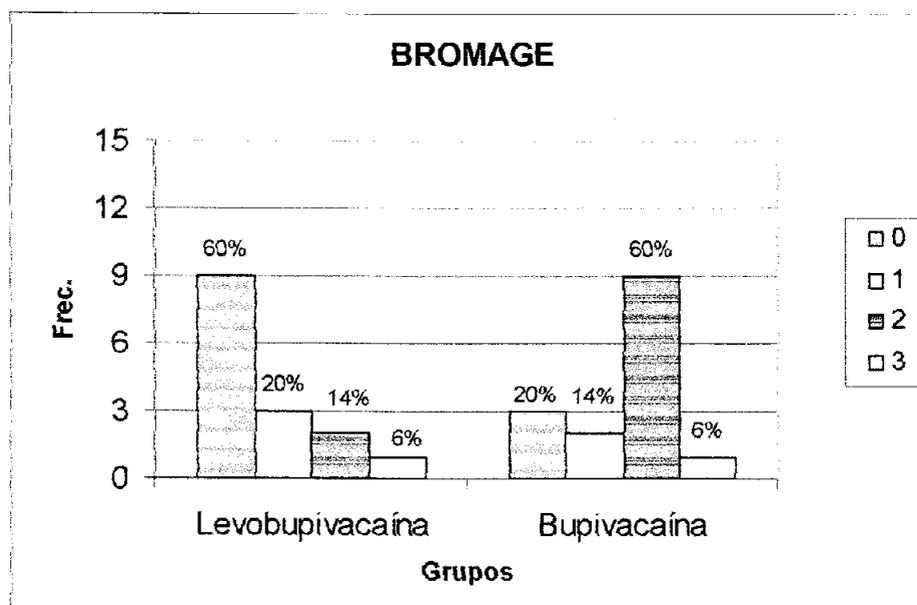
DURACIÓN BS	Media	Desv. Sta.
Levobupivacaína	233	113.18
Bupivacaína	227.32	132

La duración del bloqueo motor (BM) tuvo una media de 204.17 minutos, con una desviación estándar de de 114.43 para el grupo L; y una media de 134.58 minutos con desviación estándar de 59.51 para el grupo B, existiendo diferencia significativa (alfa: 0.05) entre ambos grupos.



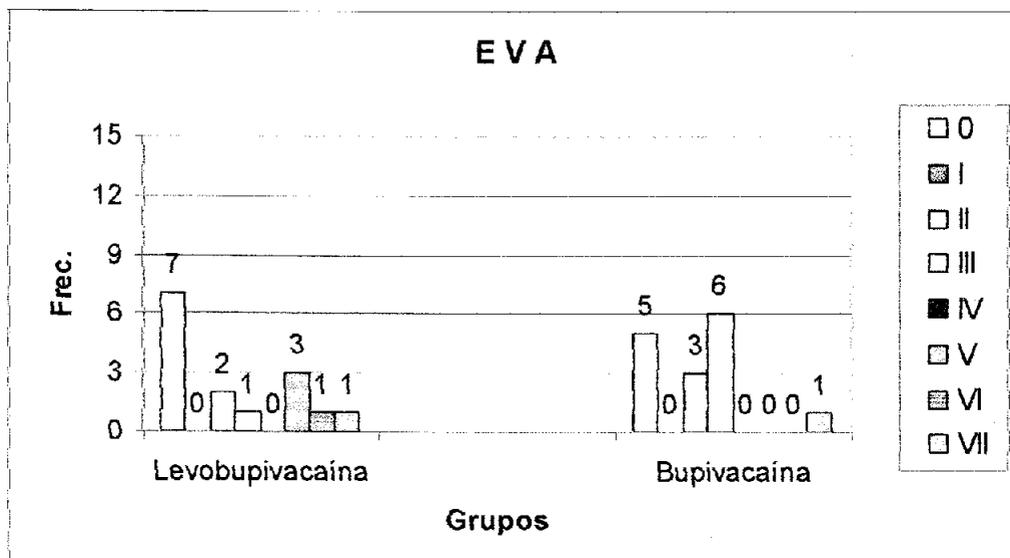
DURACIÓN BM	Media	Desv. Sta.
Levobupivacaína	204.17	114.43
Bupivacaína	134.58	59.517

El grado del bloqueo motor se valoró con la escala de Bromage, observándose que en el grupo L el Bromage grado 0 se presentó en 9 pacientes (60%), el grado I en 3 pacientes (20%), el grado II en 2 pacientes (14%), y el grado III en 1 paciente (6%). En el grupo B el Bromage grado 0 se presentó en 3 pacientes (20%), grado I en 2 pacientes (14%), grado II en 9 pacientes (60%), y el grado III en 1 paciente (6%).



