

11202

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

199



FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES

Hospital General 1o. de Octubre
I. S. S. S. T. E.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

BUPIVACAINA Y LIDOCAINA EN "ANALGESIA OBSTETRICA"

T E S I S

Que para obtener el Título de
MEDICO ANESTESIOLOGO

P r e s e n t a

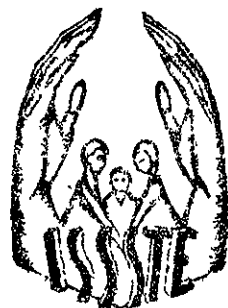
DR. RENE EDUARDO VELA ESQUIVEL

Asesor de tesis: Dr. José Antonio Labrados Goyeneche

Dr. Bernardo Soto Rivera

Titular del curso: Dr. Rogelio Granguillhome O.

*1000
Dr. Soto Rivera
4-1-84*



México, D. F.

2002



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.

A MI ESPOSA

Jeannette

Que con su amor y comprensión
hizo que alcanzara la meta —
propuesta.

A MIS QUERIDOS PADRES

Que estimularon mi superación en la
vida. --

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

A MIS MAESTROS

Por la estimulación y ayuda,
que me brindaron durante mi
formación.

A MIS COMPAÑEROS Y

A TODAS LAS PERSONAS QUE ME AYU-
DARON DURANTE MI FORMACION COMO
ESPECIALISTA.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

INDICE

- 1.- INTRODUCCION.

- II.- ANALGESIA OBSTETRICA.
 - 1.- Anestesia Peridural.
 - 2.- Vías de conducción del dolor.
 - 2.1 Mecanismos del dolor del parto.
 - 2.2 Mecanismos centrales nociceptivos.

 - 3.- Transferencia placentaria.

- III.- ANESTESICOS LOCALES EN OBSTETRICIA.
 - 1.- Antecedentes históricos de los anestésicos locales.

 - 2.- Mecanismos de acción.
 - A.- Bupivacaína.

 - B.- Lidocaína.

- IV.- MATERIAL Y METODOS.

- V.- RESULTADOS.

- VI.- DISCUSION.

- VII.- CONCLUSIONES.

- VIII.- BIBLIOGRAFIA.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

INTRODUCCION

A través de las etapas de la vida, se ha tratado por todos los medios de disminuir y en el mejor de los casos de suprimir parcial o totalmente los dolores durante el parto y el gran interés que mostraron en esa lucha tanto pacientes como médicos, se pone de manifiesto en los diferentes momentos históricos de cada una de las civilizaciones, --- evidencia que se plasma en la reseña cultural de cada pueblo.

Tal es el caso de los escritos mitológicos que muestran formas de alivo y dolor en medio de supersticiones y misticismos religiosos, del mismo modo lo vemos en los códigos babilónicos, escrituras chinas, --- pirámides egipcias, por mencionar algunas.

Los intentos iniciales para controlar el dolor en el parto, fueron --- del tipo psíquico o físico, ya sea mediante autosugestión e hipnotismo, que en cierto modo fueron la base de la analgesia durante el parto, en culturas como la egipcia, china y otras, al respecto se dice --- que el primer caso de hipnotismo se menciona en el Génesis II V.21 --- del Antiguo Testamento.

En este laborioso intento de abolir el dolor se emplearon también --- ciertos fármacos en brebajes, los extractos de amapola y mandrágora --- eran preferenciales, el uso del alcohol y otros derivados tomados por boca consolaban en parte.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

El obstáculo para que los procedimientos quirúrgicos no fueran comunes antes de 1846, era más que nada la falta de anestesia satisfactoria, el óxido nitroso y el éter no se usaban con fines médicos.

La nueva era de la anestesia fué marcada por William T. G. Morton, un dentista de Boston (estudiante de medicina), quien en 1846 hizo la primera demostración pública, de anestesia quirúrgica y un mes más tarde el éter se usaba ya en otras ciudades de Estados Unidos y Gran Bretaña.

Después de 1846, el éter fué usado como primer anestésico ideal y el siguiente anestésico que se hizo popular fué el cloroformo, severo depresor cardiovascular, introducido por el obstetra escocés James Simpson en 1847, que por usarlo en mujeres embarazadas, sintió la violenta oposición de médicos del clero y del público en general, pero el uso del cloroformo tuvo sus partidarios fervientes, pese a la frecuencia relativamente alta de muerte intra y post-operatoria, incluso seis años más tarde fué recibida en forma satisfactoria, la noticia de la exitosa administración de anestesia con cloroformo, para el parto del octavo hijo de la reina Victoria.

A mediados del siglo XIX, fueron desarrolladas numerosas técnicas de anestesia inhalatoria, mientras que a final de siglo se introdujo la anestesia regional para el parto vaginal con aplicación de bloqueo sub-aracnoideo o bloqueo caudal. En 1898 fué Bier quien por primera vez utilizó el bloqueo sub-aracnoideo con procaina.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

A mediados del siglo XX, junto a la realización de nuevas técnicas se descubren los anestésicos locales, y es Koller quien posteriormente - introduce la cocaína.

La Era Moderna de los anestésicos locales se marca con la introducción de la lidocaina y es en 1957 que se sintetiza un nuevo anestésico local de larga duración baja toxicidad para la madre, como para el feto y de escaso transporte a través de la placenta: la bupivacaína.

Dado que todos los fármacos empleados para eliminar el dolor durante el parto, atraviezan la placenta y afectan al feto que es notablemente sensible a los efectos depresores de los fármacos usados, buscaremos por lo tanto el de menor efecto tóxico, siendo el objetivo de este trabajo, verificar si entre los anestésicos locales es la bupivacaína una de las más eficaces en la analgesia obstétrica bajo bloqueo -- peridural comparándola con la lidocaina.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

III.- ANALGESIA OBSTETRICA

1.- Anestesia Peridural:

Es tan antigua como los anestésicos locales, sin embargo la realización de la Anestesia Peridural tuvo que atravesar con numerosas dificultades, tras una serie de trabajos iniciados en 1885, principalmente por Corning (28-37). Curbello en 1947 adecuó su técnica de Anestesia Peridural continua, que permitió la utilización de todos los recursos de este método de anestesia. En 1901, J.A. Sicard y F. Cathelin, hacen los primeros ensayos en Francia en intervenciones quirúrgicas, las conclusiones a que ambos llegan fueron acogidas con escepticismo, siendo practicada la Anestesia Peridural o extradural a través del canal del sacro (28).

Recordemos que la anestesia extradural, fué motivada debido a que con la anestesia espinal habían reportes de meningitis, paraplejías, cefaleas muy rebeldes y que duraban de 2-3 días, a veces acompañadas de náuseas e incluso vómito, entonces vieron que se podría practicar otro procedimiento menos agresivo, tan sólo depositando el anestésico en el espacio peridural.

En el mismo año 1901, Tuffier mencionó que la analgesia de la médula o de sus raíces a través del sacro no era nueva ya que Leonard Corning, neuropatólogo de Nueva York, intentó en forma experimental y

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

clínicamente conseguir analgesia médica y quirúrgica por medio de una solución de cocaína, inyectada en el canal raquídeo y la superficie externa de la duramadre.

En 1907, Brun demuestra que la adición de adrenalina a la solución de la droga anestésica prolonga el efecto del bloqueo, hasta un cien por ciento. (2-25). El auge del bloqueo peridural se incrementa ya que las complicaciones, en especial las neurológicas, no han sido tan bien documentadas como las correspondientes a la anestesia espinal, entonces surgen investigadores como Pagés en España, Labat en América, Nason en Alemania, pero son el italiano Dogliotti en 1931 y Gutiérrez en la Argentina, quienes reconocen la existencia de la presión negativa con sus respectivas técnicas de pérdida de la resistencia, siendo todavía el método más utilizado para identificar el espacio peridural.

En 1944, Curbello realiza una nueva técnica "La Anestesia Peridural Segmentaria Continua", por medio de un cateter ureteral.

2.- Vías de conducción del dolor, durante el parto.

