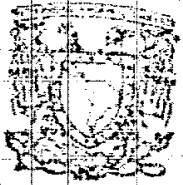


113/2636/1974



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
Facultad Nacional de Medicina

---

# ANESTESICOS LOCALES

TESIS PROFESIONAL

RAMON RODRIGUEZ BARBOSA

5924

México, D. F.

1974



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.

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

SUBDIRECCION GENERAL MEDICA

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE MEXICO

DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES

ANESTESICOS LOCALES

TESIS PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA  
ESPECIALIDAD DE ANESTESIOLOGIA LLEVADA  
A CABO EN EL HOSPITAL GENERAL DEL  
CENTRO MEDICO. "LA RAZA".

ALUMNO: DR. RAMON RODRIGUEZ BARBOSA

*XM3/Rb3 a 1974*

JEFE DEL CURSO: MARIO ALCANTARA SORDO NORIEGA  
DR. MARIO ALCANTARA SORDO NORIEGA.

ADJUNTOS:

DR. LUIS PEREZ TAMAYO.

DR. JORGE TELLO ALMENDAREZ.

## I N T R O D U C C I O N

En las últimas 2 décadas, los adelantos conseguidos en Medicina y en particular en Anestesiología, son sorprendentes. La ciencia no tiene límites y las fronteras del conocimiento que el investigador imagina, se alejan en proporción incompensurable cada vez que se logra un pequeño descubrimiento; en otras palabras, no hay proporción entre lo poco que el investigador avanza y la mayor área que adquiere el campo del conocimiento. Este no constituye una tragedia sino todo lo contrario, es el mejor estímulo para mantener alerta e inquisitiva la mente del científico. Mas la razón humana tiene numerosas limitaciones que derivan no tanto de ella misma como del medio en que se desenvuelve.

El arte de la medicina exige actualmente del médico, una actitud casi oía que en nada se parece a la actividad típica del científico. Implica la capacidad de seleccionar, intuitivamente por así decirlo, aquellos aspectos de una situación médica en toda su complejidad que puedan ser manipulados no solamente por la tecnología médica científica, sino también por cualquier otra influencia que prometa ser de utilidad. Bajo este punto de vista el arte de la medicina resulta aparentemente tan complejo y personal que queda fuera del ámbito de los métodos científicos, tal y como sucede con la creación artística.

Finalmente en la actualidad, el anestesiólogo moderno, no debe contentarse con desarrollar una buena técnica anestésica, sino que debe tener un constante anhelo de progreso, que le lleve al estudio de las materias médicas conexas con su especialidad. a la observación serena y iniciativa de las novedades que en

otros centros médicos se presenten y a contribuir, en sociedades y congresos, con la experiencia que su práctica le ha proporcionado.

En la actualidad, nadie duda que la anestesiología es una especialidad, que ha contribuido al progreso de la cirugía y — que nadie desdeña consagrar, estudio y energías, para conocerla y practicarla.

Los anestésicos locales han tenido en los últimos años un formidable desarrollo como ciencia y como arte.

Como ciencia, en la investigación farmacológica de nuevas drogas cuyas moléculas ofrecen características farmacodinámicas de mayor seguridad en factor principalmente de la baja toxicidad y la menor incidencia de efectos colaterales y complicaciones. Han sido muy importantes también los adelantos científicos en el mayor conocimiento de la membrana que explican o permiten explicar el mecanismo iónico por medio de lo cual se produce la interrupción reversible de la conducción nerviosa. También como ciencia podemos considerar los nuevos conceptos en la fisiología del espacio peridural que han permitido la aplicación de procedimientos de analgesia metamérica altamente selectivos y que estamos en camino de la posibilidad de hacerles unilaterales.

Como arte, en la difusión de las numerosas técnicas de bloqueo, unas nuevas, otras perfeccionadas, pero cuya audaz y hábil ejecución han hecho inmensa el campo de aplicación de este tipo de anestesia.

#### BREVE BOSQUEJO HISTORICO:

En 1884 el vienés Ksiller, que había estudiado la cocaína con Sigmund Freud, introdujo la droga en Medicina como anestésico tópico en oftalmología. Esto significó el comienzo de la primera era en el campo de la anestesia local farmacológica.

En 1905 Einhorn sintetizó la Procaina, con lo cual empezó la segunda era en la historia de los anestésicos locales, acontecimiento importante, porque por primera vez se dispuso de un anestésico local seguro para inyección. La procaina siguió sien

CLASIFICACION CLINICA DE LOS ANESTESICOS LOCALES

A G E N T E

POTENCIA TOXICIDAD

	RAZON DE POTENCIA	RAZON DE TOXICIDAD	INDICE ANESTESICO
Procaina-(Novocaína)	1	1	1
Cloroprocaina (nesocaína)	1	0.5	2
Piperocaína (Meticaina)	1.25	1.25	1
Carbocaína (Cartocaína)	3	2	1.5
Lidocaína (xilocaína)	3	2	1.5
Propitocaína (Citonest)	3	1	3
Hexilocaína (ciclaína)	3	3	1
Tetracaína (Pontocaína)	12	8	1.5
Dibucaína (Nupercaína)	20	15	1.3
Eupivacaína (Marcaína)	12	8	

LA PROCAINA SE USA COMO STANDARD DE REFERENCIA

CLASIFICACION CLINICA DE LOS ANESTESICOS LOCALES

<u>Latencia</u>	<u>Penetración</u>	<u>Duración de la Anestesia</u>
<u>acción Rapida</u>	<u>Marcada</u>	<u>Corta (aprox 1 hora)</u>
xilocaína	xilocaína	Procaina
Nesocaína	carbocaína	Nesocaína
Carbocaína	Nesocaína	Meticaina
Citonest	Citonest	
Ciclaína	Ciclaína	
Marcaína	Marcaína	
<u>A. Intermedia</u>	<u>Intermedia</u>	<u>Intermedia (1-2 hrs)</u>
Procaina	Procaina	Xilocaína
Meticaina	Meticaina	ciclaína
<u>A. Lenta</u>	<u>Pobre</u>	<u>Larga (2 - 3 horas)</u>
Pontocaína	Pontocaína	citonest
Nupercaína	Nupercaína	Carbocaína
		<u>Mas larga (mas de 3 horas)</u>
		Pontocaína
		Nupercaína
		Marcaína

de el anestésico local más ampliamente utilizado hasta aparecer la lidocaína, que en la actualidad es el agente de elección para infiltración.

La analgesia regional en obstetricia se ha usado desde hace 74 años, poco después de la introducción de la analgesia raquídea en cirugía, por Bier en 1898.

Se han sintetizado cientos de agentes anestésicos locales pero sólo unos pocos han tolerado la prueba del tiempo. Ninguno ha reunido todas las características del agente "ideal".

