



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

FACULTAD DE ODONTOLOGIA

EFFECTOS FARMACOLOGICOS Y DINAMICOS
DE LA LIGNOCAINA EN ANESTESIA LOCAL

T E S I N A

QUE COMO REQUISITO PARA PRESENTAR
EL EXAMEN PROFESIONAL DE:

CIRUJANO DENTISTA

P R E S E N T A :

MARIO RAFAEL CASTILLO SANDOVAL

Asesor: Dr. Porfirio Jiménez Vázquez



México, D. F.

1994





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

AGRADECIMIENTOS

A MIS PADRES: JESUS M. CASTILLO CABALLERO
ROSA DEL C. SANDOVAL VALLADARES

" DEDICO ESTA TESINA CON TODO EL AMOR Y CON TODO
EL CARÑO QUE LES TENGO"

Hoy puedo decir, que la meta que he anhelado y por la que luche y me esforce, se encuentra en mis manos, ; Pero todo se lo debo a ustedes ! a; su cariño, su comprensión, su paciencia, su atención, sus sacrificios, su dedicación y todo el amor que me han dado, desde que nací y hasta ahora que he terminado mi carrera de Cirujano Dentista, y claro, todo esto es posible puesto que son los mejores padres de todo el mundo.

Mil gracias por ser tan buenos conmigo.
siempre les respondere en todo momento.

LOS AMO MUCHISIMO:

MARIO

4 NOV. 1994.

AGRADECIMIENTOS

A MIS ABUELOS :

JESUS CASTILLO SANTIBANEZ

MARIA DE LOS ANGELES CABALLERO O.

ANASTASIO SANDOVAL CANEPA

ROSA VALLADARES R.

SIMPLE Y SENCILLAMENTE: Los quiero muchísimo y de todo corazón, me dirijo hacia a ustedes para expresarles que son parte fundamental de mi vida, y no sobra repetir que los amo.

CON MUCHO CARINO:

MARIO

A DE NOV. 1994.

AGRADECIMIENTOS

A MI TIA MIREYA :

Porque de cualquier forma estuviste siempre apoyandome en todo momento, desde mi infancia, hasta mi desarrollo como profesionista

DE TODO CORAZON: MARIO

4 NOV. 1994

AGRADECIMIENTOS

A MI TIA EDITH:

Por todos sus consejos dados porque a la larga rindieron frutos, y por todo el apoyo que recibí de tí.

CON CARINÒ MARIO

A TODOS MIS TIOS:

JORGE SANDOVAL

CONCEPCION SANDOVAL

RAFAEL CASTILLO

JOSE CASTILLO

TERESA CASTILLO

ENRIQUE CASTILLO

DAVID CASTILLO

HECTOR CASTILLO

BLANCA CASTILLO

Que me ayudaron en todo momento y me dieron su apoyo en todo momento, para lograr el término de mis estudios.

CON CARINÒ MARIO

4 NOV. 1994.

AGRADECIMIENTOS

AL DR. PORFIRIO JIMENEZ:

Porque, fue parte fundamental en mi desarrollo como profesionista, al haberme dedicado su tiempo y su comprensión.

Para mi en lo personal será siempre el mejor Dr. que tuve durante mi carrera, y todo esto se lo debo a la gran cantidad de conocimientos que tiene y a la dedicación que ha tenido para con su carrera.

A LA UNIVERSIDAD AUTONOMA DE MEXICO Y A LA FACULTAD DE ODONTOLOGIA:

Porque gracias a ellas, he podido realizarme como Cirujano Dentista, y como una persona responsable por lo tanto quiero a mi facultad y quiero a mi Universidad.

CON RESPETO Y CARINO:

MARIO

4 DE NOV. 1994.

AGRADECIMIENTOS

A MIS AMIGOS:

RICARDO RIVERA

MIGUEL A. LARA

SALVADOR GARCIA

JESUS IBARRA

Que me brindaron su apoyo siempre, para la culminación de mi carrera como Cirujano Dentista.

**"A TODOS LOS MENCIONADOS EN
ESPECIAL A MIS PADRES, MIL
GRACIAS POR TODO "**

CON CARINÒ Y MUCHO AMOR: MARIO.

4 NOV. 1994.

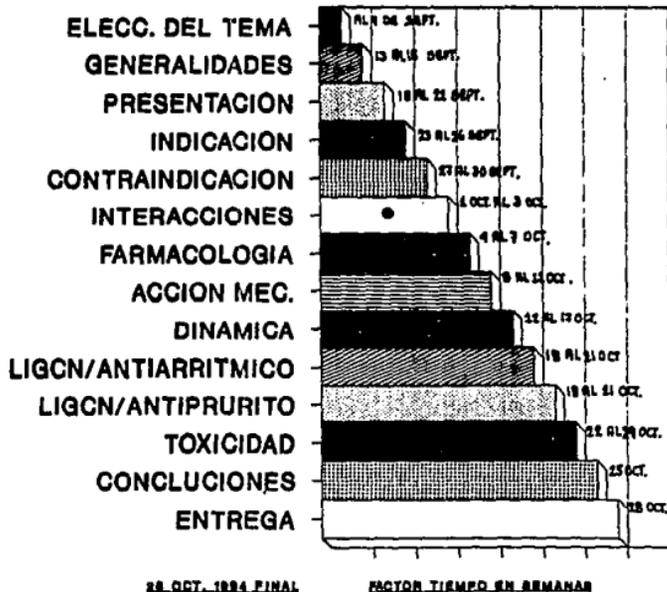
C O N T E N I D O

	PAG.
Agradecimientos _____	1
Prefacio _____	1
1. Lignocaína _____	3
1.1 Clasificación _____	4
1.2 Origen y nombre farmacológico _____	4
2. Generalidades de la lignocaína _____	5
3. Presentaciones, dosis farmacológicas y vías de administración. _____	8
3.1 Forma de comercialización al mercado _____	9
4. Indicación _____	11
5. Contraindicación _____	14
6. Interacciones de la lignocaína _____	16
7. Desarrollo farmacológico de la lignocaína _____	18
8. Acción de la lignocaína _____	22
9. Dinámica de la lignocaína _____	26
9.1 Absorción _____	26
9.2 Distribución _____	28
9.3 Metabolismo _____	29
9.4 Excreción _____	30
10. Lignocaína como solución en cierto tipo de arritmias _____	32
10.1 Interacciones Farmacológicas _____	34
10.2 Recomendaciones _____	35
11. Lignocaína como solución en cierto tipo de antipruritos _____	36
11.1 Consideraciones generales _____	36
12. Toxicidad de la lignocaína _____	37
Conclusiones _____	40
Bibliografía _____	42

CRONOGRAMA LIGNOCAINA

INICIO DE ABOGATO 1984

TEMAS DE CONTENIDO



P R E F A C I O

La anestesia local es un elemento esencial del dolor dental. Implica el conocimiento de farmacología de fisiología - entre otras áreas y qué no se limita al área local, sino qué implica evaluar, examinar y conocer al paciente en su totalidad.