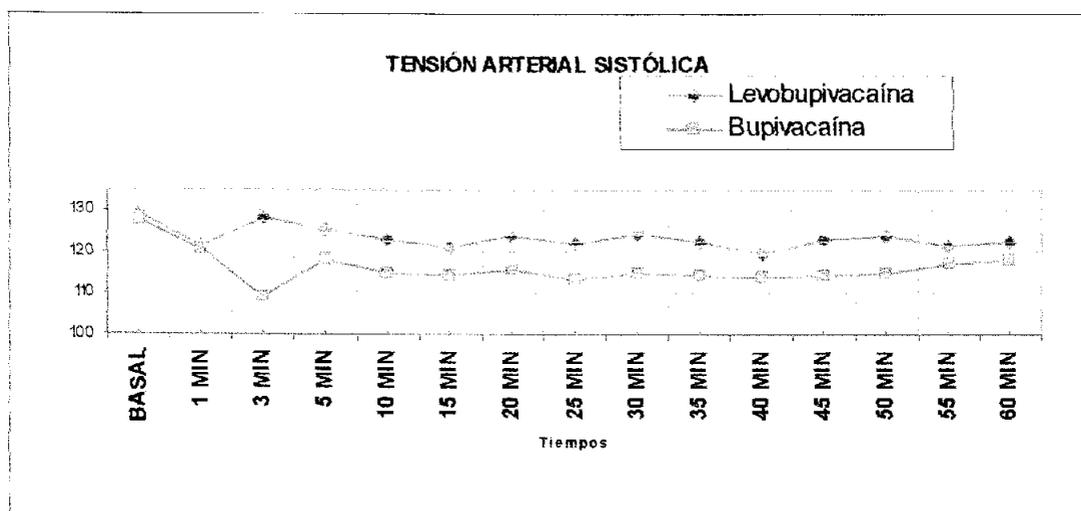
BROMAGE	0	1	2	3
Levobupivacaína	9	3	2	1
Bupivacaína	3	2	9	1

La calidad del bloqueo sensitivo se evaluó con la Escala Visual Análoga (EVA), reportándose en el grupo L, una EVA de 0 en 7 pacientes; de 2 en 2 pacientes, de 3 en 1 paciente, de 5 en 3 pacientes, de 6 y 7 en 1 paciente cada uno. Para el grupo B, una EVA de 0 en 5 pacientes, de 2 en 3 pacientes, de 3 en 6 pacientes y de 7 en 1 paciente.



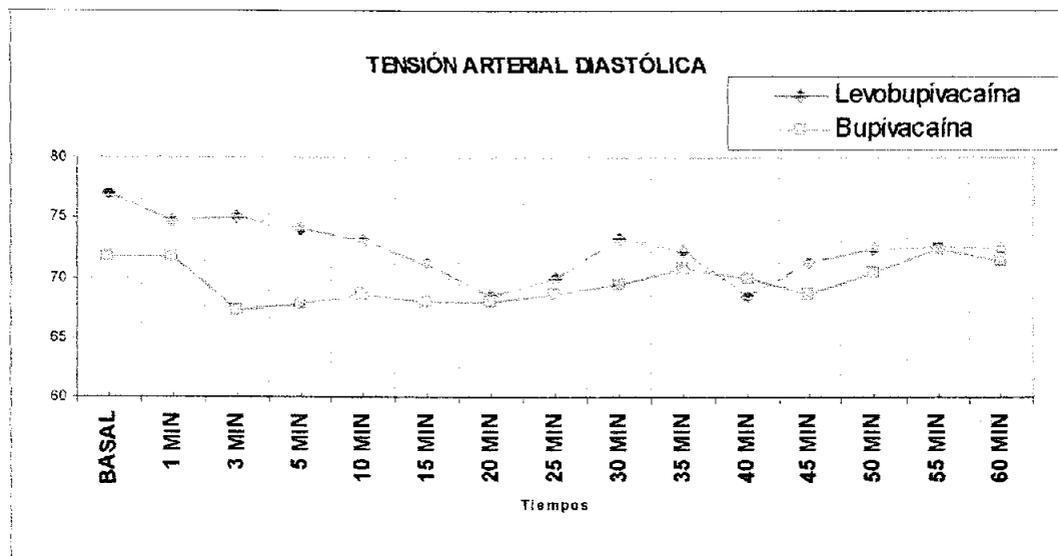
EVA	Levobupivacaína	Bupivacaína
0	7	5
I	0	0
II	2	3
III	1	6
IV	0	0
V	3	0
VI	1	0
VII	1	1