Hace muchos años se conoce la anatomía de inervación extra-nseca del útero (descrita por Galeno), pero fué en el siglo XIX, cuando Henry Head en 1893, definió las vías nociceptivas en los nervios

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

periféricos, demostrando que la inervación uterina incluye las áreas de la T 11-12 y a veces la T-10 raíz raquídea dorsal y ocasionalmente la L-1, mientras que el dolor causado por la distensión del segmento inferior y en especial del conducto cervical, provoca hipersensibilidad a nivel de las áreas 4-3 y e incluso la 2da. y 1era. raíces sacras.

Cuarenta años más tarde John Cleland (1933) demostró que el útero y el cervix tenían fibras sensitivas aferentes, dependientes de la cadena simpática que van a parar en la médula siguiendo las raíces — posteriores de los nervios torácicos 11-12 y que el dolor dependiente de la distensión del conducto del parto, se transmitía por alguna raíz sacra indeterminada, dicha conclusión de Cleland se basa en estudios efectuados desde 1927, cuando se realizaban bloqueos simpáticos paravertebrales y se producía alivio del dolor en el trabajo del parto bilateralmente. (22).

Head y Cleland mencionan que el cuello y el segmento uterino inferior están inervados por fibras procedentes de los segmentos sacros, porque el dolor de la contracción uterina frecuentemente se transmite — a la piel y tejidos blandos que cubren la región lumbar baja y sacra alta de la columna.

Pero en estudios recientes Bonica (5-Sa) comprobó que las ramas cutáneas de la división posterior de los nervios torácicos bajos y lumbares altos se dirigen en sentido caudal y en una distancia considerable antes de inervar la piel y el tejido subcutáneo, en consecuencia

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



la raíz posterior de la T-1. inerva la piel y la región que cubre las -
apófisis espinosas de las vertebras L-3, L-4.

En cambio T-12 inerva la piel que cubre la apófisis espinosa de L-4 y -
S-1 y la rama cutánea de la división posterior y el ramo posterior de -
L-1 inerva la piel que cubre la parte media del sacro. En consecuencia
el dolor producido en el trabajo de parto en la segunda etapa no se de-
bería solamente a los segmentos bajos sino a raíces altas debido a la -
distensión de las partes blandas.

2.1 Mecanismos del dolor del parto.

Etapas:

No están determinados todavía de manera concluyente los mecanismos neu-
rofisiológicos y bioquímicos exactos que producen dolor durante las eta-
pas del parto.

A.- Primera Etapa.

La mayor parte de datos sugieren que el dolor en esta etapa depende --
fundamentalmente de la dilatación del cuello y la consiguiente contrac-
ción, distensión y desgarramiento de estas estructuras.

Los impulsos nerviosos del cérvix y del cuerpo uterino son transmitidos
a la médula espinal por fibras aferentes, las que recorren del plexo --
uterino y cervical al pélvico, hipogástrico inferior, medio y superior
a los ramos de los nervios lumbares y cadena simpática torácica baja, -
T 10-11-12 y L 1-2 de las raíces posteriores de estos nervios.

B.- Segunda Etapa.

Una vez que el cérvix está dilatado, existe insuficiente estimulación - de sus estructuras, pero la contracción y distensión del útero continúa para causar dolor, siendo éste menos intenso que en la primera etapa, - se manifiesta por distensión del periné desarrollándose desgarros de la fascia, piel y tejido subcutáneo y presión sobre los músculos esqueléticos del periné, también se caracteriza por presentar una estimulación - a estructuras sensitivas de la cavidad pélvica, lo que se manifiesta --- con dolor debido a:

a).- Tracción y presión sobreenxos, dilatación del peritoneo parietal y ligamentos uterinos, dando dolor referido a segmentos sacros, presión y dilatación sobre la vejiga, uretra y recto, dilatación y presión sobre ligamentos y fascia de músculos de la vavidad pelvica, presión sobre raíces del plexo lumbosacro. (5-28-38).

2.2 Mecanismos Centrales Nociceptivos del Dolor.

En los recientes estudios sobre las vías que transmiten impulsos nociceptivos, se demuestra que algunos causan dolor y otros intervienen en respuestas reflejas segmentarias y suprasegmentarias, además se han fijado nuevos conocimientos sobre la transmisión de impulsos nociceptivos en la primera sinapsis del asta dorsal y a cada nivel del neuroeje.

e) Asta dorsal y sistema ascendente.- Las características anatómicas y - funcionales del asta posterior hicieron que Rexed las dividiera en seis láminas. El ingreso proveniente de la periferia se distribuye aproximadamente según el calibre de las fibras, al penetrar en la médula espinal,

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

-9-

las grandes fibras mielínicas se dividen en fibras largas ascendentes y fibras cortas descendentes, que constituyen el cordón posterior.

Las fibras aferentes voluminosas y de mediano calibre A alfa y beta — aferentes están destinadas a la propiocepción, tacto y presión constituyendo el cordón dorsal. Las fibras aferentes A alfa y gamma controlan reflejos de los músculos esqueléticos. Estas fibras gruesas son llamadas también de conducción rápida. Las fibras delgadas, pequeñas mielínicas A, delta y C amielínicas transmiten impulsos mecánicos y térmicos. Estudios recientes sugieren que estas fibras son esenciales para la sensación dolorosa.

Una vez que las fibras de gran y mediano calibre van a constituir la — parte medial de la raíz posterior, éstas se dividen y dan ramos colaterales que penetran en el asta dorsal, donde establecen contacto con — muchas interneuronas. Las fibras pequeñas A, delta y C hacen sinapsis en diversas láminas del asta posterior, siendo algunas exclusivamente — nociceptivas y hacen sinapsis en la lámina I, estas fibras tienen una — gran diversidad de ingresos, establecen primariamente sinapsis con células de la lámina V, pero también en la lámina IV y VI. La convergen- — cia de fibras cutáneas y viscerales sobre la lámina V probablemente — constituya la base neural del dolor referido. Las células de la lámina I, V y probablemente las de IV y VI manden la mayor parte de los axones al haz espinotalámico contralateral, aunque algunas asciendan ipsilate- — ralmente. El cordón dorso lateral contiene fibras inhibitorias descen- — dientes que establecen contacto con las células de la lámina I, III y — V, funcionan bloqueando la transmisión de impulsos nociceptivos.

La transmisión sensorial ha pasado a ser uno de los aspectos más importantes de la investigación del dolor que tiene real aplicación especialmente en parturientas. En 1968, Reynolds comprobó que la estimulación de pequeñas zonas de la sustancia gris producía una neta analgesia de conducción, se comprueba que la analgesia depende de la activación de un sistema neural inhibitor que bloquea la transmisión nociceptiva en las neuronas del asta posterior de la médula, especialmente las de la lámina I, V y probablemente IV y VI.

3.- Transferencia placentaria de los anestésicos locales.

La transferencia placentaria, es un hecho complejo y poco conocido. Se han realizado innumerables investigaciones en cuanto a la transferencia placentaria de oxígeno al feto y la devolución de bióxido de carbono a iones de hidrógeno, también se realizaron estudios sobre nutrientes fácilmente asequibles. Sin embargo son pocas las investigaciones que se describen en detalle sobre la transferencia placentaria del fármaco, debido a la restricción de estudios en el humano, por lo que la mayoría de estudios se refieren a la placenta que existe en el término del embarazo o cercano a él, así como en el trabajo de parto. (38).

La transferencia placentaria al parecer se realiza por cinco mecanismos: hendidura, pinocitosis, flujo masivo, transporte activo y difusión. (39-40).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

En 1961, Bromage y Robson observaron que la lidocaína administrada a --
parturientas aparece en considerable cantidad en la sangre del cordón --
umbilical. Estudios posteriores verifican la transferencia de procaina,
mepivacaína, bupivacaína y etidocaína (4-14).

Los anestésicos locales atraviesan la placenta rápidamente por difusión
pasiva y la cantidad de sustancia transferida por la unidad de tiempo,
varia directamente con el gradiente de concentración entre la madre y --
el feto y la superficie disponible para la difusión e indirectamente --
con la permeabilidad de la membrana. Por lo tanto la transferencia --
placentaria depende de las características individuales de cada droga,--
tales como el peso molecular, factor de ionización de la droga, solubi-
lidad con los lípidos, configuración espacial y unión de la droga a las
proteínas.