El paciente dental espera entrar en nuestro consultorio en un buen estado de salud y salir de él en un estado similar después del tratamiento dental. La habilidad para evaluar adecuadamente al paciente antes del tratamiento ha contribuido grandemente al margen de seguridad de la anestesia local.

Para los cirujanos dentistas así como para los pacientes es necesario disponer con información completa, precisa sobre los anestésicos locales para enfrentar con eficacia dicho tratamiento bucodental.

Los anestésicos locales son fármacos que bloquean el impulso nervioso, cuando se aplica en el tejido nervioso en -- concentraciones adecuadas, su ventaja es que es de acción reversible, habiendo una total recuperación de la función nerviosa sin evidencia de daño alguno en las fibras nerviosas.

Por ende debemos conocer todo lo referente a estos fármacos, nos referimos a sus efectos farmacológicos, sus efectos dinámicos (absorción, distribución, metabolismo, excreción) así como su mecanismo de acción, interacciones, ventajas, desventajas, indicaciones, contraindicaciones, toxicidad.

dad para tener un mejor uso y aplicación de éstos.

En algunas ocasiones se les agrega a los anestésicos un vasoconstrictor, lo cual permite que el anestésico perdure durante un período más prolongado y así su toxicidad sea menos.

En dosis excesivas los anestésicos locales causan efectos tóxicos, en especial en el sistema cardiovascular y en el sistema nervioso central.

Como había mencionado anteriormente hay anestésicos menos tóxicos y hay otros que son aplicados con o sin vasoconstrictor, tal es el caso de la Lignocaína.

La lignocaína en la actualidad es el anestésico local más usado en la práctica odontológica, gracias a su bajo grado de toxicidad y efectos colaterales en dosis máximas, lo que otro anestésico en dosis normales, sí produciría.

En este caso nos concretaremos a abordar el tema de la lignocaína, desde su entrada al organismo, hasta su excreción y conoceremos además el uso que se le puede dar como antiarrítmico y como antiprurítico.

Se podrán efectuar periódicamente las revisiones bibliográficas adecuadas, para actualizarse constantemente sobre el conocimiento total de la farmacodinámica, usos, dosis, entre otras cosas de la droga.

LIGNOCAÍNA

La lignocaína se usó por primera vez en 1950 como agente en ciertos tipos de arritmias ventriculares, uno de sus aspectos limitantes es su baja disponibilidad por vía oral, sólo un tercio de la dosis administrada llega a la circulación debido a un extenso metabolismo hepático de primer paso.

Esta limitación ha llevado al desarrollo de congéneres - más nuevos como la Tocainida, que poseen efectividad oral.

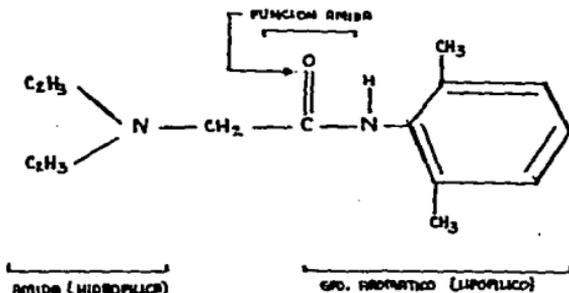
Considerando otros aspectos, la lignocaína ha sustituido a la procaína como patrón para la comparación de los anestésicos locales. Es más potente y más versátil, además de sus infiltraciones y bloqueos nerviosos, también tiene un empleo de anestesia de superficie, en la que se consigue un efecto anestésico rápido y potente.

Esta droga se puede emplear en concentraciones del 0,5 - al 2% y es más potente que otros anestésicos locales, a menu do produce sedación.

La lignocaína se metaboliza en el hígado y la porción - amina es hidrofílica. Esta droga se diferencia de la mayoría - de los fármacos de este grupo que en lugar de ser éster es - una amida.

1.1. Clasificación: Es una amida terciaria o anilida, - producto de la reacción de un ácido (diethylamino acético) y una sustancia amoniacal llamada xileno.

Este anestésico se encuentra dentro del grupo de las amidas y por eso comparte las propiedades de éste grupo de fármacos.



1.2. Origen y nombre farmacológico: Fué obtenido este - sintético por primera vez en 1943 por Löfgren, en base a la estructura de la cocaína.

Clorhidrato de lidocaína; diethylamino 2-6, acetoxilidida es su nombre genérico y también se le conoce como Lignocaína

GENERALIDADES DE LA LIGNOCAÍNA

Dentro de la anestesia local, los anestésicos se pueden clasificar de acuerdo a su composición química o a su empleo clínico.

Los componentes de la lignocaína, es una porción aromática y una porción amina. Los anestésicos locales pueden ser ésteres o amidas y la lignocaína pertenece al grupo de las amidas, y éstas se destruyen en su mayor parte en el hígado.

Amidas: Lignocaína (xylocaína), Dibucaína (nupercaína), Mepivacaína (carbocaína), Prilocaína (citanest), Bupivacaína (mercaína).

Como se menciona anteriormente, algunas de las aplicaciones clínicas de éste fármaco son: infiltración y anestesia de bloqueo, Anestesia de superficie, Anestesia caudal y Anestesia intravenosa.

La absorción de la lignocaína, depende de diversos factores: de su lugar de inyección, del grado de vasodilatación de éste, de la dosis y de la presencia de un vasoconstrictor en la solución.

Algunos estudios electrofisiológicos, indican que la lignocaína no modifica el potencial de membrana de reposo, ni el potencial umbral de los nervios. Si no que actúa sobre la pendiente de la fase de despolarización del potencial de acción de la membrana.

Puede deprimir la transmisión ganglionar y la transmisión neuromuscular.

Con el fin de impedir la absorción del fármaco y por con siguiente prolongar su acción localmente y al mismo tiempo - esto produce reducción de las reacciones sistémicas, se agre ga una solución de adrenalina a una solución de clorhidrato de procaína.

La lignocaína es uno de los pocos anestésicos locales - que se pueden añadir sin vasoconstrictor. Este fármaco ejerce su efecto anestésico en gran manera en una zona circuns - crita, sin embargo es absorbido a partir del lugar de inyec ción y no queda libre de ejercer algunos efectos sistémicos.

También éste anestésico tiene otros usos como el de tra tar algunas arritmias ventriculares.