#### CLASIFICACION DE DROGAS ANESTESICAS LOCALES

- A) ESTERES : 1) ESTERES DEL ACIDO BENZOICO: COCAINA, PIPEROCAINA (METICAINA), HEXYCAINA (CICLAINA)  
2) ESTERES DEL ACIDO PARA-AMINOBENZOICO:  
a) SOLUBLES: PROCAINA (NOVOCAINA), CLOROPROCAINA (NESACAINA), TETRACAINA (PONTOCAINA)  
b) POCO SOLUBLES: (CARECIENDO DEL GRUPO AMINO-TERCIARIO) : BENZOCAINA  
3) ACIDO PARA-ETOXI-BENZOICO : INTRACAINA
- B) COMPUESTOS DE HIDROXILO (OH) (ALCOHOLES): ALCOHOL BENCILICO  
ALCOHOL ETILICO, ORTOFORMO, MENTOL.
- C) GRUPO HETEROGENEO:  
1) DERIVADOS DE LA QUINOLINA: DIBUCAINA (NUPERCAINA)  
2) DERIVADOS DE LA ANILINA: LIDOCAINA (xylocaína), MEPIVACAINA (CARBOCAINA), PROPITOCAINA (GITANEST)-  
MARCAINA (BUPIVACAINA).

#### MODO DE ACCION:

La transmisión en el nervio mielinizado se efectúa paso a paso, la cubierta de mielina aísla al nervio de manera que el impulso se transmite por una serie de brincoes, desde un nódulo de Ranvier al siguiente (conducción saltatoria). El aislamiento del axón se rompe sólo en el nódulo de Ranvier, donde se se-

para del tejido que lo rodea solamente por lípidos y polipéptidos( como en las llamadas fibras nerviosas no mielinizadas, a lo largo de su longitud). Estas capas están penetradas por poros a través de los cuales pueden pasar electrolitos con facilidad durante la despolarización. Los anestésicos locales se supone que penetran a los nódulos de Ranvier, bloqueando por lo tanto esos poros e impidiendo la despolarización.

El efecto de los anestésicos locales es de prevenir el proceso de despolarización durante la transmisión nerviosa. La base química de esto se cree que es por formación de una sal en la membrana. El anestésico alcanza la membrana e la penetra en forma de base, uniones iónicas, puentes de hidrógeno, fuerzas de Van der Waals y uniones donadoras y aceptadoras, le unen reversiblemente a la membrana. Sus propiedades bloqueadoras pueden alterarse, así como su toxicidad general, cambiando su estructura química. Hay evidencias de que los anestésicos locales afectan la actividad metabólica del tejido nervioso, pero su mayor efecto se presenta en la membrana nerviosa. Interfieren el movimiento de los iones de sodio a través de la membrana y en menor grado el de los iones de potasio. Estos movimientos son fundamentales para la generación del impulso nervioso.

Por lo menos 2 o 3 nódulos adyacentes o 10 milímetros del nervio deben estar expuestos a los anestésicos locales para que haya bloqueos, ya que los impulsos pueden brincar uno o 2 nódulos anestesiados.

Narahashi ha comprobado un sitio de acción interno en la membrana, de la molécula anestésica local.