Entre los factores que modifican la transferencia placentaria de las --
sustancias durante el embarazo tenemos:

a).- Unión a proteínas.-

La producción de proteínas por el hígado de la madre aumenta durante el
embarazo y como resultado se produce un aumento de la unión de sustan-
cias anestésicas a tales elementos. Así la bupivacaína tiene un 95% de
unión a las proteínas en relación al 65% de la lidocaína. (13).

b).- Liposolubilidad.-

Por regla general las sustancias que son solubles en lípidos cruzan la
placenta fácilmente por el contrario las hidrosolubles no la cruzan.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

c).- Pka.-

Se define como el PH en el cual un compuesto está ionizado en un 50% y no ionizado en 50%, en partes iguales.

d).- Peso molecular.-

Las sustancias con un peso molecular menor de 600, cruzan la placenta fácilmente, mientras las que tienen un peso molecular entre 600 y 1000 la cruzan con dificultad cada vez mayor y las que poseen un peso molecular de 1000 no la cruzan.

El metabolismo de diversas sustancias, por parte de la madre a la placenta y al feto alteran el grado de transporte placentario, porque los nutrientes son utilizados continuamente en todo el sistema.

Existen otros mecanismos que interfieren el paso de las sustancias por la placenta y éstos son debidos a la concentración arterial materna de bases libres, disponibles para la difusión en el espacio intervellosa y pueden ser debidos a:

1.- Concentración sanguínea.

Es incrementada con el total de la dosis. Así por ejemplo con 3 mg/kg. de lidocaina simple en el espacio peridural, se producen niveles maternos de 2-3 mcg/ml. después de 15-20 minutos.

2.- Sitio de administración.-

Las drogas se absorben más rápidamente en las áreas de mayor vascularización. Con la administración de bloqueo peridural caudal, son más altos los picos de la concentración en el plasma venoso, debido probablemente a la mayor vascularización del canal caudal.

3.- Presencia de adrenalina.-

La adición de adrenalina en los anestésicos locales, causa una vasoconstricción local, produciendo una reducción en la absorción del 20-50%.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



III.- ANESTESICOS LOCALES EN OBSTETRICIA.

1.- Antecedentes históricos de los anestésicos locales.

Se conocen con este nombre a los fármacos que pueden bloquear la conduc
ción nerviosa al aplicarlos en forma local (9-15-39).

El primer anestésico local que se descubrió, fué la cocaína, siendo —
aislada por primera vez por Niemann (1860). Von Aureu, estudió en 1880
sus acciones farmacológicas, pero su uso clínico se le atribuye a —
Sigmund Freud (15), quien en 1884 realizó un estudio general de los —
efectos fisiológicos, y utilizó para tratar a morfinómanos. El naci—
miento de la anestesia local es atribuido a Karl Koller en 1884, quien
comprendió que las propiedades anestésicas de la cocaína tenían gran —
importancia práctica y pronto la usó en oftalmología como anestésico —
local, haciendo una anestesia tópica del ojo, pero su toxicidad y posi—
bilidad de crear adicción impulsó a la búsqueda de agentes anestésicos —
menos tóxicos.

La búsqueda química de sustitutos de la cocaína comenzó en 1892 con —
trabajos de Einhorn y Col, quienes sintetizaron en 1905 la procaína o —
novocaína, que el índice de potencia y el prototipo de la droga anesté—
sica local, siendo reemplazada por la tetracaína en 1931 sintetizada —
por Eisleb y por la cloroprocaína en 1943 por Marks-Rubin. En 1943 se
consigue un progreso importante en la química de los anestésicos loca—
les cuando Lofgren sintetiza la lidocaína, ésta no es un éster del áci—
do benzoico, sino una amida derivada del ácido dietilaminoacético.

Otros fármacos son introducidos recientemente en la práctica clínica. - por Ekenstam en 1957 la "Bupivacaina" y presentada para su uso por estudios de Teluvio en 1963 (9-39), y la etidocaina, que representan en general los agentes anestésicos de introducción más reciente.

2.- Mecanismos de acción de los anestésicos locales.-

Los anestésicos locales impiden la producción y conducción del impulso nervioso, su principal sitio de acción es la membrana celular y al parecer hay poca acción directa de importancia fisiológica sobre el axoplasma.

Los anestésicos locales y otra clase de agentes (alcoholes o impidiendo el aumento transitorio de la permeabilidad de la membrana a los iones - de sodio, que se produce por una ligera despolarización de la membrana.

El anestésico local bloquea la entrada de iones sodio y la salida de iones potasio desde la célula, esto puede ser debido a la solubilidad - en la porción lipófila del anestésico local, o de cambios químicos por el bloqueo de los receptores de calcio que controlan la permeabilidad - de la membrana.

Los anestésicos locales para bloquear eficazmente impulsos nerviosos de llegar al nervio por difusión a través de los tejidos, la forma alcalina o básica libre del anestésico local difunde con mayor facilidad por los tejidos, en cambio el catión (RNH⁺) produce el bloqueo del nervio.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

El carácter de la cadena intermedia divide a los anestésicos locales en dos grupos fundamentales que son las amidas y los ésteres. La desalquilación oxidativa y la hidrólisis en el hígado que son los procesos relativamente lentos explican el metabolismo de las amidas, en tanto que la colinesterasa plasmática (seudocolinesterasa o butiracolinesterasa), — hidroliza los ésteres. (9-11-15-39-40).

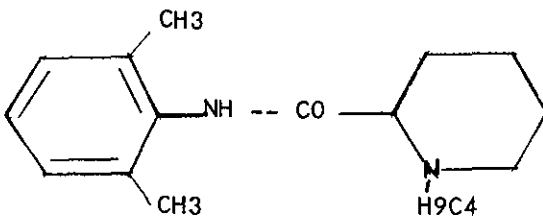
A.- Bupivacaina.

(marcaine - Marcain - LAC 43), anestésico local sintetizado por Bo Af - Ekenstam en 1957 en Suecia, siendo presentados los primeros estudios — sobre su uso en 1963 por Teluvio (9-40).

Es un análogo de la mepivacaina, de la que se diferencia, solamente en que ha añadido un grupo butilo a la amida final de la molécula.

Estructura química.

Es la 1 -N-butil-DL-piperidina-2-ac. carboxílico-2,6 dimetilamida.



BUPIVACAINA



Propiedades químicas.

La bupivacaína tiene un peso molecular de 325, un punto de fusión de — 258°C., el P-H de la solución con adrenalina es de 3.5 y de la solución simple es de 6.1.

La base es muy poco soluble pero el clorhidrato es muy soluble en agua, es muy estable y soporta esterilizaciones repetidas.

Propiedades anestésicas.

La duración varía con el tipo de bloqueo, con la adición de adrenalina o sin ella, usualmente proporciona una anestesia de 1.5 a 2 hrs. como mínimo, pudiendo extenderse hasta 9 hrs. (término medio 3.5-5 hrs.), — comparando con la tetracaina al 0.5% produce ésta una duración de 4 hrs., mientras que la procaina tiene una duración de 90 minutos y la lidocaina de 90-180 minutos. (9-19-23).

En cuanto a potencia de la bupivacaína en relación a la lidocaina es 4 veces más potente y su duración es de 2-4 veces mayor que ésta.

La dosis máxima recomendada es de 200 mg. si se emplea adrenalina no -- debe excederse de 250 mg. Estas dosis pueden repetirse en tres o cua-- tro horas, pero la dosis máxima en 24 hrs. es de 400 mg.

El comienzo de acción de la bupivacaína se observa entre 5-y 7 minutos y la anestesia máxima se logra en término de 15-25 minutos.

Los niveles tóxicos de bupivacaina son de 4 mcg/ml., para los adultos y de 2 a 2.5 mcg/ml. para el recién nacido.

La bupivacaina es muy liposoluble, lo que difiere extraordinariamente de la lidocaína por su solubilidad en las grasas y en su capacidad de fijación a las proteínas. (37).