La gran ventaja reclamada, es que a pequeñas dosis, cau sa menor hipotensión. A las dosis usuales, causa somnolencia pero dosis mayores, puede provocar sacudidas musculares, con fusión y convulsiones focales o generalizadas.

La lignocaína está encontrando corrientemente uso cre -- ciente en las unidades de cuidados intensivos, en pacientes que tuvieron un infarto reciente.

Su uso antiarrítmico, puede ser también preventivo, ya - sea en la profilaxis rutinaria o en presencia de extrasisto - les ventriculares.

Ejerce su efecto inmediato, pero su acción sólo dura -- aproximadamente unos 10 minutos, por eso se aplica como una sola dosis inicial intravenosa seguida de una venoclisis.

Pero en general, podría decirse que la lignocaína es un anestésico, que es de elección en la práctica odontológica - gracias a su bajo grado de toxicidad y efectos colaterales.

Todos estos puntos mencionados los trataremos en temas - subsecuentes, para tener un mejor esclarecimiento del fármaco.

PRESENTACION, DOSIS FARMACOLOGICAS
Y VIAS DE ADMINISTRACION

Dentro del mercado se tienen disponibles varias presentaciones que a continuación se describirán:

- Cartuchos dentales al 2% (caja con 50 cartuchos dentales de 1.8 ml. c/u).
- Spray D al 10% (con sabor) de 80 gr. el frasco.
- Ungüento al 2.5% y 5% de 15 y 35 gr. c/u.
- Solución inyectable al 0.5%, 1 y 2% con o sin adrenalina (frasco ampula de 50ml.)
- Viscosa al 2% de 100 y 450 ml.
- Solución para raquianestesia al 5% (pesada) (caja - con 10 ampolletas de 2 ml.)
- Jalea al 2% de 35 ml.)

Dosis farmacológicas:

Las dosis totales en un adulto medio, nunca se deben de exceder de 500 mg. cuando se administra con vasoconstrictor o adrenalina, pero si se emplea sin vasoconstrictor no se debe exceder de 300 mg. en dosis máximas.

Cuando se piensan infiltrar pequeños nervios es sugerible una solución al 0.5%, cuando es requerible un bloqueo -- epidural, se necesitará una solución al 2% y para el subdural una solución al 5% (pesada), pero si se piensan infiltrar grandes vasos y grandes nervios , la solución deberá - ser al 1.0% o al 1.5%.

Vías de administración:

La vía intravenosa, deberá ser en masa o por venoclisis

esta limitada a uso hospitalario y por profesionales especializados, lo mismo sucede con la vía epidural y con la vía -- subdural.

Por último, la vía local será un bloqueo nervioso estándar y aplicación tópica.

3.1 Forma de comercialización al mercado:

- Rucaina (Laboratorio Rudef, S.A.)

Xilocaína de 0.5 al 5%, usandose preferentemente al 2% en cartuchos con o sin epinefrina (con o sin vasoconstrictor (Laboratorios Astra Chemicals, S.A).

Dentro de los anestésicos tópicos, se podría decir que los más usados son la xilocaína en spray D al 10% son fabricado por productos Astra (línea dental) y el ungüento al 5% de la misma línea dental.

El anestésico tópico spray D al 10%, tiene un uso extraordinario en su aplicación, gracias a su comunidad, ya que - tiene un sabor agradable, tiene un envase de plástico con - una boquilla provista de una válvula de dosificación, que a cada apretón salen 10mg. de xilocaína base, la boquilla alcanza tal longitud que puede llegar a las regiones menos accesibles en la boca, cabe mencionar que spray D al 10%, es de efecto inmediato y brinda una relajación al paciente antes de la inyección. El frasco alcanza hasta para 800 aplicaciones.

El ungüento al 5%, también en el manejo odontológico

disminuye la tensión del paciente desde su entrada al consultorio hasta antes de la inyección, gracias a su aplicación - de la mucosa previamente secada, y como resultado tendremos una inyección intraoral que será completamente indolora.

Está también indicada antes de la remoción de sarro, para inhibir el reflejo del vómito, indicado también en toma - de impresiones y es recomendable usar el eyector bucal, para evitar la dilución del unguento, ya que su vehículo de polie tilenglicol es soluble.

INDICACIONES

En odontología la lignocaína puede ser usada en anestesia local dental, como en operatoria dental, prótesis, endodoncia, cirugía bucal o maxilofacial, exodoncia o parodoncia

En estos casos las infiltraciones nos dan una anestesia adecuada en un área determinada, siempre y cuando no dañemos estructuras adyacentes.

El comienzo de la anestesia es casi inmediato, de modo que la intervención o el tratamiento que se llevara a cabo por lo regular es contiguo.

La lignocaína puede tener diversas indicaciones aparte de la mencionada, por ejemplo: en anestesia epidural lumbar, en ésta la droga se introduce fuera de la dura madre y no es necesario aplicar gran cantidad de anestésico; en comparación con la medular raquídea, se necesita mayor cantidad de anestésico.

El sitio del anestésico, en este caso son los nervios a la altura de los agujeros intervertebrales y pueden producirse alteraciones, si se bloquean los nervios torácicos, éste tipo de anestesia es muy útil en ginec obstetricia y tiene efectos favorables de analgesia.

También es útil la lignocaína en algunas operaciones del globo ocular, produciendo anestesia superficial de la córnea en la tonometría, en éste caso, se combinan anestesia por infiltración y anestesia tópica.

Es viable darle un uso por vía intravenosa, en masa y --

por goteo para el tratamiento de algunas arritmias cardíacas pero éste tema se tratará en capítulos posteriores.

Esta indicada también para anestesia raquídea (bloqueo subaracnoideo) la solución anestésica local se introduce directamente en el líquido cefaloraquídeo, produciendo una -- anestesia profunda y extensa con una cantidad mínima de droga. Su acción anestésica en su comienzo es rápida, su acción durará de una a cuatro horas y las complicaciones neurológicas son extremadamente raras. En éste tipo de anestesia la - lignocaína es usada en intervenciones quirúrgicas del abdo - men alto.

Este tipo de anestesia actúa sobre las raíces de los nervios raquídeos, la médula espinal y los ganglios.

La respiración no sufre ningún tipo de cambio , aún con bloqueos altos.

En la mayoría de las ocasiones en que se realiza bloqueo regional, que incluye a la anestesia raquídea y epidural, se utiliza el bloqueo del plexo braquial (para la extremidad su perior). Y bloqueo del nervio ciático, obturador y crural, - en forma individual (para la extremidad inferior).

También es usada para reducción de fracturas y heridas - en traumatología y cirugía menor.