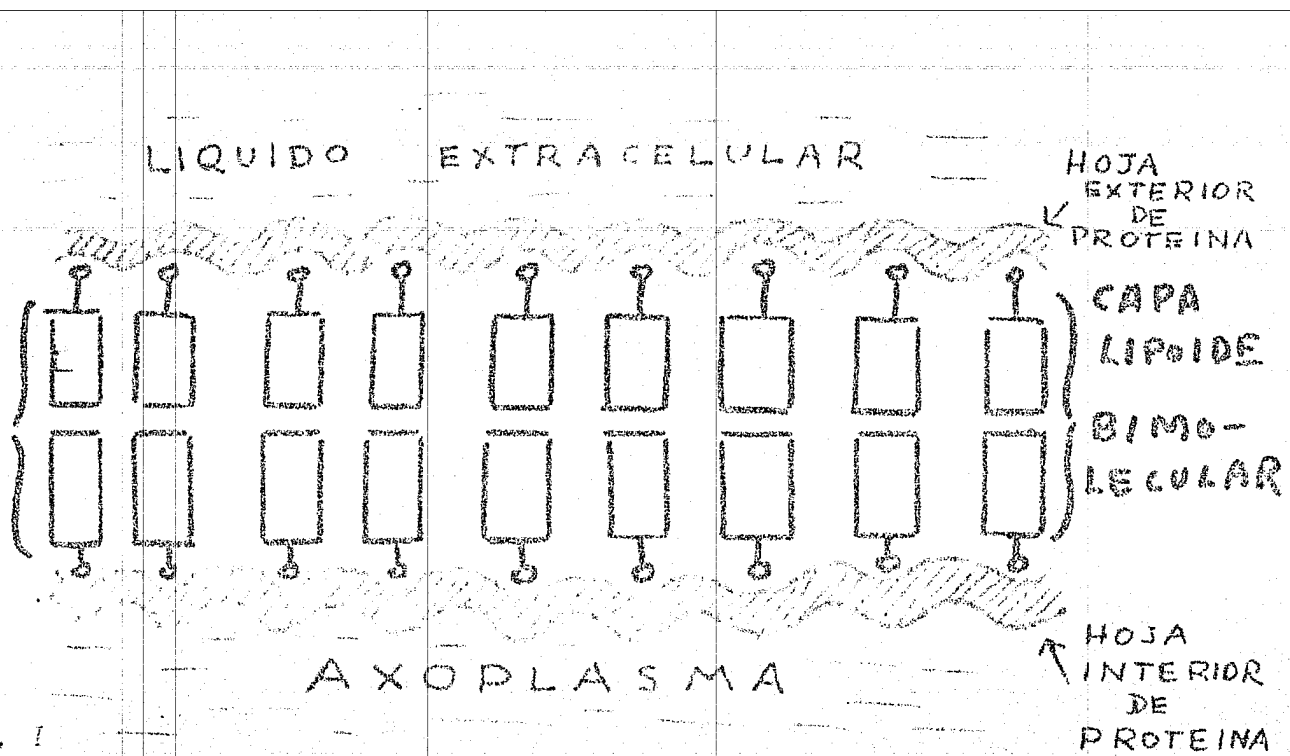


Fig. 1

REPRESENTACION MUY ESQUEMATIZADA DE LA MEMBRANA NERVIOSA

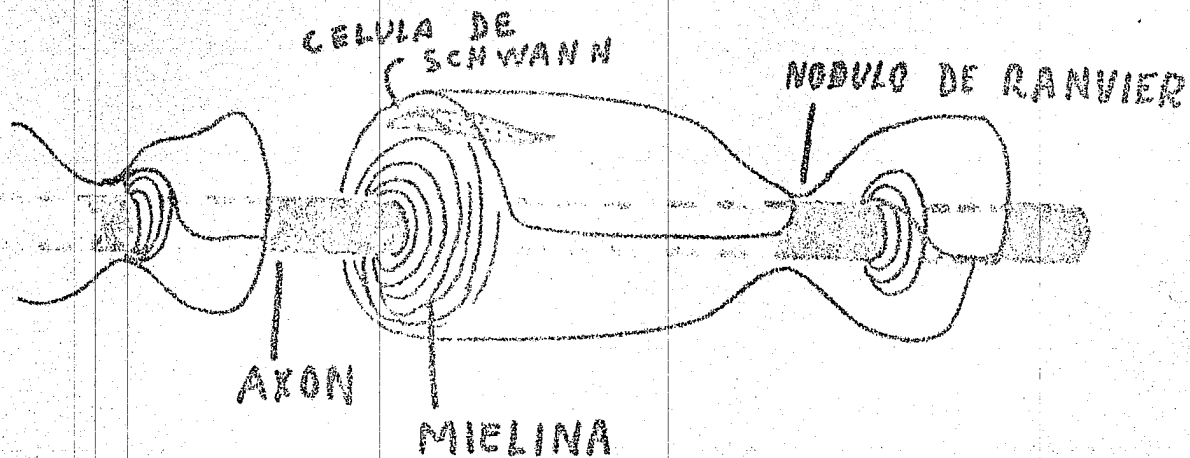
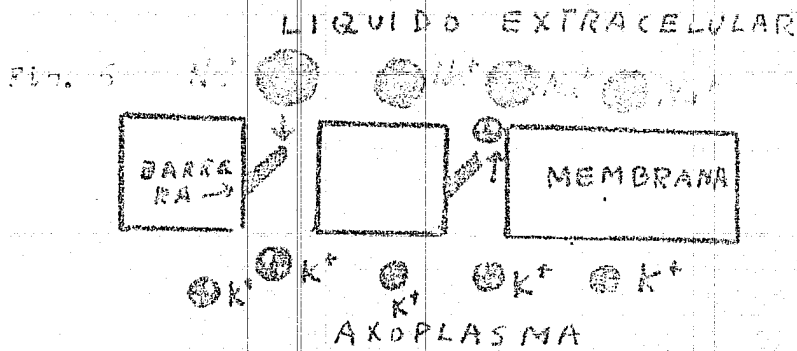
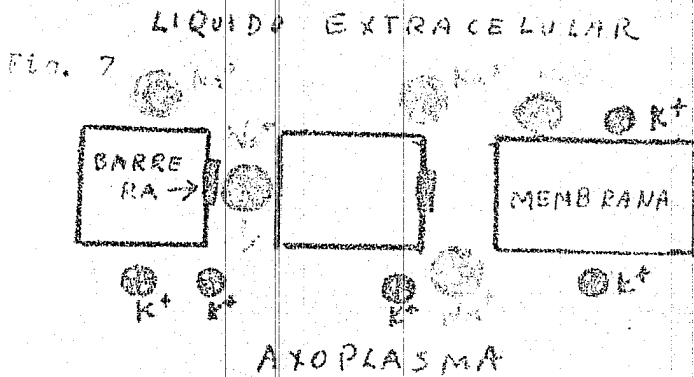


Fig. 2

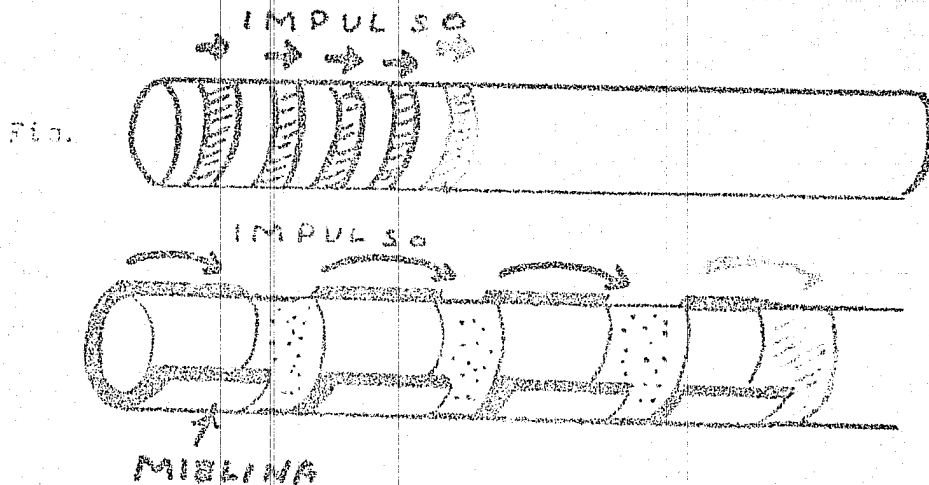
MIELINA DEPOSITADA EN ESPRAL CONTINUO POR LA MEMBRANA CELULAR DE SCHWANN. LA MIELINA RODEA EL AXON EXCEPTO EN LOS MODULOS DE RANVIER.



PUERTAS HIPOTETICAS PARCIALMENTE OCLUYENDO LOS CANALES TRANSMEMBRANA. EL K ATRAVIESA LA MEMBRANA SIN OBSTACULOS. LA ENTRADA DEL Na SE BLOQUEA POR LO ANGOSTO DE LOS CANALES.

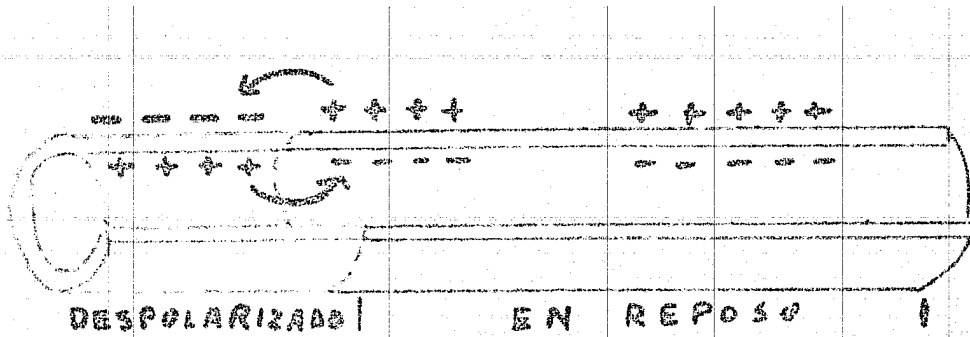


BAJO LA INFLUENCIA DE UN CAMBIO DE POTENCIAL DE LA MEMBRANA LAS PUERTAS HIPOTETICAS SE ABREN Y EL Na SE PRECIPITA HACIA ADENTRO.