El coeficiente de partición mediante un sistema tope de un N-heptano/PH 7.4, ha dado valores de 27.5 para la bupivacaina y 141 para la etidocafna (la más soluble) en grasas, comparado con un valor de 2.9 para la lidocaína.

La bupivacaina ha demostrado que a concentraciones de 2 mcg/ml. el 98% aproximadamente está fijado a las proteínas, lo que contrasta con el 65% de la lidocaína.

Esta gran capacidad de fijación a las proteínas es tal vez la razón por lo cual hay menor difusión a través de la placenta (13-57). Esto se explicaría por el bajo cociente vena umbilical/sangre materna de la bupivacaina 0.14, en cambio la lidocaína tiene un coeficiente vena umbilical/sangre materna de 0.52.

Metabolismo y biotransformación.

Por ser una amida, el sitio principal del metabolismo es el hígado, utilizando el sistema hepático microsomal (metabolismo en el retículo endoplasmático). Este sistema lleva a cabo una variedad de reacciones incluyendo la desalquilación, oxidación (hidroxilación), hidrólisis y conjugación.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

-19-

El metabolismo de la bupivacaina se caracteriza por una N-desalquilación del PPX (pípecoxilidide), de donde alrededor de 1/8 de PPX es más potente y tóxico que el compuesto original y se elimina por la orina, recuperándose el 50% sin cambios.

En el recién nacido esta eliminación es pequeña y el N-desalquilado de PPX comienza a aparecer alrededor de las 12 hrs. y alcanza una concentración pico en 24 hrs. (11-12-37).

Osteiner demostró que el recién nacido es capaz de que el Nétilato de bupivacaina pase a 2,6 PPX.

Uso en Obstetricia.

La bupivacaina es ampliamente utilizada en todo tipo de bloqueos regionales e infiltraciones, su principal uso se manifiesta en la analgesia obstétrica, por su escasa toxicidad al feto, la analgesia que se presente es segura y duradera en el trabajo de parto con una duración de 2 a 4 hrs., tiene poco poder acumulativo. La dosis tóxica es de más de 2 mg/kg., no habiéndose descrito hasta el momento ningún caso de intoxicación general después de su administración correcta.

Debido a que da concentraciones bajas en el plasma se considera a la bupivacaina como el anestésico local de elección en analgesia obstétrica, corroborado por los niveles bajos en la sangre fetal (37).

Concentración:

La bupivacaína se presenta en concentraciones de 0.25%, 0.50% y 0.75%, ya sea con adrenalina o sin ella y su utilización depende del tipo de — intervención a efectuarse.

El bloqueo sensitivo se manifiesta con cualquier concentración de las — mencionadas y con concentraciones del 0.75% se eliminan los reflejos.

El bloqueo sensitivo se manifiesta con cualquier concentración de las — mencionadas y con concentraciones del 0.75% se eliminan los reflejos.

El bloqueo motor aparece de 4-8 minutos, después de la anestesia sensi- — tiva, y se consigue con concentraciones al 0.50% y 0.75%.

La bupivacaína ofrece mayores ventajas con concentraciones al 0.50%, — produciendo prolongada analgesia, con alteraciones mínimas de la función motora. (3-4-17-22-36).

Complicaciones:

Las reacciones colaterales son similares a las producidas con los otros tipos de anestésicos locales tipo amida, siendo la mayor causa el excesi- — vo nivel de la droga en el plasma, el que puede deberse a sobredosis o inyección inadvertida intravascular o lenta degradación metabólica.

Los niveles excesivos en el plasma involucran al sistema nervioso cen- — tral y al sistema cardiovascular.

Efectos sobre el S.N.C.

Son caracterizados por excitación o depresión. La excitación puede manifestarse con nerviosismo, mareo, visión borrosa o temblor, mientras que la depresión puede estar ausente, presente o ser pasajera y se caracteriza por pérdida de la conciencia y paro respiratorio. o también puede presentarse con náuseas, vómito, escalofrío, contracción de la pupila (miosis) y a veces tinnitus.

Del mismo modo que con los otros tipos de anestésicos locales, con la bupivacaina se pueden presentar complicaciones, como el síndrome de la arteria espinal inferior, caracterizado por parálisis motora con conservación del sentido del tacto. Presión y vibración, también se ha observado excepcionalmente el síndrome de la cola de caballo, pudiendo ser debido a inyección inadvertida en el plano subacnoideo. (38).

Efectos sobre el sistema cardiovascular.

Los niveles excesivos en el plasma pueden manifestarse por depresión del miocardio, disminución de la presión arterial y paro cardiaco.

La hipotensión aparece más bien con bloqueo simpático y la pérdida de la resistencia vascular periférica. En obstetricia esta hipotensión puede repercutir con bradicardia fetal. El tratamiento consiste en administrar líquidos como soluciones Ringer lactato, oxígeno, desplazamiento del útero hacia la izquierda, empleo de la posición de Trendelenburg.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Si a pesar de la administración de líquidos continúa la hipotensión, — cabe inyectar por vía intravenosa un vasopresor como la efedrina — (10 a 15 mg), que tiene actividad alfa y beta y eleva la presión al aumentar el gasto cardiaco, no disminuye el riego sanguíneo placentario, — también se puede utilizar la dopamina pero no es mejor que la efedrina (37).

Otras reacciones.

Pueden ser la insuficiencia o el paro respiratorio debido a parálisis — de los músculos de la respiración o por parálisis del centro respiratorio en el bulbo, también la hipotensión puede originar anoxia del centro respiratorio (38).

Las reacciones alérgicas pueden ser debidas a hipersensibilidad, idiosincrasia o disminución de la tolerancia, caracterizado por lesiones — cutáneas (urticaria), edema.

También puede presentarse un bloqueo espinal total, retención urinaria, incontinencia fecal, pérdida de la función sexual, analgesia persistente, parálisis de las extremidades inferiores, cefaleas, dolor lumbar, — disminución de la actividad uterina, aumentando la incidencia de distocias.

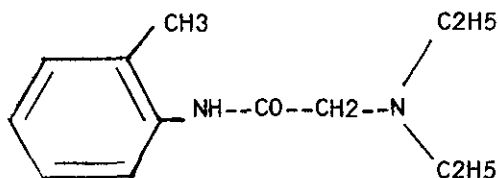
B.- Lidocaína.-

Preparado sintético obtenido por primera vez por Lofgren en 1943.

Es una amida o nilida que resulta de la reacción de un ácido (diethylaminoacético) y un radical que contiene amonio xileno.

Su fórmula es el.

Diethylamino-2-6 acetoxilidida.



LIDOCAINA

Es bastante soluble en el agua, el PH es de 6.5 a 7.0, tiene un PKA de 7.80 y su liposolubilidad es moderada. Es un anestésico local con potencia y duración de tipo medio, pero con gran capacidad de penetración y su efecto se manifiesta con mucha rapidez. Es efectiva para todas las vías de administración y gracias a ella la analgesia peridural ha alcanzado una mayor popularidad. Suele provocar muy poca vasodilatación en aplicación subcutánea, la adición con adrenalina prolonga su duración por reducción en la velocidad de absorción.

La duración bajo anestesia peridural dura de 1/2 a 1 hora y con adrenalina puede prolongarse hasta 1 1/2 hrs.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Metabolismo.

La vía principal de biotransformación primaria parece ser la N-desalquilación, que forma monoetilglicilxilidina (MEGX), seguida de una N-desalquilación secundaria que forma glicilxilidina (GX) o de hidrólisis para formar 2,6-xilidina, la cual va a ser a su vez metabolizada a 4-hidroxi-2,6-xilidina. Los primeros estudios hicieron pensar que la hidrólisis de la amida tenía lugar después de la N-desalquilación. Alrededor del 80% de una dosis puede ser determinado como metabolito.

Los recién nacidos tienen la capacidad de metabolizar la lidocaina de una manera similar que el adulto. La vida media de la lidocaina en el plasma del recién nacido es de 3 hrs. siendo en el adulto de 3-6 hrs. - (11-37-38).

Efectos sobre el sistema nervioso central.

Produce estimulación del SNC, causando inquietud y temblores que pueden llegar a las convulsiones clónicas, (las que se relacionan con el aumento de la dosis).