En cuanto a la tensión arterial sistólica (TAS) observamos que durante los primeros 5 minutos, que es cuando ocurre el bloqueo simpático, ésta es afectada más en el grupo B a los 3 minutos, con una disminución en promedio de 14.64%, mientras que en el grupo L existió una disminución en el 1er minuto de 6.18% de los valores basales. A excepción de estos cambios, el comportamiento posterior fue de forma lineal, sin afectarse de manera importante la TAS; no existiendo diferencias significativas en ambos grupos.



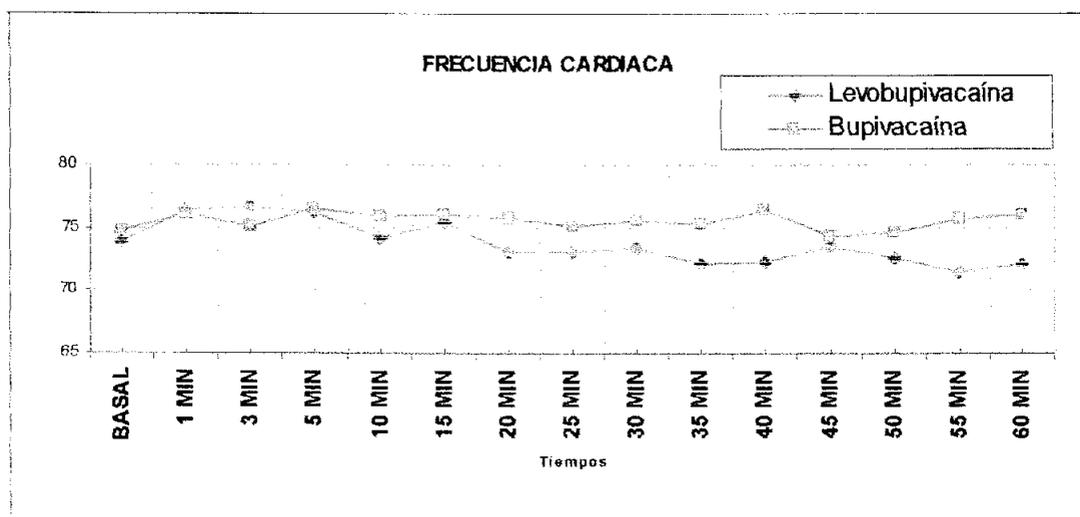
T/ A SISTÓLICA	Levobupivacaína	Bupivacaína
BASAL	129.47	127.7
1 MIN	121.47	120.5
3 MIN	128.2	109
5 MIN	125.4	118.1
10 MIN	123.13	114.73
15 MIN	121.13	114.6
20 MIN	124.07	115.67
25 MIN	122.07	113.3
30 MIN	124.47	115.07
35 MIN	122.47	114.5
40 MIN	119.73	113.9
45 MIN	122.8	114.53
50 MIN	124	115.1
55 MIN	121.6	117.47
60 MIN	122.67	118.07

En la variable de tensión arterial diastólica (TAD) durante el bloqueo simpático, la disminución más pronunciada fue en los primeros 3 minutos en el grupo B en un 6.18%, mientras que en el grupo L, la disminución fue de un 3.81% de los valores basales a los 5 minutos posterior a la colocación del bloqueo. No existiendo diferencias significativas en ambos grupos.