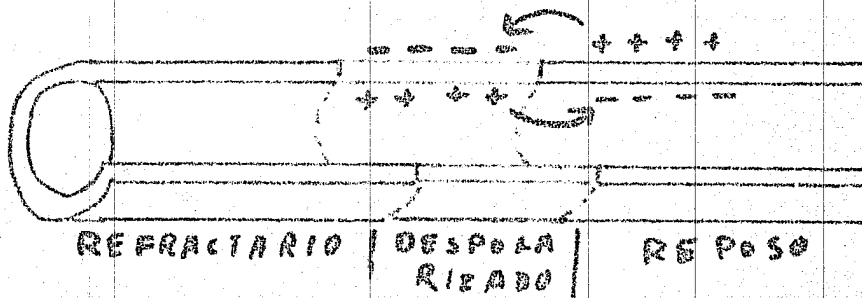
LA PROPAGACION DEL IMPULSO EN AXONES NO MIELINIZADOS (ARRIBA) Y MIELINIZADOS (ABAJO) DE IGUAL DIAMETRO. EN LOS NO MIELINIZADOS EL IMPULSO SE MUEVE HACIA ADELANTE POR FRANJAS DE MEMBRANA ADYACENTES DESPOLARIZANDOSE EN SECUENCIA. EN EL AXON MIELINIZADO EL IMPULSO SE MUEVE HACIA ADELANTE A SALTOS AGIGANTADOS DESPOLARIZANDO SOLAMENTE LAS REGIONES NODULARES DE LA MEMBRANA. NOTESE CUANTO MAS ADELANTE CUATRO SECUENCIAS DE DESPOLARIZACION HAN TOMADO EL IMPULSO EN EL AXON MIELINIZADO.

Fig. 3



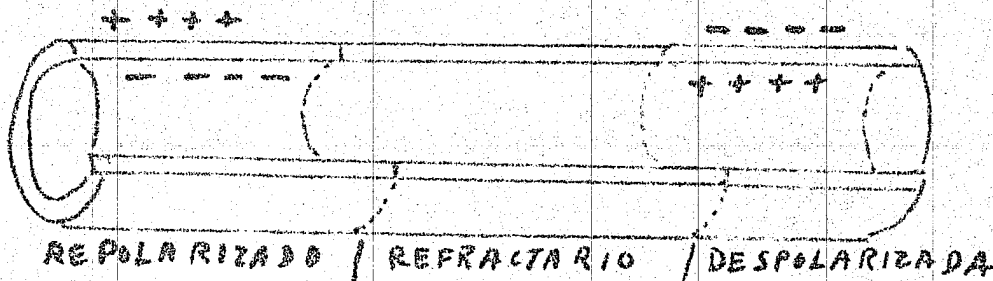
FLUJOS DE CORRIENTE ENTRE SEGMENTOS ADYACENTES DE DESPOLARIZACION Y EN REPOSO DE UN AXON.

Fig. 4



EL AREA ANTES EN REPOSO ESTA DESPOLARIZADA Y LA CORRIENTE FLUYE ENTRE ELLA Y EL PROXIMO SEGMENTO NERVIOSO

Fig. 5



LA ONDA DE DESPOLARIZACION SE MUEVE A LA DERECHA, ARRASTRADA POR EL AREA REFRACTARIA. EL SEGMENTO A LA IZQUIERDA SE HA REPOLARIZADO Y ESTA LISTO PARA CONDUCIR OTRO IMPULSO.

Los Anestésicos locales progresivamente:

- 1) Disminuyen la altura del potencial de acción
- 2) Bajan la velocidad de su elevación
- 3) Elevan el umbral de descarga
- 4) Retardan la conducción del impulso
- 5) Alargan el período refractario

El potencial de reposo de la membrana permanece igual que cuando no hay bloqueos, es decir, el nervio permanece polarizado; siendo dirigida el proceso bloqueadora prevenir la despolarización como ya lo he mencionado, es pues, un bloqueo "NO DESPOLARIZANTE o ESTABILIZANTE".

#### INTERACCION CON LOS IONES:

El potencial de acción del nervio se genera por los iones de sodio que se precipitan hacia dentro a través de la membrana durante la despolarización. Al interferir los anestésicos locales con el potencial de acción, obstruyen el influjo del Na.

A mayor concentración anestésica, menor corriente de Na. - La acción del anestésico local equivale a reducir el gradiente de la concentración de sodio a través de la membrana. Se espera que al elevar el gradiente de Na se contrarreste el bloqueo. La conducción del impulso en un nervio bloqueado se restaura a lo normal bañándolo en una solución rica en Na. Esto puede explicar la taquifilaxia de soluciones de anestésico local disueltas en solución salina.

Los anestésicos locales disminuyen la conducción del potasio en menor grado que la del sodio.

El calcio afecta la excitabilidad de la membrana, pareciéndose su acción a la de los anestésicos locales. Ambos estabilizan

zan la membrana excitable. El calcio eleva el umbral de descarga, su ausencia disminuye la intensidad del bloqueo y su presencia lo aumenta.

Los anestésicos locales no cambian la concentración y los gradientes eléctricos que tienden a conducir los iones de sodio hacia dentro de la membrana, cuando llega un impulso, únicamente inactivan el mecanismo que permite que el sodio se precipite hacia dentro.

Hay teorías que suponen que los agentes que afectan la conducción perturban alguna propiedad físico-química de la membrana lipídica que rodea la célula. Este sería un proceso esencialmente mecánico en que los anestésicos locales bloquean la conducción de impulsos al aumentar la presión lateral de la membrana lipídica obstruyendo así los canales que son atravesados por el sodio y el potasio.

#### FORMA ANESTÉSICA ACTIVA

Alcalinizando una solución anestésica local se acelera y se aumenta la intensidad del bloqueo nervioso. Acidificándola al contrario, disminuye la potencia anestésica. El Ph de una solución determina la cantidad de sustancia liberada activa.

La mayoría de los anestésicos locales son aminas terciarias débilmente básicas ( $R_3N$ ). La base anestésica es inestable y poco soluble en agua, su solubilidad y estabilidad aumentan al formar una sal como el clorhidrato. Disuelta en agua se produce ión amina cuaternaria (catión) con carga positiva ( $R_3NH^+$ )

El catión está en equilibrio de disociación con la base:



Al disociarse, la dirección depende de la concentración de

zan la membrana excitable. El calcio eleva el umbral de descarga, su ausencia disminuye la intensidad del bloqueo y su presencia la aumenta.

Los anestésicos locales no cambian la concentración y los gradientes eléctricos que tienden a conducir los iones de sodio hacia dentro de la membrana, cuando llega un impulso, únicamente inactivan el mecanismo que permite que el sodio se precipite hacia dentro.