Efectos sobre el sistema cardiovascular.

Produce:

Disminución de la excitabilidad eléctrica, de la velocidad de conducción y de la fuerza de contracción.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Siendo por lo tanto útil en el tratamiento de las arritmias cardíacas, -
estabiliza la membrana de las células dañadas y excitables, evitando la
generación de estímulos a partir de focos ectópicos.

A dosis terapéuticas no tiene acción vagolítica y no altera el ritmo. -
(9-15-37).



IV.- MATERIAL Y METODOS

Para el presente trabajo se estudiaron un total de 40 pacientes primigestar y secundigestas, cuyas edades fluctuaban entre los 20 a 30 años, valoradas según el criterio de la ASA en estado físico I, sin alteración en su gestación y con un embarazo a término.

Todas las pacientes contaban con historia clínica y exámenes de laboratorio (biometría hemática y pruebas cruzadas), venoclisis permeable a base de soluciones de Ringer lactato o dextrosa al 5%, previo al bloqueo.

Fueron divididas al azar en dos grupos, uno para la aplicación de bupivacaina y otro de lidocaina.

Se realizó la analgesia obstétrica cuando la paciente presentaba una dilatación cervical de 4-5 cm. y contracciones uterinas cada 3 minutos con duración mínima de 30 segundos.

Antes y después del bloqueo peridural se registraron cada 15 minutos con técnicas no invasivas trazos de control de la actividad uterina y frecuencia cardiaca fetal, por medio de un cardiotocógrafo, presión arterial, frecuencia cardiaca.

Se procedió al bloqueo peridural con la paciente en decúbito lateral izquierdo, a nivel de L2-3, con catéter cefálico, administrando a las pacientes del primer grupo bupivacaina al 0.50% con adrenalina, en dosis de 40 mg. equivalentes a 8 cc., las del segundo grupo lidocaina al 1.5% con adrenalina, 120 mg. igual a 8 cc.

Una vez realizado el bloqueo, se midió el tiempo de latencia y la duración de la anestesia nos permitió además determinar si el uso de dosis adicionales era necesaria.

Por otra parte el tipo de analgesia se clasificó bajo la escala de 0-3 de acuerdo a las equivalencias siguientes:

- 0 — no presentó analgesia.
- 1 — regular (lateralización del bloqueo).
- 2 — buena (sin dolor y movilidad de miembros).
- 3 — completa (tanto sensitiva como motora).

En forma paralela se registraron en la paciente todos los parámetros anteriormente citados, hasta el momento del nacimiento.

Finalmente al recién nacido se registró el apgar al momento de nacer y a los cinco minutos.

Se valoró también la ictericia del recién nacido, durante la estadía en el hospital, con colaboración del servicio de pediatría.

Los resultados se analizaron estadísticamente tomando en cuenta medidas de dispersión y de tendencia central y para su valor la "T" de Student.

50

FALLA DE ORIGEN

RESULTADOS

Una vez que los datos de este trabajo fueran clasificados y ordenados, se organizaron en forma tabular para compararlos de acuerdo a los objetivos propuestos, utilizando en forma específica una medida de tendencia central que es la media o promedio aritmético de la distribución — obtenida y para tener una idea del grado de dispersión de las variables alrededor de la media, calculamos la desviación standard.

La muestra estuvo formada por cuarenta pacientes con embarazo a término cuyas edades fluctuaron entre 20 y 30 años, siendo el promedio de 24 — años.

El primer grupo de 20 pacientes lo formaban 11 primigestas y 9 segundigestas, con 38 a 43 semanas de gestación, obteniéndose un promedio de — 39, 35 semanas de gestación. Los signos vitales fueron los siguientes: la presión arterial sistólica antes del bloqueo peridural alcanzó un — promedio de 121 ± 9 unidades torr la presión diastólica fué de 80 ± 8 — con un rango de 70 - 90 torr, y posteriormente al bloqueo fué 103 ± 6 — torr para la presión sistólica y para la diastólica de 70 ± 7 Torr. La frecuencia cardiaca antes del bloqueo tuvo un promedio de 90 ± 9 con amplitud de 80-100 latidos por minuto, y posterior al bloqueo de 80 ± 6.4 con rango de 70 - 100 latidos por minuto.

La frecuencia cardiaca fetal tuvo un promedio de 138 ± 5 latidos por minuto y de 132 ± 7 latidos por minuto, antes y despues del bloqueo respectivamente.

El segundo grupo también se formó con 20 pacientes, de las cuales 8 fueron primigestas y 12 segundigestas, con un promedio de 38.9 semanas de gestación.

Los signos vitales en el Grupo II fueron : tensión arterial sistólica antes del bloqueo con promedio de 116 ± 7 (100-120) Torr y de 102 ± 6 Torr posterior al bloqueo (90-110) Torr.

En la tensión arterial diastólica antes y despues del bloqueo se obtuvo un promedio de 78.5 ± 6 Torr y 68 ± 5 respectivamente, la frecuencia cardiaca antes y después del bloqueo tuvo los siguientes promedios --- 89 ± 8 y 76 ± 6 latidos por minuto , la frecuencia cardiaca fetal estuvo entre 138 ± 4 y 130 ± 5 latidos por minuto.

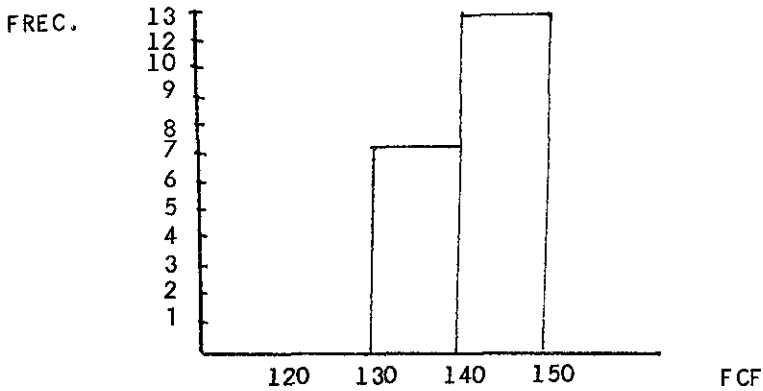
En cuanto se refiere a la actividad uterina en el Grupo I, en el 75% se produjo una disminución de la actividad uterina en relación al control de base y en el Grupo II fue solo 30% , el tiempo de latencia se muestra en la tabla 4 , siendo el 45% correspondiente a 2 minutos , mientras que en el Grupo II fue el 65%.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

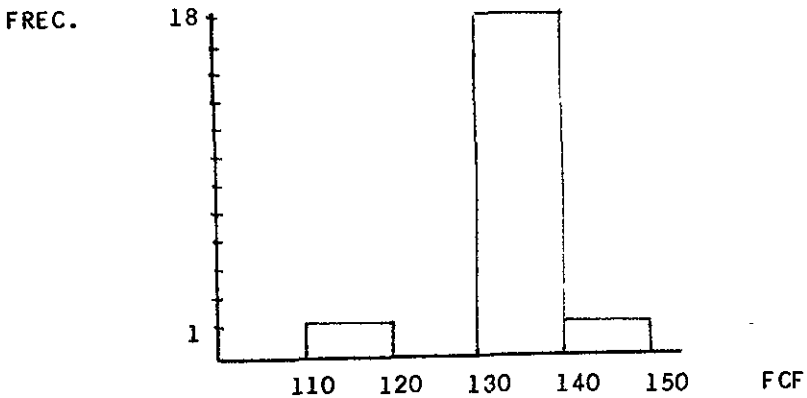
La analgesia obtenida así como el apgar del recién nacido tuvieron porcentajes más elevados en el grupo I.

Se muestran en los cuadros siguientes, todos y cada uno de los datos correspondientes a ambos grupos I y II, observándose una o más variables de cada una de ellas, realizamos la representación numérica de los valores, es decir: la distribución de frecuencias y de igual manera los presentamos en forma de histogramas en el que los valores individuales o grupos de valores expresamos en el eje horizontal y en el vertical representamos en una escala el número de veces que estos valores aparecen en la muestra.