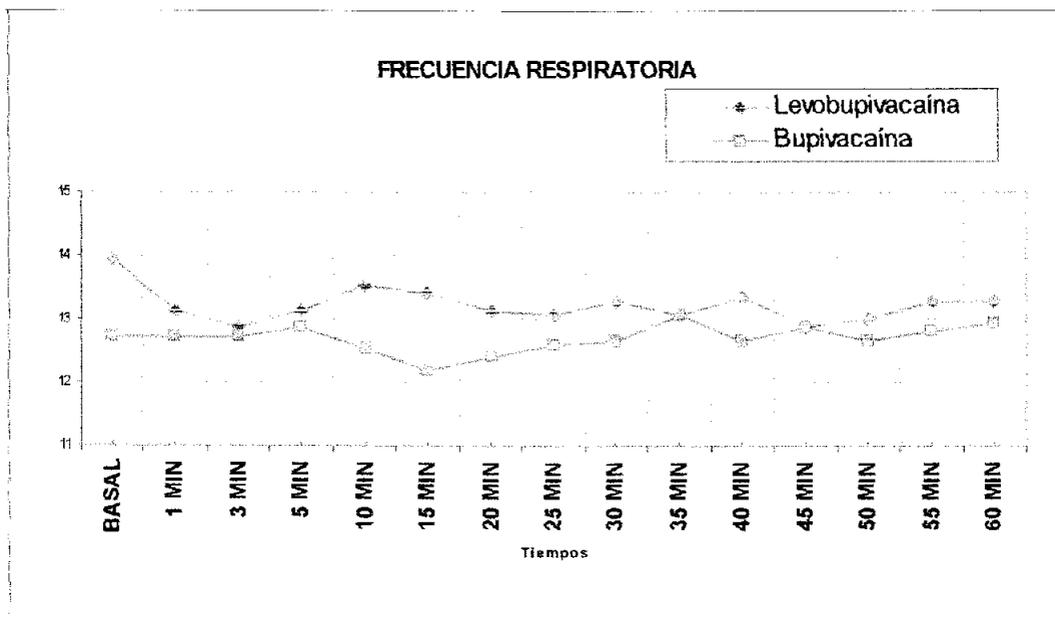
T/ A DIASTÓLICA	Levobupivacaína	Bupivacaína
BASAL	77.07	71.8
1 MIN	74.73	71.73
3 MIN	75.07	67.3
5 MIN	74.13	67.8
10 MIN	73.07	68.66
15 MIN	71.07	67.93
20 MIN	68.47	68
25 MIN	70	68.6
30 MIN	73.27	69.4
35 MIN	72.2	70.73
40 MIN	68.4	69.93
45 MIN	71.21	68.67
50 MIN	72.47	70.37
55 MIN	72.53	72.33
60 MIN	72.33	71.46

En cuanto a la variable frecuencia cardiaca (FC), observamos que en el grupo B existió ligera tendencia al aumento de esta casi durante los 60 minutos, mientras que también un ligero aumento ocurrió en los primeros 15 minutos en el grupo L; permaneciendo ambos grupos muy cerca de sus valores basales. No existiendo diferencias significativas entre ambos grupos.



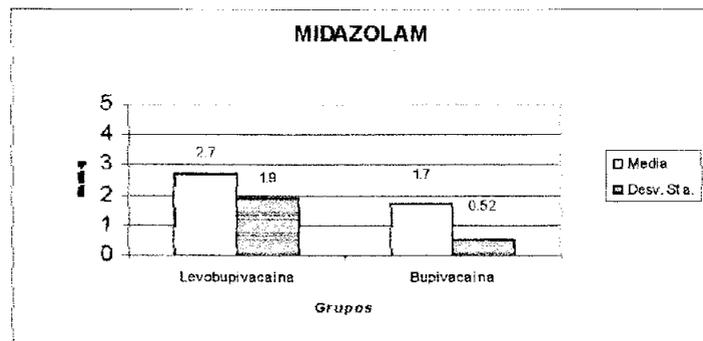
FREC. CARDIACA	Levobupivacaína	Bupivacaína
BASAL	73.87	74.8
1 MIN	76.4	76.13
3 MIN	76.67	75.06
5 MIN	76.2	76.47
10 MIN	74.13	75.86
15 MIN	75.47	76.13
20 MIN	73	75.66
25 MIN	73.13	75.13
30 MIN	73.4	75.53
35 MIN	72.13	75.26
40 MIN	72.33	76.4
45 MIN	73.6	74.27
50 MIN	72.53	74.6
55 MIN	71.4	75.73
60 MIN	72.13	76.06