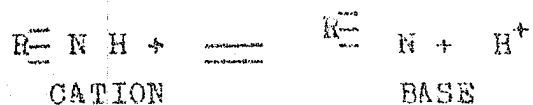
Hay teorías que suponen que los agentes que afectan la conducción perturban alguna propiedad físico-química de la membrana lipéide que rodea la célula. Este sería un proceso esencialmente mecánico en que los anestésicos locales bloquean la conducción de impulsos al aumentar la presión lateral de la membrana lipéide obstruyendo así los canales que son atravesados por el sodio y el potasio.

#### FORMA ANESTÉSICA ACTIVA

Alcalinizando una solución anestésica local se acelera y se aumenta la intensidad del bloqueo nervioso. Acidificándola al contrario, disminuye la potencia anestésica. El Ph de una solución determina la cantidad de sustancia liberada activa.

La mayoría de los anestésicos locales son aminas terciarias débilmente básicas ( $R_3N$ ). La base anestésica es inestable y poco soluble en agua, su solubilidad y estabilidad aumentan al formar una sal como el clorhidrato. Disuelta en agua se produce ión amina cuaternaria (catión) con carga positiva ( $R_3N^+ H^+$ )

El catión está en equilibrio de disociación con la base:



Al disociarse, la dirección depende de la concentración de

iones  $H^+$ . En la solución ácida (con más  $H^+$ ), los anestésicos locales están en forma de catión. En la solución alcalina están en forma de base.

Antes se creía que la base anestésica sin carga era la responsable de bloquear al nervio y que el catión sólo servía como vehículo soluble en agua.

En suma: 1) Los anestésicos locales se difunden a través de tejidos como la base sin carga liposoluble, hacia la membrana nerviosa. La difusibilidad depende de la relación de base a anestésica a cationes y es mayor mientras más alcalina sea la solución. 2) Es el catión del anestésico local el que bloquea la conducción del impulso nervioso en ausencia de barreras de difusión, es decir al estar en contacto directo con la membrana nerviosa.

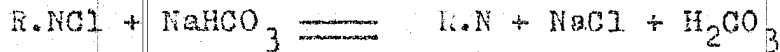
La cantidad de base liposoluble no ionizada libre que está disponible aumenta conforme el Ph de la solución se aproxima al PKa del compuesto en cuestión. Es en este valor cuando la concentración mínima requerida para el bloqueo nervioso es más fácil de conseguir (concentración mínima  $C_m$  es aquella por debajo de la cual un anestésico local no bloquea la conducción del impulso. Mientras más gruesa es la fibra nerviosa deberá ser mayor la  $C_m$  para bloquear la conducción). Las soluciones de agentes anestésicos locales disponibles al presente tienen un Ph que, a un grado variable, es más bajo que el PKa de la droga. Esto se debe a su solubilidad en agua y sobretodo a la adición de epinefrina y agentes estabilizadores en las preparaciones comercialmente disponibles. Así la solución con el Ph más bajo son aquellas con epinefrina añadida y las que tienen dextrosa intencionalmente agregada para la anestesia intradu-

CLASIFICACION DE FIBRAS NERVIOSAS

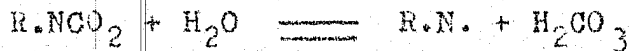
CLASIFICACION FISIOLÓGICA	SITUACION ANATOMICA	MIELINA	DIAMETRO (μ)	VELOCIDAD DE CONDUCCION METROS/SEG	FUNCION	ORDEN DE SUSCEPTIBILIDAD a A.L.
Fibras C (simpáticas) C	Axon simpático postganglionar (eferente)	No	0.3-1.3	0.7-1.3	Vasomotora Visceromotora sudomotora Pilomotor	1
raíz dorsal (C)	Axon aferente en nervio periférico u raíces sensitivas	No	0.4-1.2	0.1-2	Dolor Tacto Temp	1
Fibras B	Axon simpático preganglionar (eferente)	Sí	<3	3-15	Vasomotora Visceromotora Sudomotora Pilomotor	2

CLASIFICACION FISIOLÓGICA	SITUACION ANATOMICA	MIELINA	DIAMETRO (μ)	VELOCIDAD DE CONDUCCION METROS/SEG	FUNCION	ORDEN DE SUSCEPTIBILIDAD a A.L.
Fibras A -alfa -beta	Aferentes u eferentes de músculos u articulaciones	sí	6-14	30-85	Motora Proprioceptiva	4
-gamma	Eferentes a los músculos	sí	3-6	15-35	Tono Muscular	3
delta	Aferentes en nervios periféricos u raíces sensoriales	sí	1-4	5-25	Dolor Temp. Tacto	1

ral. La Solución anestésica local debe de sufrir cambios al ser inyectada de tipo buffer en los tejidos, si debe obtenerse un PH más alto y la cantidad de base libre requerida para la penetración nerviosa debe liberarse de la siguiente manera:



Los tejidos varían en su habilidad buffer, por ejemplo el Ph encontrado en tejidos inflamados es bajo. Bromage y cols. han sugerido y probado una sal anestésica local del ácido carbónico de acuerdo con la siguiente probabilidad de que la sal es la forma activa en los sitios receptores:



Una inducción más rápida y más profunda anestesia se han demostrado después del use de tales soluciones en la anestesia epidural.

Las fibras del dolor son muy delgadas, las motoras son más gruesas y se bloquean menos y más tardíamente, por esto, un paciente bloqueado puede no tener dolor y sin embargo mover la extremidad bloqueada.

Las fibras nerviosas de la capa externa de un nervio inervan las porciones proximales y son las que son expuestas más pronto al anestésico local. Las fibras del centro del nervio inervan las porciones distales y se bañan después; por esto la analgesia se extiende de la región proximal a la porción distal del miembro bloqueado. De manera semejante la recuperación del bloqueo se hace en dirección proximal-distal.

Esto se ilustra en los esquemas de las siguientes páginas

## EVALUACION CLINICA DE LOS ANESTESICOS LOCALES

UN AGENTE ANEST. LOCAL DEBE POSEER CIERTAS CARACTERISTICAS:

- 1) Propiedades anestésicas locales
- 2) Selectividad de acción (confinada principalmente al sistema Nervioso).
- 3) Toxicidad Baja, en concentraciones clínicas
- 4) Reversibilidad completa de acción
- 5) Sin dolor local durante o después de su inyección
- 6) Latencia razonablemente corta
- 7) Buena penetración o habilidad de difusión a través del tejido nervioso
- 8) Duración de la analgesia suficientemente larga

ADEMAS, DEBE TENER LOS SIGUIENTES REQUERIMIENTOS FISICO-QUIMICOS

- 1) Suficientemente soluble en solución salina y agua
- 2) Esterilizable sin descomponerse
- 3) Compatible con agentes vasoconstrictores
- 4) Estable en solución y sin alterarse con la luz, aire -  
o pequeñas variaciones del Ph.