DISTRIBUCION DE LA FRECUENCIA CARDIACA FETAL
ANTES DE LA APLICACION DE LIDOCAINA

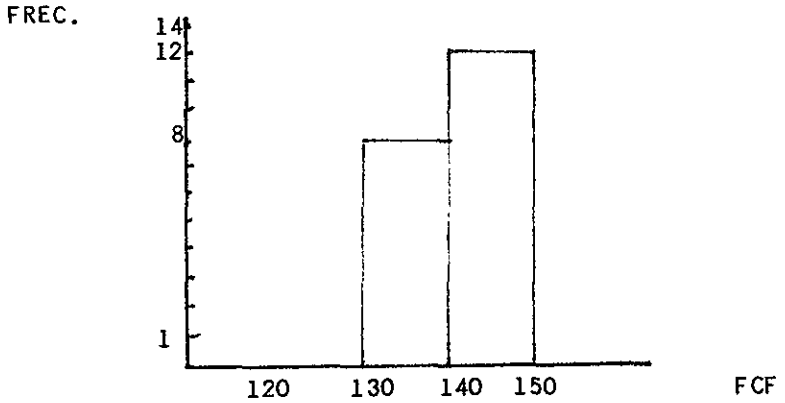


DISTRIBUCION DE LA FRECUENCIA CARDIACA FETAL
DESPUES DE LA APLICACION DE LIDOCAINA

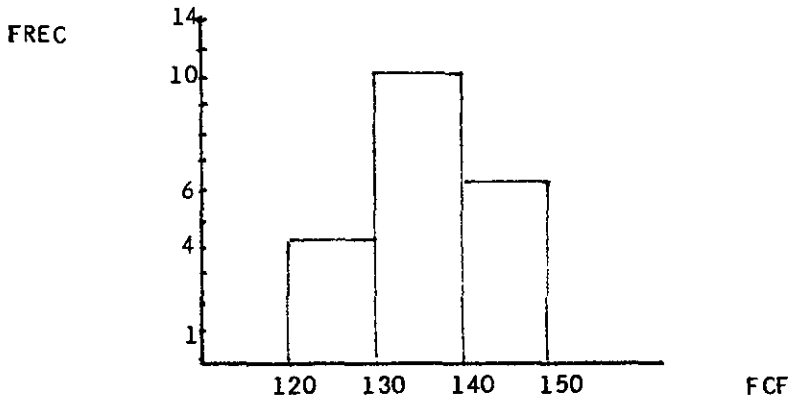


TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

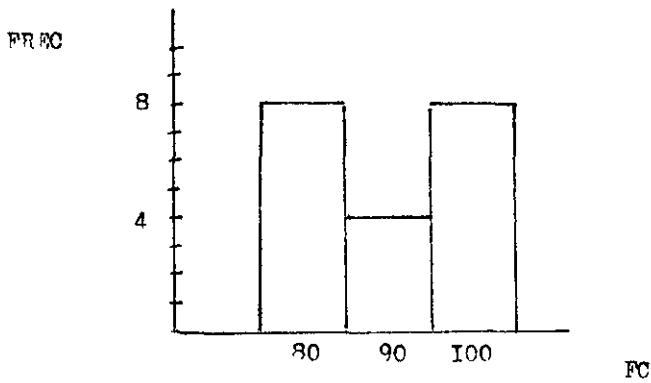
DISTRIBUCION DE LA FRECUENCIA CARDIACA FETAL
ANTES DE LA APLICACION DE BUPIVACAINA



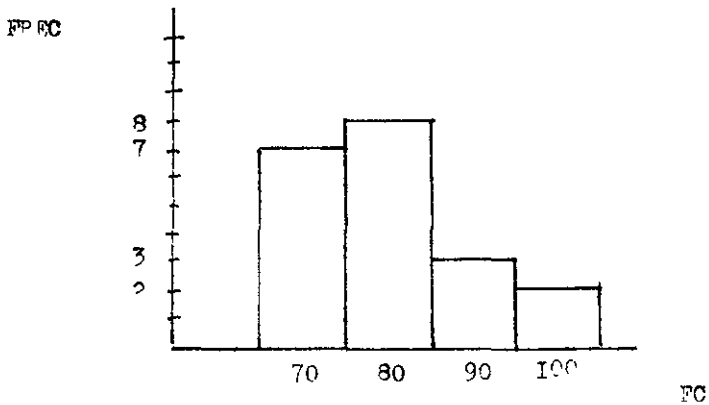
DISTRIBUCION DE LA FRECUENCIA CARDIACA FETAL
DESPUES DE LA APLICACION DE BUPIVACAINA



DISTRIBUCION DE LA FRECUENCIA CARDIACA
ANTES DE LA ADMINISTRACION DE BUPIVACAINA

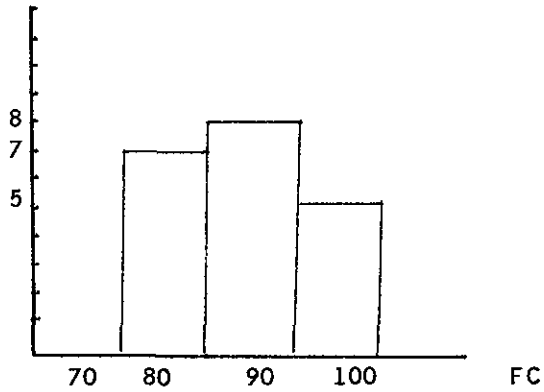


DISTRIBUCION DE LA FRECUENCIA CARDIACA
DESPUES DE LA ADMINISTRACION DE BUPIVACAINA



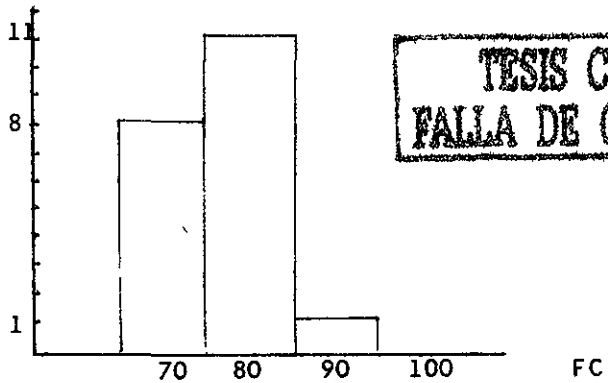
DISTRIBUCION DE LA FRECUENCIA CARDIACA
ANTES DE LA APLICACION DE LIDOCAINA

FREC



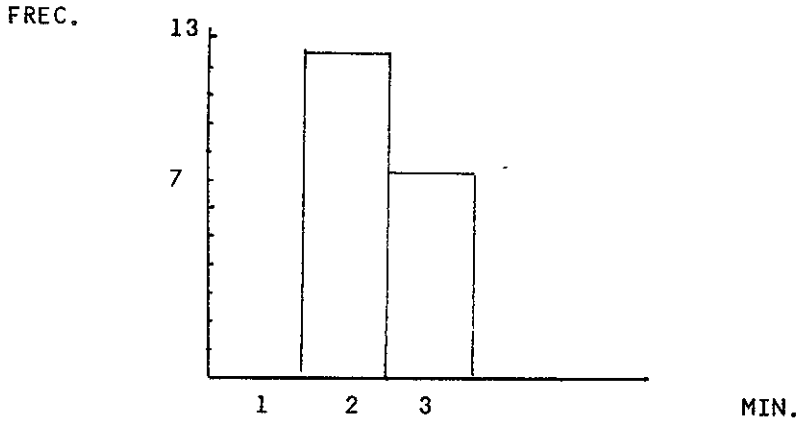
DISTRIBUCION DE LA FRECUENCIA CARDIACA
DESPUES DE LA ADMINISTRACION DE LIDOCAINA