En la variable frecuencia respiratoria (FR) la máxima disminución de los valores basales fue de 7.60% a los 45 minutos en el grupo L, mientras que en el grupo B de 4.16% a los 15 minutos. No existiendo diferencias significativas en ambos grupos.

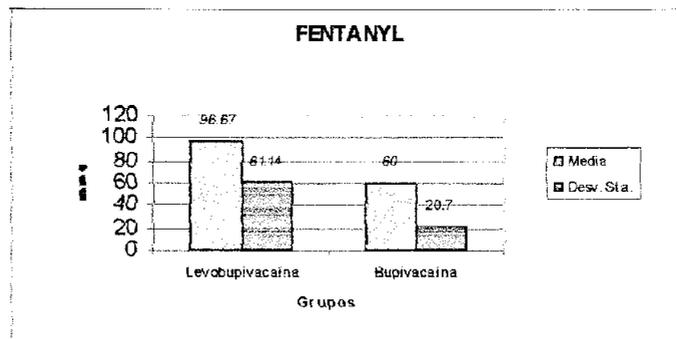


FREC. RESP	Levobupivacaína	Bupivacaína
BASAL	13.93	12.73
1 MIN	13.13	12.73
3 MIN	12.87	12.73
5 MIN	13.13	12.87
10 MIN	13.53	12.53
15 MIN	13.4	12.2
20 MIN	13.13	12.4
25 MIN	13.07	12.6
30 MIN	13.27	12.66
35 MIN	13.07	13.06
40 MIN	13.33	12.66
45 MIN	12.87	12.87
50 MIN	13	12.66
55 MIN	13.27	12.8
60 MIN	13.27	12.93

En cuanto al empleo de fármacos empleados para proporcionar sedación IV durante los procedimientos realizados; se observa que en el grupo L se empleo en promedio 2.7 mgs de midazolam, con una desviación estándar de 1.9, y 96.67 mcgs de fentanyl, con una desviación estándar de 61.14. Para el grupo de B obtuvo una media de 1.7 mgs de midazolam, con desviación estándar de 0.52, y media de 60 mcg de fentanyl, con desviación estándar de 20.7. Existiendo diferencia significativa (alfa: 0.05) en ambos grupos.



MIDAZOLAM	Media	Desv. Sta.
Levobupivacaína	2.7	1.9
Bupivacaína	1.7	0.52



FENTANYL	Media	Desv. Sta.
Levobupivacaína	96.67	61.14
Bupivacaína	60	20.7

En cuanto al empleo de anestésico local de rescate por vía peridural, en este caso lidocaína con epinefrina al 2%, observamos que en el grupo L surgió la necesidad de administrarla en 4 pacientes a dosis de 100 mgs dosis única por vía peridural en cada uno de ellos; en tanto que en el grupo B, no se requirió administrarla.

En cuanto a la aparición de posibles complicaciones esperadas, en el grupo L ocurrió hipotensión arterial, (valorada como una disminución del más del 20% de la tensión arterial de los valores basales), en 1 paciente a los 20 minutos posteriores a la colocación del bloqueo peridural, corregida con la administración de 5 mgs de efedrina IV.

En tanto que en el grupo B, la hipotensión arterial también se presentó en un paciente 30 minutos posterior a la colocación del bloqueo peridural, corregida con 5 mgs de efedrina IV.