En ginecología y obstetricia: es usada en episiotomía y exploraciones especiales.

Es usada también la lignocaína en intervenciones quirur-

gicas que se hacen en el momento del parto para facilitar la expulsión del producto.

Para fines prácticos todos los usos mencionados, necesitan entrenamiento y práctica para su aplicación, el especialista en cada ramo es el único autorizado para su aplicación.

CONTRAINDICACIONES

Este anestésico está contraindicado en pacientes con lesiones hepáticas, podría mencionarse la hepatitis, no es recomendable administrar lignocaína, porque ésta se metaboliza principalmente en el hígado y éste órgano tiene que estar en un estado óptimo de salud, para cumplir con esa función, otro padecimiento en el que esta contraindicado la lignocaína es la cirrosis hepática.

En pacientes con angina de pecho o pacientes que hayan sufrido infarto, son ejemplos de pacientes que se deben atender con precaución al administrar lignocaína y si se emplea con vasoconstrictor se deberá emplear en dosis bajas, aproximadamente de 1:200000.

En pacientes con hipersensibilidad a la lignocaína la contraindicación es total y se deberá administrar por lo tanto: tetracaína, butacaína, benzocaína, peperocaína que son del grupo de dos esteres.

En pacientes que sufren de crisis convulsivas, se debe tener cuidado al administrar la lignocaína, porque puede desarrollarse un cuadro de hipoxia, que posteriormente puede desarrollar una crisis convulsiva, aunque por lo general esto suele suceder en anestesia general y no en anestesia local.

También puede estar contraindicada en pacientes con lesiones renales, como la glomerulonefritis, pielonefritis, insuficiencia renal, entre otras, ya que éste anestésico local también es excretado por vía renal, y por lo tanto debe es --

tar en un estado óptimo de salud para una buena expresión.

INTERACCIONES DE LA LIGNOCAÍNA

Las interacciones pueden ser variadas, como por ejemplo, cuando se combina la lignocaína con fármacos antiaritmicos - puede generar alteraciones profundas en la conducción de la actividad cardíaca, mucho más que cuando cualquier compuesto se administra solo: interactor (procainamida succinilcolina) interacción - efectos colaterales aditivos; aumenta el efecto de la succinilcolina por disminución de la unión a las proteínas plasmáticas.

Aunque son varias las interacciones potenciales que mezclan a los anestésicos locales, cuando se mezclan con otros productos, las manifestaciones clínicas que aparecen son poco frecuentes, éstas aparecerán en casos que se utilicen grandes dosis o en condiciones anormales del paciente.

Los anestésicos locales que contiene adrenalina pueden ser utilizados en pacientes que han tomado inhibidores de omonoaminoxidasa. En este caso la fenilefrina está contraindicada.

La Fenitofina IV, administrada con Lignocaína IV puede producir una depresión cardíaca excesiva al administrarse a la par.

El fenobarbital, el isoproterenol y el glucagon producen inducción enzimática en el hígado, y por ende habrá una disminución en la vida media de la lignocaína.

El cloranfenicol, éste es un antimicrobiano de amplio espectro, el propranolol y la norepinefrina, actúan sobre el

metabolismo de la lignocaína, produciendo una inhibición de -
éste y por lo tanto su vida media aumenta.

Otro fármaco que produce inhibición de la lignocaína es
la HAIN - hidrazida del ácido isonicotínico - Isoniasida, ---
usado en la quimioterapia de infecciones bacterianas (tuber-
culosis).

DESARROLLO O EFECTOS FARMACOLOGICOS DE LA LIGNOCAINA

La lignocaína bloquea no sólo la conducción nerviosa, si no también la de otros tejidos u órganos excitables capaces de producir y propagar potenciales de acción, (este motivo explica que la lignocaína puede ser usada como solución en cierto tipo de arritmias cardiacas).

Estos órganos incluyen al sistema nervioso central, los ganglios autonómicos, las uniones neuromusculares y los mismos músculos.

La lignocaína puede deprimir la transmisión ganglionar y neuromuscular, es decir puede incrementar la acción de agentes bloqueadores neuromusculares.

Se ha comprobado que cuando la fibra es más gruesa en -- cuanto a su calibre, la vaina mielínica, puede conducir con mayor rapidez un impulso.

Estudios comprueban que la fibra más gruesa conduce un -- impulso a una velocidad de cien metros por segundo, mientras que necesitaremos un período de latencia aproximadamente de cinco minutos para lograr el bloqueo de troncos nerviosos -- gruesos. Mientras que en troncos nerviosos sensitivos terminales, se podrán inhibir en unos cuantos segundos.

La lignocaína bloquea la transmisión nerviosa, ya sean -- sensitivas, motoras o autónomas. El efecto sobre los receptores sensoriales especializados es impedir su despolarización por los estímulos o producir la acción equivalente bloqueando la conducción en su axón, cerca del órgano sensorial.

Puesto que todos los tipos de fibras son bloqueados, la anestesia regional, produce otros cambios distintos a la pérdida de la sensación deseada. La parálisis motora producida puede tener el efecto deseable de provocar buena relajación muscular durante la cirugía, pero también limitar la cooperación del paciente.

La lignocaína puede ejercer un efecto diferencial, cuando se aplican a un nervio mixto, porque mientras más delgada es la fibra (axón), más sensible, es a la acción de la lignocaína. En el cuadro siguiente se observan los tipos de fibras que se encuentran en los nervios.

<u>TIPO DE FIBRA</u>	<u>F U N C I O N</u>	<u>DIAMETRO DE LAS FIBRAS (µm)</u>	<u>VELOCIDAD DE CONDUCCION(m/seg)</u>
A α	Propiocepción: matriz somática	12-20	70-120
β	Tacto, presión	5-20	30-70
γ	Motora para los huesos musculares.	3-6	15-30
δ	Dolor, temperatura.	2-5	12-30
B	Automática preganglionar.	3	3-15
C de raíces dorsales	Dolor	0.4-1.2	0.5-2

Cuando se aplica una anestesia regional después de aplicar el anestésico local a un nervio o raíz nerviosa, las primeras actividades nerviosas afectadas son las fibras delgadas, (las no mielinizadas), es decir, las del dolor y las vasoconstrictoras mantenidas por la actividad simpática postganglionar y (las mielinizadas delgadas), es decir, las del dolor y temperatura (C/A) como se muestra en el cuadro anterior.

Durante la recuperación, las fibras menos sensibles se restablecen primero y más rápido.

Por otra parte, la interacción con los receptores de canales de sodio, es más elevada mientras más lipofílica sea la molécula.

La lignocaína es más soluble en agua que la tetracaína y la bupivacaína. Este último fármaco es más potente y su acción es más prolongada, también se une con más facilidad a las proteínas y desplazará a otros medicamentos.