FREC

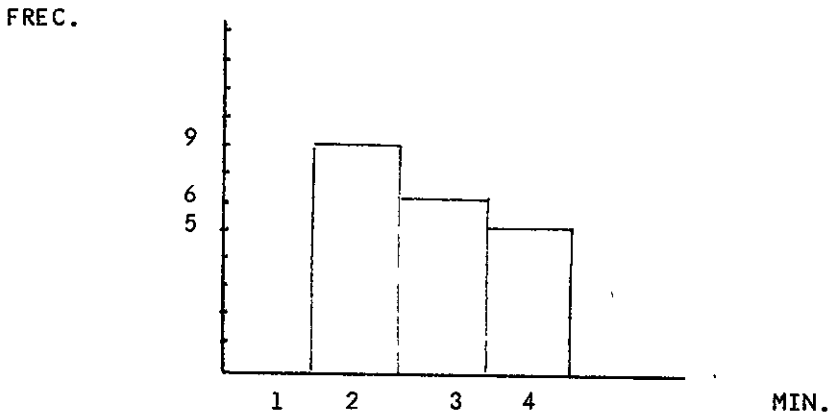


**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

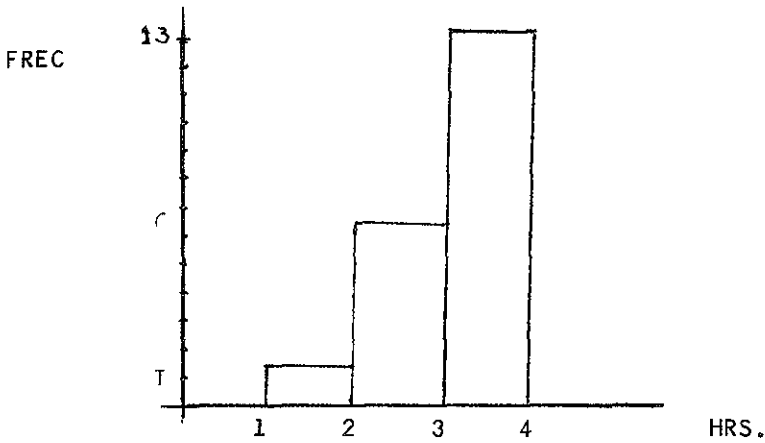
DISTRIBUCION DEL TIEMPO DE LATENCIA
CON LA ADMINISTRACION DE CUPIVACAINA



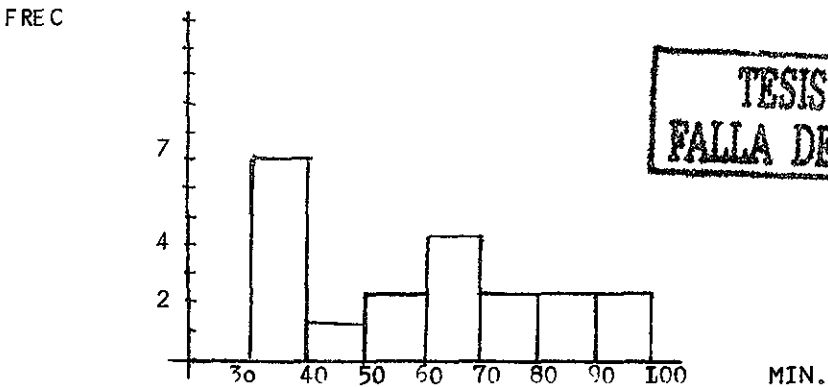
DISTRIBUCION DEL TIEMPO DE LATENCIA
CON LA ADMINISTRACION DE LIDOCAINA.



DISTRIBUCION DE LA DURACION DE LA ANALGESIA OBSTETRICA
CON LA APLICACION DE EUPIVACAINA



DISTRIBUCION DE LA DURACION DE LA ANALGESIA OBSTETRICA
CON LA APLICACION DE LIDOCAINA



A continuación calculamos las medidas de tendencia central / de dispersión de las variables analizadas en el "Grupo I"

CUADRO 1

DISTRIBUCION POR EDAD Y SEMANAS DE GESTACION

	RANGO	X	\bar{X}	X^2	S
EDAD	20-30	467	23.3	545.2	2.9
GESTACION	38-43	789	39.4	1556.3	1.2

CUADRO 2

TENSION ARTERIAL ANTES Y DESPUES DE LA APLICACION DE BUPIVACAINA

	RANGO	X	\bar{X}	X^2	S
ANTES	100-130	2430	121.5	1556	9.1
DESPUES	90-120	2070	103.5	10712.25	6.5
ANTES	70-90	1610	80.5	6480.2	8.0
DESPUES	60-80	1400	70.0	490.0	7.1

CUADRO 3

FRECUENCIA CARDIACA ANTES Y DESPUES

	ANTES	DESPUES
RANGO	80-100	70-100
X	90	80
S	± 9	± 6.4

CUADRO 4
TIEMPO DE LATENCIA DEL GRUPO I

TIEMPO	NO. PACIENTES
2 min.	13
3 min.	7

CUADRO 5
TIPO DE ANALGESIA (ESCALA : +/-++++)

ANALGESIA	NO. PACIENTES
+++	13
++	7

CUADRO 6
FRECUENCIA CARDIACA FETAL GRUPO I

	RANGO	X	\bar{X}	X^2	S
ANTES	130-140	2760	138	19044	5.1
DESPUES	120-140	2640	132	17424	7.1

CUADRO 7
APGAR DEL RECIEN NACIDO GRUPO I

No. PACIENTES	VALORES
9 - 9	1
8 - 9	10
8 - 8	9

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

MEDIDAS DE TENDENCIA CENTRAL Y DE DISPERSION EN EL
GRUPO II

CUADRO 8
=====

DISTRIBUCION POR EDAD Y SEMANAS DE GESTACION

	RANGO	X	\bar{X}	X^2	S
EDAD	20-30	488	24.4	595.3	2.2
GESTACION	37-42	778	38.9	1513.2	1.1

CUADRO 9
=====

TENSION ARTERIAL ANTES Y DESPUES DE LA APLICACION DE LIDOCAINA

	RANGO	X	\bar{X}	X^2	S
ANTES	100-120	2330	116.5	13572.2	7.3
DESPUES	90-110	2040	102	10404	6
ANTES	70-90	1570	78.5	6162.2	6.5
DESPUES	60-80	1360	68	4624	5

CUADRO 10
=====

FRECUENCIA CARDIACA ANTES Y DESPUES

	ANTES	DESPUES
RANGO	90-100	70-90
X	89	76.5
S	8	8

**ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA**

CUADRO 11

FRECUENCIA CARDIACA FETAL EN EL GRUPO II

	RANGO	X	\bar{X}	X^2	S
ANTES	130-140	2760	138	19044	4
DESPUES	110-135	2615	130	13075	5

CUADRO 12

APGAR DEL RECIEN NACIDO GRUPO II

No. PACIENTES	VALORES
9-9	2
8-9	6
8-8	6
6-9	2

CUADRO 13

TIEMPO DE LATENCIA DEL GRUPO II

TIEMPO	NO. PACIENTES
2 min.	9
3 min.	6
4 min.	5

CUADRO 14

TIPO DE ANALGESIA (ESCALA +/-++++)

ANALGESIA	No. PACIENTES
+++	5
++	11
+	4

DISCUSION

La selección de las 40 pacientes fue al azar, es decir que elegimos - a las mujeres con embarazo a término en forma independiente de lo que pretendíamos estudiar , evitando así que la selección se vea influida por algunos factores.

El objeto del análisis estadístico es el de apreciar la distribución - de una o más variables en la población de ésta area en estudio.

En cada grupo de 20 pacientes, utilizamos el mismo volumen de anestésico para distribuir en el mismo número de metameras y de esta manera - comparar cada uno de los efectos producidos con ambos anestésicos, sin embargo es necesario mencionar que el grupo II se tuvo que incrementar la concentración para lograr un efecto similar al del Grupo I.

En el Grupo I con Bupivacaina los resultados obtenidos fueron satisfactorios obteniéndose buena analgesia obstétrica hasta el momento del - parto, siendo innecesarias dosis adicionales hasta el cierre de la episiorrafia e incluso durante el puerperio inmediato; habiéndose presentado una ligera disminución inicial de la actividad uterina, la que se normalizó al cabo de 15-30 minutos, para mantenerse posteriormente con buena actividad durante todo el trabajo de parto.