Hay una gran cantidad de sustancias químicas que provocan la interrupción reversible del impulso nervioso, aparte de las clasificaciones anotadas anteriormente, sin embargo las de valor y utilidad práctica en anestesia quirúrgica, se clasifican en 2 grupos: Esteres y Amilides. En las tablas se anotó el nombre genérico y las marcas registradas originales para evitar la confusión que significa en ocasiones para el anestesiólogo, la gran cantidad de equivalentes genéricos con otros tantos nombres comerciales. Un equivalente genérico es un producto cuya fórmula es semejante al original, pero cuyos efectos terapéuticos son diferentes.

Hallock, Sadeve y otros autores insisten mucho en la impertancia de que el anestesiólogo valore estos compuestos, pues --

con mucha frecuencia se reportan casos relacionados con mala estabilidad, irritación, poca potencia y mayor incidencia de efectos secundarios. El control de calidad es responsable de com---olicaciones en numerosos procedimientos.

Estabilizantes, conservadores, tapones de caucho, vidrio neutro para prevenir la extracción de los silicatos de sodio de -la solución, control bacteriológico en el agua y en el aire, Ph, capacidad buffer y más de 43 factores son responsables de la -uniformidad del efecto. Son más de 150, las diferentes pruebas -que deben realizarse para que un frasco de solución anestésica pueda ser manufacturada.

Así como para la anestesia general hacemos una cuidadosa selección del agente anestésico, en anestesia local, debemos de escoger aquel que nos ofrezca determinadas propiedades que llenen las necesidades tanto de la técnica quirúrgica como de las condiciones por la fisiopatología del paciente.

Actualmente contamos con productos químicos cuya configuración molecular les confiere particulares propiedades, semejantes pero no iguales con diferencias muy importantes de unos a o---tros que dan resultados terapéuticos diferentes también, por ---ejemplo, aún cuando la lidocaína y prilocaína son derivados anilides de estructura molecular muy semejante, tienen grandes diferencias entre sí en cuanto a su farmacodinamia dando efectos -tan notables como un 25% de mayor duración y un 50% de menor -toxicidad del Citanest en relación con soluciones de Kyleocaína

Estas diferencias estriban en el metabolismo de la droga -y en su afinidad por el sistema nervioso fundamentalmente. La -prilocaína se metaboliza rápidamente en el hígado, según compro

bé Geddes en 1965 que se lleva a cabo por mecanismo enzimáticos, mientras que, lidocaína y mepivacaína requieren para su desdoblamiento molecular procesos de óxido-reducción, dietilación, más complicados y que requieren mayor tiempo, según Sung. Ha sido demostrado también la acción de una enzima inhibidora la SKP-525, la cual reatarda el metabolismo de la lidocaína (in vivo en ratas, mientras que el metabolismo de la prilocaína no es afectado), estudio reportado por Lee en 1967.

Esta es la razón que explica porque las concentraciones en sangre son diferentes a las mismas dosis y volúmenes de estas 3 drogas, prilocaína, lidocaína y mepivacaína.

Mientras que prilocaína hace una curva de una elevación rápida y un descenso rápido también, las otras dos drogas hacen una curva con una meseta más o menos sostenida y un declive menos pronunciado. Aunque semejantes, hay también diferencias en las curvas de lidocaína y mepivacaína, pues ésta última droga tiene un descenso más lento que lidocaína o sea que la mepivacaína es la que alcanza las mayores concentraciones en sangre y permanece por más tiempo en la misma. Estas diferencias en la concentración de sangre explican también la tolerancia clínica y las manifestaciones de toxicidad de las drogas.

Ahora bien, el hecho de que la concentración en sangre permanezca más tiempo, no quiere decir que este equivalga a la mayor duración de la anestesia, no; la duración de la anestesia está dada por el mayor tiempo que la droga permanezca en el tejido nervioso. A este respecto, lidocaína y mepivacaína tienen una duración semejante, en cambio la prilocaína en soluciones simples tiene 25% de mayor duración.

La Bupivacaína, tiene la característica particular de que en soluciones simples no es tan efectiva como con epinefrina y con vasopresor tiene una duración mucho mayor que todos los derivados anilidos usados actualmente. E. Widman 1965.

Existen otras diferencias muy importantes entre los anestésicos locales que pueden ser ventajas para algunos enfermos e inconvenientes para otros. Por ejemplo, la acción sobre el sistema reticular activador ascendente que se manifiesta clínicamente por cierta somnolencia en el enfermo. La prilocaína carece de esta propiedad muy importante que se manifiesta con mucha frecuencia con la lidocaína.

Hay grandes diferencias en el comportamiento de estas drogas de acuerdo con el tipo de anestesia, refiriéndose principalmente a la anestesia tópica o de superficie, al bloqueo peridural y al subdural.

Tetracaína es un excelente anestésico tópico, pero el más tóxico de los comúnmente usados. Lidocaína es la que ha demostrado su mayor efectividad en este tipo de anestesia. Adriani y cols 1964.

La prilocaína puede utilizarse en anestesia tópica pues tiene la misma calidad anestésica que lidocaína. Crawford 1965.

En el bloqueo peridural, la prilocaína tiene mayor duración 25% y menor toxicidad 50% en relación con Lidocaína que actualmente está considerada como la unidad de comparación Truant 1965.

La Carbocaina y lidocaína tienen propiedades semejantes - aunque hay que tener en cuenta la mayor concentración en sangre con la bupivacaína como ya se ha mencionado, que es factor de toxicidad y particularmente inconveniente en obstetricia.

La Tetracaína en peridural por la gran vascularidad del es pacio no es recomendable por su alto índice de toxicidad, aunque algunos autores la usan en pequeñas dosis combinándola con otros anestésicos y usando vasopresores para disminuir su absorción. Moore 1961.

La bupivacaína por sus particulares propiedades de acuerdo con numerosos autores, es un agente de alta toxicidad que confiere larga duración, se usa a bajas concentraciones y asociado a epinefrina es muy efectivo, sin embargo, es de objetarse su uso en los pacientes en los que haya alguna contraindicación para el uso de vasoconstrictores y en particular de la epinefrina.

Merece un párrafo especial citar la acción de estas diferentes drogas sobre el producto en el bloqueo peridural para analgesia durante el trabajo de parto. Hasta no hace mucho se pensaba que la anestesia regional evitando la hipotensión no interfería en la fisiología del niño. Actualmente se sabe que los anestésicos locales también pasan la barrera placentaria en mayor o menor grado, dependiendo de los principales factores como son: capacidad de ionización, grado de solubilidad lipéida y peso molecular.

Solubilidad lipéida	K	$\frac{a}{1}$	$\frac{HCl}{Aceite/alcohol}$
---------------------	---	---------------	------------------------------

Lidocaína	0.15
-----------	------

Mepivacaína	0.08
-------------	------

Solubilidad de grasas baja, paso lento. Alta solubilidad, paso rápido.

Grado de Ionización	PKa.
---------------------	------

Lidocaína	7.80
-----------	------

Mepivacaína	7.65
-------------	------

Baja ionización, paso rápido.