Ya que los anestésicos locales, son capaces de bloquear todos los nervios, sus acciones por lo general no se limitan a la pérdida deseada de sensibilidad, dando a veces parálisis motora, que limitará la capacidad del paciente para cooperar, un ejemplo claro, en el nacimiento de un producto (ginecobstetricia). También la parálisis motora en anestesia raquídea puede alterar la actividad respiratoria, y el bloqueo de los nervios autónomos puede dar hipotensión.

En la infiltración de un anestésico local a un nervio -- las primeras fibras bloqueadas son las más pequeñas, las B y C, en segundo término, las fibras pequeñas A . Por lo -- tanto las fibras del dolor son inhibidas primero, después -- desaparecen otras sensaciones y la función motora es blo -- queada al final.

Estudios que se han hecho recientemente plantean que hay otra forma de modificar la distribución de un fármaco y es por la adición de dióxido de carbono.

La carbonatación de una solución junto con un anestésico local, incrementa el inicio de la acción del anestésico y - en ocasiones la profundidad de éste.

Probablemente el dióxido de carbono inyectado se difun- da en las vías nerviosas en donde disminuye el pH y las mo- léculas del anestésico local se concentran al ser atrapadas iónicamente.

Quien realizó estos estudios fué Catchlove, a la vez es- tas técnicas, en el futuro probablemente sean usadas, pero las soluciones de anestésicos locales carbonatadas aún no - son puestos en el mercado norteamericano.

En conclusión se podría decir que la lignocaína posee - una actividad estabilizante sobre la membrana celular, y es ta actividad no sólo se observa en células nerviosas, sino en células que poseen propiedades de excitabilidad, por lo que se usa en algunas arritmias ventriculares.

LA LIGNOCAINA Y SU MECANISMO DE
ACCION

De acuerdo con estudios realizados sobre la naturaleza de ciertos movimientos iónicos asociados con el impulso nervioso han permitido adelantar una explicación sobre el modo de acción de la lignocaína.

La membrana de un nervio en reposo registra un potencial negativo, producido principalmente por las concentraciones relativas de sodio y potasio.

A medida que el impulso avanza a lo largo de la membrana ocurre una alteración en su permeabilidad en determinada - área, seguida por una entrada de sodio y acompañada con des polarización local.

Este aumento en la permeabilidad de la membrana a los - iones de sodio cambia el potencial y genera un potencial de actividad nerviosa. La despolarización de la membrana es se guida por la salida de ión de potasio y el "bombeo" activo de sodio.

La lignocaína:

- A) Aumenta el umbral para la excitación eléctrica del ner--v_o.
- B) Retarda la propagación del impulso.
- C) Reduce la velocidad con que aumenta el potencial de ac - ción.
- D) Y con el tiempo bloquea la conducción del impulso nervio so.

El bombeo de sodio basta para inhibir la propagación -

del impulso nervioso.

Aunque puede decirse, que el bloqueo de la conducción nerviosa se logra principalmente por la entrada de sodio, - los mecanismos íntimos mediante los cuales se logra dicha - inhibición pueden ser varios.

Estudios logrados nos indican que la penetración de la - lignocaína, hasta su sitio de acción depende en gran parte de la habilidad que tiene este anestésico para cruzar las - membranas lipoides.

Estudios electrofisiológicos indican que la lignocaína no modifica el potencial de *membrana* en reposo ni el potencial umbral de los nervios. Actúan sobre la pendiente en -- ascenso de la fase de despolarización del potencial de ac - ción.

La lignocaína compite con el calcio por un lugar en la *membrana* del nervio que a su vez controla el paso de sodio a través de la misma. Hoy en día se cree que el calcio se - une a los fosfolípidos en la *membrana* celular. Se ha podido encontrar una buena correlación entre la potencia de la lig - nocaína y su capacidad de impedir la fijación del calcio -- por parte de la fosfatidilserina en membranas artificiales.

Las fibras nerviosas se pueden clasificar de acuerdo con su diámetro, su mielinización y su velocidad de conducción, hay tres tipos: A, B, C. Las fibras A tienen un diámetro de 1 a 20 m.

Las fibras B con un diámetro de 1 a 3 μ m. Las fibras C - con un diámetro de 1 μ m. Como se mencionó en el capítulo anterior, de acuerdo con su mecanismo de acción sobre las diversas fibras nerviosas, se podría decir que la lignocaína depri- me primero las fibras pequeñas no mielinizadas y después las mayores mielinizadas. El tiempo de comienzo de su acción es - más corto para las fibras pequeñas y la concentración necesaria del fármaco es también menor.

Durante estos años se había discutido cual era la parte activa del anestésico, si la base sin carga o el catión con - carga. Y hoy en día se cree que la base sin carga penetra mejor a través de la vaina del nervio, pero el catión con carga el que ejerce su efecto farmacológico.

La lignocaína tiene influencia sobre el calcio también - al inhibir la unión de calcio a los fosfolípidos y desplazan el calcio de membranas naturales y artificiales en relación - directa con sus respectivas potencias anestésicas.

Todos estos estudios han servido como base para la teo - ría que postula que los anestésicos locales y el ión calcio - compiten por los mismos receptores fosfolípidos y que el desplazamiento del calcio es un pre-requisito para la anestesia local.

Por otra parte, varias evidencias sugieren que la inte - racción con el calcio es indirecta y no está relacionada con el mecanismo de acción de los anestésicos locales.

Y por otra parte el transporte de sodio es probablemente consecutivo a un efecto sobre el transporte de calcio, dado que el anestésico local parece competir con el calcio por algún sitio en la membrana.

DINAMICA DE LA LIGNOCAINA

En este capítulo trataremos puntos importantes referentes a la farmacodinamia de la lignocaína, desde su entrada al organismo hasta su excreción, (absorción, distribución, metabolismo y excreción).

Absorción: La absorción dependerá del sitio de administración de la dosis del anestésico, de la presencia o ausencia del vasoconstrictor y del grado de vasodilatación que puede causar el agente anestésico.

La absorción de los anestésicos locales a través de la membrana mucosa varía de un fármaco a otro, y los que atraviesan más fácil estas membranas son la lignocaína, la mepivacaína, la prilocaina, la tetracaína y la butacaína.

Cuando se aplica tópicamente la lignocaína, su absorción depende de la estructura química del anestésico y de las condiciones del tegumento. Para que puedan pasar la barrera del epitelio intacto deben poseer un tamaño molecular muy pequeño o un coeficiente aceite-agua alto, otros anestésicos deben usarse las bases en vehículos no acuosos.