Cabe señalar, que las complicaciones que ocurrieron, son las posibles esperadas con la técnica anestésica regional, y fueron solucionadas inmediatamente, sin existir complicaciones mayores.

DISCUSION DE RESULTADOS:

La necesidad de brindar seguridad con los fármacos anestésicos locales, hace necesario realizar estudios comparativos, prospectivos y observacionales, ya que se han encontrado muy diferentes resultados con el empleo de este grupo de fármacos, en los diferentes grupos de edad, por lo que no podemos predecir un efecto real del fármaco; a diferencia de la lidocaína, que es el fármaco anestésico local mejor estudiado.

Esto lo podemos ver con los resultados obtenidos en este estudio, en donde las gráficas nos muestran como el mismo fármaco, en este caso la bupivacaína y levobupivacaína, no muestran un comportamiento predecible y homogéneo, existiendo diferencias en sus variables estudiadas en los diferentes tiempos de estudio.

En la variable demográfica edad, observamos que si existió diferencia significativa en ambos grupos; no así en la variable sexo.

En cuanto al ASA ambos grupos de estudio tuvieron 10 pacientes ASA I y 5 pacientes ASA II.

Los servicios de cirugía y ortopedia aportaron un total de 11 y 19 casos respectivamente; y los procedimientos realizados más frecuentes fueron la osteosíntesis de tobillo y safenectomía, ambos con un total de 7 casos.

En cuanto a la latencia y duración del bloqueo sensitivo, no se encontró una diferencia significativa entre ambos grupos. Sin embargo en la latencia del bloqueo motor si existió diferencia significativa (alfa: 0.5), presentándose más tardíamente en el grupo L, lo que se correlaciona con el grado de bloqueo motor, valorado con la escala de Bromage; que en el grupo L en el 60% de los casos fue grado 0 (0% de bloqueo motor), y en el grupo B, en el 60% grado 2 (66% de bloqueo motor); existiendo también diferencias significativas entre ambos grupos.

Del 40% de los pacientes del grupo L que presentaron cierto grado de bloqueo motor, se encontró que la duración de éste fue mayor comparado con el grupo B; existiendo también diferencia significativa (alfa: 0.05).

En las variables cardiovasculares de TAS, TAD, FC Y FR, observamos que no existió diferencia significativa entre ambos grupos.

En ambos grupos, existe una disminución de la TAS posterior al primer minuto de colocación del bloqueo, la cual es de 6.18% para el grupo L y de 5.64% para el grupo B. A los 3 minutos, la disminución fue más pronunciada en el grupo B en un 14.64%; en tanto que en el grupo L a los 3 minutos casi se recuperan los valores basales. Después de los 5 minutos existió un comportamiento lineal.

En la TAD también en el grupo B, su máxima disminución ocurrió a los 3 minutos posteriores a la colocación del bloqueo en un 6.18% a los valores basales. En tanto en el grupo L, se fue observando un decremento paulatino después de los 3 minutos, teniendo una disminución máxima a los 20 minutos posterior al bloqueo de 11.16%, recuperándose de este, para nuevamente a los 40 minutos disminuir en un 11.25%.

En la FC observamos como no existió diferencia significativa en sus cambios, esto debido a las mínimas variables de la Tensión Arterial, no existiendo aumento fisiológico de ésta, lo que nos habla de cardioestabilidad de ambos fármacos.

En la FR observamos de igual manera mínimos cambios.

El empleo de fármaco anestésico local de rescate (lidocaína con epinefrina al 2%), se requirió en 4 pacientes del grupo L en dosis de 100 mgs por vía peridural en cada uno de ellos; no empleándose anestésico local de rescate en el grupo B.

Para proporcionar sedación satisfactoria durante el transanestésico, en el grupo L se empleo mayor cantidad de fármaco, con una media en caso de Midazolam de 2.7 mgs y Fentanyl de 96.67 mcgs, a diferencia del grupo B que requirió una media de Midazolam de 1.7 mgs y Fentanyl de 60 mcgs; existiendo diferencia significativa en ambos grupos.