Peso Molecular	
Lidocaína	270.80
Mepivacaína	282.80
Prilecaína	256.78.

Mientras más alto el peso molecular más baja la toxicidad. Y la difusibilidad.

Para determinar las concentraciones en sangre de la madre y el producto se utiliza el método de cromatografía de gas. Epstein Keenaghan 1968.

Hay numerosos reportes de que por estos factores y la concentración alcanzada en sangre materna y fetal, de acuerdo con las curvas propias de cada droga, así como por la propiedad de varios de ellos de producir sueño, los niños nacidos bajo la acción de estas drogas, alcanzan cierto grado de depresión valorada con la calificación de la Dra. Virginia Apgar. De acuerdo con algunos autores, la droga más depresora es la mepivacaína, después la lidocaína y la menos depresora para el producto es la prilecaína, por su baja concentración en sangre y por no actuar sobre rítmulo ascendente.

En cuanto a la calidad del bloqueo con lidocaína en solución simple no es tan satisfactoria como la prilecaína o como lidocaína con epinefrina. Es prudente en los casos donde esté contraindicado el uso de epinefrina en el trabajo de parto, la utilización de prilecaína.

En el bloqueo subdural no tiene significancia clínica la toxicidad sistémica de las drogas en vista de que a este nivel los vasos son de un calibre muy pequeño y su paso a la sangre de la droga es insignificante.

## TOXICIDAD

La selección preliminar de todos los anestésicos locales útiles potencialmente incluye la valoración de toxicidad local. La demostración microscópica o macroscópica de daño tisular por la droga, en concentraciones requeridas para bloqueo nervioso automáticamente descalifica a la droga. Sin embargo, aún con drogas clínicamente aceptables en el presente tiempo el daño tisular puede resultar de su uso en concentraciones demasiado altas.

El efecto de anestésicos locales sobre la cicatrización de heridas ha tenido especial atención. Los resultados en animales sugieren que la infiltración de anestésicos locales de una área por operarse tiene un efecto no favorable sobre la cicatrización subsecuente. Este efecto es aún más marcado con soluciones que contienen adrenalina.

La inyección intraneural se cree que lleva el riesgo de daño nervioso especialmente cuando se usan los anestésicos de acción prolongada. Sin embargo, no se ha demostrado daño nervioso por medio de electroneurografía después de la inyección intraneural en voluntarios, con soluciones de agentes convencionales cuyo Ph se encuentra entre 3 y 4 aún con la adición de adrenalina. La punción nerviosa repetida, el uso de agujas gruesas y la inyección rápida de líquido en el nervio, todas dieron cambios en la velocidad de conducción, siendo el efecto máximo 3 semanas después de que se había inyectado el nervio. Tales cambios patológicos demostrables por la electroneurografía persisten por un período de varios meses después del agravio, aún con ausencia de signos neurológicos subjetivos u objetivos de

mostrados.

El período comparativamente largo que se presenta antes de que los cambios patológicos sean máximos, corresponde con la aparición tardía de neuritis dolorosa después del bloqueo nervioso. Estos cambios se creyó que se debían a la aparición de tejido cicatricial inducido traumáticamente.

La toxicidad general de los anestésicos locales se manifiesta sobre el S.N.C., aparato cardiovascular y manifestaciones de hipersensibilidad sobre el aparato respiratorio.

Sabemos que la respuesta de la gran mayoría de los pacientes es satisfactoria a una dosis determinada, pero hay un pequeño porcentaje que reaccionan con dosis menores o mayores de las usuales. Esto puede deberse al grado de toxicidad propio de cada anestésico, a la velocidad de absorción sanguínea o a sobresaturación.

Las vías respiratorias y en particular el lecho alveolar absorbe los agentes con una rapidez similar a una inyección intravenosa.

En toda administración de las drogas debe tomarse en cuenta la vascularidad de los tejidos y otros factores que pueden aumentar la velocidad de absorción. Con la mayoría de los anestésicos locales es difícil precisar las dosis máximas de seguridad por numerosos factores: Broage señala algunos como el Embarazo, la arterioesclerosis y la talla del paciente. Las tablas de dosificación aunque son útiles no pueden considerarse como precisas, ya que hay grandes variaciones en la respuesta, no solo de unos sujetos a otros, sino aún en la misma persona bajo diferentes condiciones.

Adriani y otros autores (1966), dan mucha importancia a las condiciones físicas del enfermo en relación con los efectos sistémicos de los anestésicos locales. Además de los señalados hay otros factores que es conveniente citar como son: la habilidad o capacidad del parénquima hepático para metabolizar la droga y el efecto aditivo de otros estimulantes centrales. Si se trata de un animal con un excitante central como pentylente trazel, la cantidad de anestésico local capaz de provocar reacciones estimulantes es menor. Si se inyecta el anestésico como la procaína, en la mitad de la dosis capaz de provocar excitación y luego el estimulante, se produce un efecto aditivo y se desencadenan las convulsiones.

Esto tiene gran importancia para que la historia clínica del paciente se interrogue sobre el uso de estimulantes como las amfetaminas que utilizadas en dietas de reducción, pueden ser causa de efectos aditivos. Vasconcelos 1968.

#### ACCION SOBRE SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Cuando los anestésicos locales son absorbidos sistémicamente, los efectos de la droga se manifiestan sobre el S.N.C. A niveles moderados los pacientes experimentan un efecto sedante y estimula a tranquilizarlos. Esta es una de las razones por la cual se emplea la lidocaína endovenosa como coadyuvante en anestesia general.

Cuando aumenta la concentración, se presenta el fenómeno inverso, o sea el paciente se ve inquieto, con verberrea como una primera fase de excitación del S.N.C., después se presenta escalofrío, visión borrosa, náusea, pudiendo llegar a observarse temblores y luego convulsiones tónico clónicas en grados progresi

vos de excitación.

Este efecto de estimulación no es directo como en el caso de las amfetaminas y otros estimulantes, sino indirecto ya que los agentes anestésicos bloquean las fibras inhibitorias exaltándose la acción de las estimuladoras.

A pesar de que las convulsiones son la manifestación más espectacular de la toxicidad de los anestésicos locales, los efectos más peligrosos son los que se manifiestan por depresión de los centros respiratorios y otros centros vitales del talle cerebral.

Lo más frecuente es que después de la excitación siga un período o etapa de depresión, pero con algunos anestésicos puede presentarse la fase "silenciosa" de depresión y por esta razón suele ser la más grave.

Las convulsiones son fáciles de tratar por lo que son mucho más serias las depresiones del S.N.C., y la acción depresora de las drogas sobre el aparato cardiovascular. Lastimosamente estos factores no han sido enfatizados lo suficiente y la mayoría de los profesionistas que manejan anestésicos locales ignoran la seriedad de las respuestas.