Esto sucede con la lignocaína, cuyo clorhidrato se usa en la anestesia por inyección. Todas esas formas muy poco solubles en agua, usan como vehículo el alcohol, el propilenglicol entre otros.

Otra forma de acelerar la absorción y aún de producir la de aquellos agentes que en condiciones normales no lo hacen

es alcalinizar la mucosa. Esto se puede lograr con un buen -
buche previo de bicarbonato de sodio al 5%.

La mayor irrigación aumenta la velocidad de absorción y
la disminución la hace más lenta. Por otra parte, la acción
del vasoconstrictor es relativamente breve y generalmente va
seguida de una vasodilatación.

Esto podría explicar el hecho clínico de que cuando de
be repetirse una anestesia local en el mismo sitio e inmedia
tamente, su acción es menor potente y más corta que con la -
primera inyección.

Las diferencias individuales de la velocidad de absor -
ción entre los anestésicos locales, son debidas principalmen
te a diferencias en la solubilidad de los compuestos.

La concentración del anestésico también aumenta la velo
cidad de absorción, por lo tanto, cuanto más concentrado es
té un anestésico local su potencia será mayor, pero también
estará aumentada su velocidad de absorción y por lo tanto su
toxicidad.

Vistos los distintos factores que influyen en la absor -
ción del anestésico, se comprenderá que la duración del efec
to anestésico, depende principalmente de la naturaleza del -
compuesto, su concentración y la del vasoconstrictor que se
le agregue.

Analizada la absorción del anestésico, continuaremos con
la distribución de este fármaco.

Distribución: Una vez absorbidos los anestésicos locales se difunden ampliamente y con facilidad en todos los tejidos a causa de su solubilidad en agua y en lípidos y atraviesan fácilmente la barrera hematoencefálica y la barrera placentaria, llegando al feto en la mujer embarazada.

La unión a las proteínas del plasma y de los tejidos es variable, siendo mayor en los anestésicos del grupo amida -- (lignocaina).

Una vez que entra en la circulación la lignocaina se une a las proteínas plasmáticas y a los eritrocitos.

Después de la distribución a través del espacio intravascular, el fármaco no unido está libre para difundirse a los diferentes órganos del cuerpo. Como la redistribución es el principal mecanismo para eliminar a los fármacos que se metabolizan lentamente del flujo sanguíneo, un anestésico -- que deje con rapidez la circulación para entrar a los músculos y a otros tejidos, tendrá una toxicidad reducida.

Las llamadas barreras para la difusión son relativamente ineficaces con los anestésicos locales.

Además de entrar al SNC, como se había mencionado anteriormente atraviesa con facilidad la placenta y en ocasiones puede causar depresión cardíaca grave en el feto.

Los anestésicos locales del grupo de las amidas se distribuyen ampliamente después de su administración por carga intravenosa. Estudios que se han realizado, demuestran que --

la distribución ocurre en sitios de almacenamiento, posiblemente en el tejido adiposo. Posteriormente hay una fase de distribución rápida, en el que el anestésico se concentra en órganos muy vascularizados, como cerebro, hígado, riñón y corazón, después se produce una segunda fase donde se concentraría el anestésico, como el músculo y el intestino.

Metabolismo: Después de ocurrida la distribución, el metabolismo de la lignocaína ocurre principalmente en el hígado, aproximadamente en un 90%.

Por regla general la reacción inicial es una N-desalquilación del grupo amino terciario. La amina secundaria resultante es susceptible a la hidrólisis por la actividad de la amidasa hepática, pero también puede ocurrir una conjugación hidroxilación - desalquilación adicional.

La lignocaína no es hidrolizada, sino que se oxida en el hígado, por el sistema microsómico oxidante de droga. La CYP3A es una familia de enzimas que realiza o efectúan la oxidación metabólica a lo largo y en orden de xenobioticos, incluyendo eritromicina, nifedipina, lidocaina entre otros.

Pero estudios farmacocinéticos revelan una relación con la edad, relatan que disminuye la oxidación metabólica en forma severa de la droga, metabolizadas por la familia de CYP3A incluyendo lignocaína y eritromicina, al ir aumentando la edad.

El metabolismo resultante de la pérdida de un etilo por

oxidación (la monoetilglicilidida) es hidrolizada posteriormente, formando 2,6 xilidida y ácido etilaminoacético.

La xilidida se oxida, dando 4 hidroxil 2,6 xilidida y en parte uno de sus metilos se oxida hasta COOH, formando el -- ácido 2-amino-3-metil benzoico. Gran parte del efecto sedante de la lignocaína se debe a sus metabolitos destilados: el monoetilglicinexilidido y el glicinexilidido.

Se podría decir por lo tanto que el metabolismo en el grupo de las amidas (lignocaína) son metabolizados casi exclusivamente en el hígado; en donde sufren un proceso de desmetilación oxidativa en primer término, para posteriormente ser hidrolizadas.

Excreción: Debemos mencionar que la eliminación junto con la toxicidad juegan un papel importante; porque cuanto más rápida es la eliminación menos toxicidad habrá y viceversa.

Alrededor del 10 al 20% de la lignocaína es excretada intacta, el resto es metabolizada en el hígado, eliminando uno o ambos grupos etilo; al ser metabolizado el otro 80% -- aproximadamente, la xilidida y la 4-hidroxil 2,6-anilina es excretada por la orina (estos metabolitos resultantes pueden contribuir a una acción tóxica sobre el SNC).

En pacientes con insuficiencias hepáticas, los procesos de biotransformación disminuyen o se inhiben, y en pacientes con problemas renales, como la glomerulonefritis entre otras

disminuyen el proceso de excreción y por lo tanto hacen más tóxica a la lignocaina. En estas circunstancias es recomendable evitar o contra indicar este fármaco, para prevenir - posteriormente complicaciones.

LIGNOCAINA COMO SOLUCION EN CIERTO TIPO DE ARRITMIAS

La lignocaína es el medicamento antiarrítmico ventricular más comúnmente usado por vía intravenosa. Tiene una toxicidad extraordinariamente baja y un grado elevado de eficacia en las arritmias que acompañan al infarto agudo del miocardio.

Usado, como solución antiarrítmica por primera vez en la década de 1940s. Los usos terapéuticos de la lignocaína dependen de diversas propiedades electrofisiológicas que le confieren ventajas sobre éstos antiarrítmicos disponibles.

La lignocaína tiene efectos cardíacos, ya que es un supresor potente de la actividad cardíaca anormal, aunque al parecer actúa exclusivamente sobre el conducto del sodio.