CONCLUSIONES:

1. *Tanto la Bupivacaína y Levobupivacaína mostraron tener similar estabilidad cardiovascular, valorada por las mediciones de la TAS, TAD, FC Y FR.*
2. *En cuanto a latencia y duración del bloqueo sensitivo; ambos grupos mostraron cualidades clínicas similares; sin embargo, la calidad del bloqueo sensitivo fue menor en el grupo de la Levobupivacaína.*
3. *Con la Levobupivacaína ocurre menos bloqueo motor que con la Bupivacaína.*
4. *A dosis equipotentes, en el grupo de la Levobupivacaína se requirió el empleo de anestésico local de rescate por vía peridural; y en cuanto a los fármacos empleados para proporcionar sedación transoperatoria, la cantidad de estos también fue mayor en el grupo de la Levobupivacaína; por lo que no nos reduce costos en este aspecto.*
5. *A pesar de ser la Levobupivacaína un anestésico local reciente e isómero de la Bupivacaína , no resultó ser mejor que está.*

BIBLIOGRAFIA

1. John A. C. Murdach; Ursula K. Dickson. " The efficacy and safety of three concentrations of levobupivacaine administered as a continuous epidural infusion in patients undergoing orthopedic surgery". *Anesth Analgesia*; 2002; 94: 438-444.
2. Mazoit JX; Baico O. Samiik. " Pharmacokinetics and pharmacodynamics of bupivacaine enantiomers in the isolated perfused rabbit heart ". *Anesth Analgesia*; 1993; 77: 477-482.
3. Faccenda KA; Gilhool C. " Extradural S (-) bupivacaine: comparison whit racemic RS bupivacaine ". *Br J Anaesth*; 1998; 80: 289-293.
4. Leonel Canto Sánchez. "Anestesia Obstétrica". *El Manual Moderno Sa de CV*. 4ta edición. México, DF. 2001: XXII-XXX.
5. Sören Englesson. "Manual Ilustrado de Anestesia Local". AZTRAZENECA, SA de CV. Tercera Edición. Estado de México. 1969. Págs 121-123.
6. J. Antonio Aldrete. "Texto de Anestesiología Teórico – Práctica". *Ciencia y Cultura Latioamericana*, SA de CV. 3ra edición. México, DF. 1998: 611-614.
7. Paul G. Barash. "Anestesia Clínica". *McGraw-Hill Interamericana*. Tercera Edición. México, DF. 1997. Págs 494-495.

8. *Drasner K. Rigler; Sessler DI. Stoller. "Cauda equina síndrome following extended epidural anesthesia" Anesth Analg; 1992; 73: 582-585.*
9. *Denson DD; Mazoit JX. "Physiology and pharmacology of local anesthetics". Saint-Louis. Mosby Year Book, 1992: 124-139.*
10. *Nilsson A. Engberg; Danielson K. "Inverse relationship between age-dependent erythrocyte activity of methaemoglobin reductase and prilocaine-induced methaemoglobinemia during infancy". Br Journal Anaesth; 1990; 64: 72-76.*
11. *Dennis HT Chang; Kylie A. Wilson. "Tolerability of Large-Dose Intravenous Levobupivacaine in Sheep". Anesth Analgesia; 2000; 91: 671-679.*
12. *James Duke; Stuart G Rosenberg. "Secretos de la Anestesia". McGraw-Hill. 1ra edición. México, DF. 1999; 76-83.*
13. *Moore DC, Crarford. "Severe hypoxia and acidosis following local anesthetic induced convulsions". Anesthesiology; 1980; 53: 259-260.*
14. *De la Coussaye Brugada. "Electrophysiologic and arrhythmogenic effects of bupivacaine". Anesthesiology; 1992; 77: 132-141.*
15. *Gregg RV Turner; Denson DD Coyle. "Does diazepam really reduce the cardiotoxic effects of high dose IV bupivacaine?". Anesth Analg; 1998; 67: 9-14.*
16. *Catterall W. Mackie; Goodman and Gilman's. "The Pharmacological Basis of Therapeutics". McGraw-Hill. 9a edición. New York. 1996:338-340.*
17. *Catterall W. Mackie; Goodman and Gilman's. "The Pharmacological Basis of Therapeutics". McGraw-Hill. 9a edición. New York. 1996:348-350.*