Podemos observar en los cuadros estadísticos como en los histogramas , en los que representamos la frecuencia cardiaca fetal antes y después de la aplicación de Bupivacaina, que las distribuciones de los valores

son unimodales y asimétricos . siendo la moda de 130-140 latidos por minuto despues del bloqueo peridural , por otra parte vemos que la frecuencia cardiaca fetal disminuyó en el 50% en el Grupo I, mientras que con la Lidocaina existe una disminución de la frecuencia cardiaca fetal en el 90% con valores de la moda de 130-140 latidos por minuto.

Respecto a la frecuencia cardiaca de las pacientes después de la aplicación de los anestésicos en el Grupo II existe una disminución en el 75%

-Las cuarenta pacientes presentaron disminución de la tensión arterial despues de la aplicación de ambos anestésicos, quienes con la administración de líquidos, oxígeno y cambios de posición (decúbito lateral izquierdo) lograron recuperar a sus niveles iniciales.

El tiempo de latencia fue de 2-3 minutos para la Bupivacaina, siendo este valor comparable al obtenido en las 20 pacientes en las que se aplicó Lidocaina.

En el presente trabajo observamos una buena analgesia con Bupivacaina y la duración que ésta ofrece es óptima, para cumplir los objetivos pertinentes, con la respectiva ventaja tanto para la madre como para el feto.

No se observaron efectos tóxicos o reacciones colaterales con la aplicación de Bupivacaina, de igual manera verificamos que en el recién nacido no se produjeron alteraciones desde el nacimiento hasta el momento de terminar su permanencia en el hospital.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

CONCLUSIONES

- La Bupivacaina a las dosis utilizadas proporcionó una buena analgesia obstétrica.
- La dosis utilizada fue elevada, pudiendo emplearse dosis menores en un 10 - 15 %.
- No se presentaron alteraciones colaterales ni toxicidad tanto al feto como a la madre, pudiendo considerarse a la Bupivacaina como anestésico local de elección para la analgesia obstétrica.
- Las dosis utilizadas en el Grupo II con Lidocaina a pesar del incremento del volumen no alcanzaron la analgesia esperada , teniendo que incrementarse las dosis en una o dos oportunidades.
- = Consideramos que hizo falta un monitoreo mas completo y continuo hasta el momento del parto.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

IX.- BIBLIOGRAFIA

- 1.- Albright, G. Cardial arrest following regional anesthesia whit — etidocaine or bupivacaine. Anesthesiology. 51.(4): 1979.
- 2.- Adriani, J. "Anestesia Regional de Labat". Ed. Interamericana 1º Ed. 1972.
- 3.- Belfrags, P. Lumbar epidural analgesia whit bupivacaine in labor, drug concentration in maternal and neonatal blood and delivery. — J. Obst. Gynecol. 123(879): 1973.
- 4.- Bromage. Physiology and pharmacology of epidural anesthesia. — Anesthesiology. 28 (592-622):1967.
- 5.- Bonica J. Mecanismos periféricos y vías del dolor en el parto. — B. J. 51(36): 1967.
- 5a.- Bonica J. Principles and practice of obtetric. Analgesia-Anesthe sia. Davis company: 1980.
- 6.- Craft J. Intravenous injection of bupivacaine in the pregnant awe. Anesth. V-51 (9): 1979.
- 7.- Colley. Buvipacaine blod levels following scalf injection. Anesth. 51(3)/ 1979.
- 8.- Chapin, J. Lidocaine, bupivacaine, etidocaine and epinephine — induced arrit myas during halotane anesthesia. Anesth. 57(1)/1980.
- 9.- Collins. "Anestesiología" Ed. Interamericana 2da. Ed.: 1980.
- 10.- Datta, S. Efects of maternal position on epidural anesthesia for cesareea section, acid-basic status and bupivacaine concentration —

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

- at delivery. Anesth 50 (205-209): 1979.
- 11.- Difazio, C. Metabolismo de los anestésicos locales en el feto, RN. y adulto, B. J. 51(20): 1974.
 - 12.- Denson, M. Enzyme kinetics of bupivacaine, etidocaine, lidocaine - and PPX. Anesth. 53(3): 1982.
 - 13.- Dennis, E. Plasma protein binding of bupivacaine in the dog. --- Anesth. 51(3): 1982.
 - 14.- Firten N. Transferencia placentaria y captación fetal de drogas. B. J. 15(203) : 1979.
 - 15.- Goodman y Gilman Bases farmacológicas de la terapéutica. Ed. Pa-
namericana. 6ta. Ed. 1981.
 - 16.- Galindo, A. Mixtures of local anesthetic, bupivacaina -chloropro-
caina. Anesth. 51(3): 1979.
 - 17.- Galindo, A. Blokada of sensory and pathways by lidocaine-bupivacai-
ne and etidocaine. Anesth. 51(3): 1979.
 - 18.- Hollmen, A. Técnicas regionales de analgesia en obstetricia. B.J.
51(17): 1979.
 - 19.- Hodgkinson R. Reduces effectiveness of bupivacaine 0.5% to ---
relieve labor pain after prior injection. Anesth. 57(3): 1980.
 - 20.- Jong, H. Local anesthetics injection route alters relative toxi-
city of bupivacaine. Anesth-analg. 59(925-928):1980.
 - 21.- Kileff, J. Neonatal neurobehavioral responses after epidural anes-
thesia for cesarea section whit lidocaine and bupivacaine. Anesth.
57(3): 1982.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

- 22.- Kennedy, R. Effects of changes in maternal fetal, PH on the transplacental equilibrium of bupivacaine. *Anesth.* 51(50-26):1979.
- 23.- Mc Guilar, R. Lumbar Sympathetic block with bupivacaine: analgesia for labor. *Anesth-Analg.* 57(80-86): 1978.
- 24.- Lalka, D. Bupivacaine any other amide local anesthetic inhibit the hydrolysis of chloroprocaine by human serum. *Anesth-Analg.* 57(533-539): 1978.
- 25.- Moore, D. Convulsive arterial plasma levels of bupivacaine and the response to diazepam therapy. *Anesth.* 50(454-456): 1979.
- 26.- Moore, D. Bupivacaine areview of 11.080 cases. *Anesth-Analg.* 1978.
- 27.- Moore, D. Comparison of bupivacaine whit tetracaine for spinal block for intrabdominal pelvic surgery. *Anesth.* 50(750): 1980.
- 28.- Morisot, P. Analgesia y anestesia peridural, Ed. Salvat, 1980.
- 29.- Macintosh, Spinal analgesia. *Anesth.* 30(478-483): 1975.
- 30.- Merkow, A. the neonatal neurobehaviorial effects of bupivacaine-mepivacaine and chloroprocaine used for pudendal block. *Anesth.* 52(509-512): 1980.
- 31.- Pflug, E. Spinal anesthesia -bupivacaine versus tetracaine. *Anesth-Analg.* 55(4): 1976.
- 32.- Relston, D. Efectos regionales en el feto y neonato en anestesia obstétrica. *Anesth.* 48(36-61): 1978.
- 33.- Rothstein, A. Pharmacokinetics of bupivacaine in children followin intercostal block. *Anesth.* 57(3): 1982.
- 34.- Sage, D. Influence of lidocaine and bupivacaine on isolated guinea pig in the presence of acidosis and hipoxia. *Anesth.* 67(3): 1982.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

- 35.- Sherkey, A. dose response study of bupivacaine in spinal anesthesia. Anesth.-67: 1982.
- 36.- Salts, L. Local anesthetic agents- pharmacologic basic for use in obstetrics a review Anesth-Analg. 55(11): 1976.
- 37.- Steaton, H. Anestesia regional: avances y tópicos Ed. Salvat. — Vol. 3 (4) : 1982.
- 38.- Scott, J. Clínicas obstétricas y ginecológicas: analgesia y anestesia obstétrica. Ed. Interamericana. Vol. 2 : 1981.
- 39.- Young, W. Age and epidural dose response in adult men Anesth. — 56(318-320): 1982.
- 40.- Wylie, W. D.- Churchill Davison. Anestesiología, Ed. Salvat. 2da. Ed. 1979.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**