Su interacción con éste difiere de manera considerable de la interacción que lleva a cabo la quinidina. En tanto -- que la quinidina bloquea a lamayor parte de los conductos del sodio, tanto activados como inactivados. Como consecuencia, una gran fracción (50%) de los conductos sin bloquear, resultan bloqueados durante cada potencial de acción en las fibras de purkinje y en las células ventriculares, que tienen mesetas prolongadas.

Durante la diástole, mayor parte de los conductos de sodio en las células polarizadas normalmente, se liberan del medicamento. Por lo que la lignocaína tiene escasos efectos electrofisiológicos sobre el tejido cardíaco.

En cambio, los conductos de sodio despolarizados (inacti

vados) permanecen bloqueados en su mayor parte durante la -- diástole, pudiendo ser bloqueados más de estos.

Así, la lignocaína suprime la actividad eléctrica de los tejidos despolarizados, arritmógenos, en tanto que interfierede manera insignificante con la actividad eléctrica de -- los tejidos normales.

Al parecer estos factores son la causa de que la ligno - caína sea un agente bastante eficaz para suprimir las arritmias relacionadas con la despolarización, por ejemplo (isqu^é mia, intoxicación digitalica), pero es relativamente inefi - caz contra arritmias que se producen en tejidos normalmente polarizados, por ejemplo (aleteo, fibrilación auricular).

La lignocaína esta en contrando uso reciente en las uni - dades de cuidado intensivo, en pacientes postoperatorios o - que tuvieron un infarto reciente.

Dentro de su farmacodinamia debido a su metabolismo hepá tico, solo 3% de la lignocaína administrada aparecen en el -- plasma (por vía oral), por lo que se debe administrar por -- vía intravenosa y tendrá una vida media de 0.5 a 4 hrs.

A continuación tendremos un cuadro demostrativo relacio - nado con todos los aspectos sobresalientes e importantes de la lignocaína como solución antiarrítmica, y que será de uso práctico.

Clasificación: Antiarrítmico.

Información : Empleada en dosis terapéuticas, la lignocaína no modifica la presión arterial, el gasto cardíaco ni la contractibilidad miocárdica. La lignocaína acorta el período refractario y suprime el automatismo de focos ectópicos pero no afecta la conducción de los impulsos a través del tejido cardíaco. Y en dosis antiarrítmicas, debe usarse en lugar de la procainamida en pacientes susceptibles de bloqueo.

Usos: Tratamiento de las arritmias ventriculares - agudas, como las que se presentan después de los infartos del miocardio o durante la cirugía. La lignocaína carece de efectos sobre las arritmias auriculares.

Contraindicaciones : Hipersensibilidad a los anestésicos locales de tipo de las amidas, síndrome de Adams-Stokes o bloqueo cardíaco parcial o completo. Administrarse con precaución en pacientes -- con patología hepática o renal severa, insuficiencia cardíaca congestiva, hipoxia acentuada o estado de choque.

Reacciones adversas : Efectos sobre el sistema nervioso central, - mareos, inquietud, vómitos, dificultad para respirar, contracturas musculares, temblores convulsiones e inconciencia. La sobredosis - puede producir hipotensión, transformos de - la conducción cardíaca, bradicardia, o paro cardíaco o respiratorio.

Interacción farmacológica: Procainamida - Efectos colaterales neurológicos aditivos.
Succinilcolina. Aumenta el efecto de la succinilcolina por disminución a - la unión de las proteínas -- plasmáticas.

Desificación : Por vía intravenosa 50-100 mg a una velocidad de 25-50 mg/minuto. De ser necesario, -- puede repetirse a los 5 minutos. El efecto se inicia a los 10 segundos. La dosis máxima en una hora: será de 200 -300 mg. infusión: 1-4 mg/minuto (0 20-50 mg/kg/minuto para el adulto promedio de 70 kg). El efecto se inicia en 10 a 20 minutos. Por vía intramuscular: 300 mg .

Administración:

- 1.- No se mezcle la lignocaína con las transfusiones de sangre.
- 2.- Las soluciones de lignocaína con epinefrina no deben emplearse para el tratamiento de arritmias.
- 3.- Verificar que en el frasco se estipule - "para arritmias cardíacas".

Recomendación:

- 1.- Vigilar la aparición de efectos adversos sobre el SNC (como los mencionados en -- las reacciones adversas).
- 2.- Vigilar la depresión respiratoria controlando la frecuencia respiratoria.
- 3.- Tener disponible un barbitúrico de acción corta (secobarbital) para emplearlo en caso de emergencia.

**LA LIGNOCAINA COMO SOLUCION EN CIERTO TIPO
DE ANTIPRURITOS**

Clorhidrato de lignocaína: jalea (2%), lignocaína unguento (2.5%) al (5%) lignocaína solución (4%) lignocaína solución viscosa (2%).

Esta indicada en anestesia local de piel o anestesia local de mucosas.

En adultos y en niños la dosificación se aplica libremente. En procedimientos que se aplican a la uretra femenina y masculina.

Adultos: se administra aproximadamente (instila) 15ml. (a hombres) y (a mujeres) 3-5 ml. en la uretra en ambos.

En dolor, ardor, o comezón causada por quemaduras, quemaduras solares o irritación cutánea:

En adultos y en niños: se aplicará libremente.

Dentro de los efectos locales secundarios tenemos a la erupción cutánea y la hipersensibilidad.

Dentro de las interacciones; sin interacciones importantes.

En las consideraciones generales tenemos:

- 1.- Debe usarse con precaución en mucosas gravemente traumatizadas, en infecciones y tener precaución en anestesia de la mucosa orofaríngea ya que es posible producir broncoaspiración.
- 2.- Se suspende su uso si aparece erupción.
- 3.- Ungüento de xilocaína aplicarse con cuidado para prevenir su contacto con la piel, porque produce entumecimiento.

TOXICIDAD DE LA LIGNOCAINA

Las soluciones anestésicas en la actualidad son muy seguras cuando la emplea un personal competente. Pero a pesar de esto se describen algunas reacciones adversas que verifican la toxicidad potencial de éstos fármacos, en general cuando se utilizan de manera descuidada.

La mayor parte de toxicidad de la lignocaína de naturaleza grave, está relacionada con concentraciones sanguíneas excesivas que se logran por medio de la inyección intravenosa o por la administración de cantidades elevadas de fármaco.

El sistema nervioso central y el cardiovascular son los más frecuentemente afectados por concentraciones plasmáticas elevadas del fármaco.

Dentro de la toxicidad del sistema nervioso central se manifiesta principalmente por inquietud, temblores y escalofríos ; pero a dosis más elevadas puede causar convulsiones y posteriormente depresión respiratoria y finalmente, COMA.

La toxicidad cardíaca depende de una depresión de la conducción causada por la droga (o sea bloqueo A-V, bloqueo de conducción intraventricular) y vasodilatación sistémica.

Estos efectos pueden evolucionar hasta la hipotensión -- grave y llegar al paro cardiorrespiratorio. Estas reacciones pueden evitarse si se observan algunas precauciones:

- 1) Administrar las dosis más pequeñas del anestésico y que produzca anestesia eficaz.
- 2) Emplear la técnica apropiada para la inyección, incluyen-

do en ésta la aspiración.

3) Utilizar una solución que contenga un vasoconstrictor - cuando sea posible, para retardar la absorción de éste.

Las reacciones alérgicas, como una dermatitis roja y - pruriginosa, o la producción de vesículas, es producción -- cuando se administran anestésicos locales de tipo éster; pero las de tipo amida no causan alergia, pero pueden producir algún tipo de reacción con el contacto prolongado de distintos tipos de anestésicos locales y se observan con frecuencia en médicos que manejan continuamente estos fármacos.

De acuerdo con las precauciones mencionadas para evitar éstas reacciones, sí a pesar de estos procedimientos el paciente presenta alguna respuesta adversa, debe proporcionarse tratamiento de inmediato.

Se colocará al paciente en una posición supina con las piernas elevadas y administración de oxígeno (para la depresión respiratoria). Por lo general esto es todo lo que se necesita para aliviar las reacciones tóxicas, las respuestas a la epinefrina o a los ataques de tipo síncope.

Las convulsiones por lo general se eliminan por si solas pero debemos tener la precaución de asegurar la respiración y proteger al paciente de heridas corporales.

De persistir las convulsiones será necesaria la intervención farmacológica para evitar el peligro de algún tipo de - lesión hipóxica.

El tratamiento para la mayor parte de las reacciones, tóxicas graves es sintomático y consiste en tratar de revertir la depresión respiratoria y circulación cuando se presentan.

En conclusión podría decirse, que los verdaderos signos de toxicidad de los anestésicos locales consisten en la estimulación del sistema nervioso central seguida por depresión cardiovascular periférica (inquietud, salivación escalofríos, temblores, convulsiones y coma asociados con hipertensión y taquicardia y continuado por hipotensión) - representa el cuadro tóxico producido por los anestésicos locales.

El método más satisfactorio para el control de las convulsiones es la administración intravenosa de diazepam 0.1 mg/kg.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

CONCLUSIONES

Es importante tener en cuenta aspectos básicos odontológicos que nos ayudaran mucho en nuestra vida como cirujanos dentistas.

En ésta tesina, me permití abordar el tema de la farmacología y dinámica de la lignocaína, tema por demás importante dentro de nuestro campo; ya que día con día hacemos uso de éste agente anestésico.

La lignocaína hoy en día, sigue siendo el agente anestésico de elección dentro de la odontología, gracias a sus presentaciones con o sin vasoconstrictor y a su bajo grado de toxicidad.

El cirujano dentista por lo tanto deberá darle el uso adecuado en su totalidad a éste anestésico local; y para lograr éste propósito, tendrá que tener el estudio detallado de éste fármaco.

Por ende sabrá los detalles farmacodinámicos de la lignocaína desde su entrada al organismo hasta su excreción, -- los usos terapéuticos que se le puede dar (antiarritmias ventriculares, antipruriginosa, etc.), las dosis exactas, sus mecanismos de acción, sus indicaciones, sus contraindicaciones, su toxicidad así como las formas de presentaciones en el mercado.

Teniendo estudiado todos estos aspectos, el cirujano dentista, junto con una buena técnica anestésica tendrá la seguridad de darle un buen uso odontológico a la lignocaína

y en general a los anestésicos locales, tanto del grupo éster como del grupo amida, sin tener duda a darle un mal uso.

Por último es importante mencionar y exhortar a todos los cirujanos dentistas, a que revisen periódicamente citas bibliográficas actualizadas, ya que la medicina es un mundo nuevo y de constantes cambios.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- Bertram G., y Colaboradores, Guía profesional de medicamentos, México, D. F., Ed. El Manual Moderno, 2a. Edición 1989.
- Gerald D.A.: Anestesia y Analgesia dentales. México, D.F., Ed. Limusa, 1a. Edición, 1990.
- Godman Sanford L.,: Bases Farmacológicas de la Terapeútica. México, D.F., Ed. Interamericana, 4a. Edición. 1989.
- Gómez Manuel P, y Col. Terapeútica médica para el Odontólogo. México, D.F., Limusa 2a. Edición, 1988.
- Goth A, y Col. Farmacología Clínica México, D.F., Médica Panamericana 1989.
- Johnson G.E.; Manual de Terapeútica Farmacológica, México, D.F., Nueva Ed. Interamericana, 3a. Edición. 1990.
- Katsung G. Farmacología Básica y Clínica México, D.F., El Manual Moderno, 2a. Edición. 1987.
- Litter M: Farmacología Experimental y Clínica. Buenos Aires, México, 7a. Edición. 1987.
- Roderuck A.: Farmacología Odontológica, México, Manual Moderno, 3a. Edición, 1988.
- Covino B.G.: Pharmacology of local anaesthetic agents, British Journal of Anaesthesia, Vol.: 58, 701-716 1991
- Christine M. Hunt. y colaboradores: Effect. of. age and gender on the activity of human hepatic CYP3A Biochemo Pharmacology Vol.: 44 275-283, 1992.

- . Finholt D.A. y col.; Lidocaine Pharmacokinetics during General Anesthesia.
Vol.: 62, 279-82 1991
- . Hodson K.; Why introduce xilocaine when have Xilocaine.
Vol.: 3: 10-35 1991
- . Jian Tong Z. Oliver B. y colaboradores: Long-term culture of adult rat hepatocyte spheroides. Exp. cell. Res.
Vol.; 200 326-332, 1992.
- . Joseph A. y Colaboradores: Serum llicaine concentrations following subcutaneous administration. Research Lidocaine Concentrations.
Vol: 4; 281-284, 1989.
- . Laurikainen E.: Optimum dosage of lidocaine. International Journal of clinical Pharmacology, Therapy and Toxicology.
Vol.: 24; 16-22 ,1990.
- . Michael, Eleanor A y Colaboradores : The pharmacokinetic and pharmacodynamic interaction between propafenone and lidocaine. Pharmacology clin.
Vol.: 53, 38-48 , 1993.
- . Tucker G.T.: Pharmacology and Dinamic of Lidocaine. British Journal of Anaesthesia.
Vol. 60: 720-727, 1991.
- . Sten W. Colaboradores: The Pharmacology of Lidocaine.
Vol.: 2; 3-25, 1991.