Para el tratamiento de las convulsiones deben usarse barbitúricos de acción rápida y relajantes musculares, asegurando una correcta ventilación pulmonar. Algunos autores prefieren usar solamente curarizantes para evitar la depresión de los barbitúricos, pero Usubiaga y cols., 1966, han demostrado que aun que las convulsiones musculares ceden rápidamente con relajantes, la convulsión electroencefalográfica persiste en una forma intensa por lo que es indispensable para frenarla el uso de de

sis apropiadas de un barbitúrico endovenoso que acorta la convulsión eléctrica y produce un ritmo rápido durante y después del período de descarga.

En la fase de depresión el uso de analépticos, ventilación y vasopresores está indicado de acuerdo con el criterio del anesthesiólogo.

#### MANIFESTACIONES CARDIOVASCULARES

En el paciente normal, el sistema cardiovascular no es tan sensible como el S.N.C. Con dosis grandes o en cardiopatas, los anestésicos locales pueden causar depresiones importantes del miocardio y paro cardíaco.

La mayoría de los anestésicos locales como la lidocaína producen vasodilatación; otros como la prilocaína es el menos vasodilatador y la cocaína produce vasoconstricción. Es tal vez el único anestésico local que tiene este efecto.

Para entender los efectos cardiovasculares de los anestésicos locales es conveniente recordar que están relacionados con la acción de la quinidina, de ahí su acción antiarrítmica, con la característica de que deprime la excitabilidad ventricular. Por esta razón la lidocaína está particularmente indicada en las arritmias ventriculares.

El tratamiento debe hacerse manteniendo adecuada ventilación, posición de trendelenburg, vasopresores y atropina si se presenta bradicardia acentuada.

Atendiendo a la gravedad que pueden presentar las manifestaciones de toxicidad sobre el S.N.C. principalmente, el anesthesiólogo debe ser particularmente cauto en escoger el agente menos tóxico en aquellos procedimientos en que pueda

haber una absorción rápida de la droga o en donde sean necesarios volúmenes importantes del mismo a baja concentración.

En la actualidad la prilocaína es el menos tóxico de los agentes útiles conocidos en anestesia regional y puede ser usado en dosis importantes sin que se presenten las reaccio--nes de toxicidad señaladas, o cuando lleguen a presentarse son de menor intensidad. Sin embargo, uno de los metabolitos de la droga, la ortoteteluidina es capaz de provocar aumento de metahemoglobina en la sangre, proporcionalmente a la dosis ad--ministrada. Lund 1965. La cianosis tiene características muy--propias de la droga y muy distintas de la metahemoglobinemia provocada por el monóxido de carbono y otras drogas como los nitritos, sulfas, etc., por lo que es conveniente valorar con algunos breves conceptos la utilidad de esta droga y no dese--charla a la ligera por el hecho de presentar este efecto celateral que tiene escasa o nula significancia clínica a las de--sis útiles recomendadas.

Lund 1965, encontró que con 400 mg a 600 mg de prilocaína la elevación de las cifras de metahemoglobina son insigni--ficantes y que aún con 1.200 mg, las cifras de metahemoglobina están dentro de cifras normales y no se presentan manifesta--ciones clínicas de alteración en las funciones vitales. La --cianosis no cede con la administración de oxígeno y es rever--sible espontáneamente, la administración de azul de metileno--a la dosis de 1-2 mg por Kg. acelera rápidamente el descenso de la metahemoglobinemia y la desaparición de la cianosis.

La única contraindicación para el uso de esta droga son los casos de metahemoglobinemia idopática y las anemias im--

portantes.

El 25% de mayor duración que ofrece en relación con lidocaína es una propiedad que reduce considerablemente la dosis total en métodos fraccionados.

En conclusión se considera que esta droga es de valer para el anestesiólogo en:

Anestesia regional endovenosa.

En bloqueo peridural fraccionado, alternando dosis de prilocaína y lidocaína en casos de analgesia prolongada, se evita la toxicidad de la lidocaína, la metahemoglobinemia por dosis muy grandes de prilocaína y la taquifilaxis observada con el uso de la lidocaína como única droga.

En casos donde se estén utilizando estimulantes del SNC Operaciones de duración media, entre 1 y 2 horas, en los casos en que se contraíndiquen los vasoconstrictores.

En los casos que por defecto de técnica falla el bloqueo y hay necesidad de repetirlo.

#### EFFECTOS ALÉRGICOS

Desde hace mucho tiempo se ha sabido que la procaína y sustancias de estructura molecular semejante pueden producir fenómenos de alergia.

Se considera que esto está íntimamente relacionado con la sustitución del grupo amino por el "para" en el núcleo bencénico. O sea, que los agentes anestésicos derivados del ácido paraaminobenzoico provocan con cierta frecuencia fenómenos de alergia.

En cambio es extraordinariamente raro observar auténticos fenómenos de hipersensibilidad a la lidocaína.

Aldrete y Johnson, 1969, en un interesante artículo sobre alergia a los anestésicos locales, citan el caso de una mujer que presentó alergia tanto a la precaína como a las soluciones de lidocaína.

Se realizaron posteriormente pruebas intracutáneas con precaína, tetracaína, clorprecaína, carbocaína, lidocaína, prilocaína y el conservador metilparaben. Se apreciaron reacciones positivas a las precaína, tetracaína, clorprecaína y al metilparaben; y fueron negativas con carbocaína, lidocaína y prilocaína. Se concluyó por estas pruebas que la paciente había manifestado alergia a las soluciones de lidocaína que contenía metilparaben como conservador y después no se observaron efectos desagradables con 400 mg de lidocaína sola. La reacción positiva con metilparaben llevó a la falsa suposición de que la enferma era alérgica a esta droga. Cuando la paciente fué sometida a la prueba de lidocaína sin conservador no se observó reacción positiva.

Los autores hacen hincapié en clasificar los anestésicos bajo este punto de vista en dos grupos, como se mencionó anteriormente, derivados del ácido paraminobenzoico y anilidos.

La estructura básica del radical ( $\text{NH}_2$ ) del primer grupo les permite tener reacciones cruzadas. Este concepto ha sugerido que si el paciente tiene una reacción alérgica a determinada droga anestésica local, podría igualmente ser alérgico a otros anestésicos de su mismo grupo. Así mismo sugieren que debido a la posibilidad de que exista sensibilidad al metilparaben, deben usarse para las pruebas cutáneas, soluciones de anestésicos locales exentas de conservador.

Debe tenerse en cuenta también para hacer un correcto diagnóstico diferencial las reacciones causadas por agentes químicos (merthiolate), farmacológicos (drogas de la medicina del paciente) y biológicos (sangre, etc).

#### VASOCONSTRICTORES

La combinación de vasoconstrictores con las soluciones de anestésicos locales disminuyen la toxicidad de las drogas por retardo en su absorción, prolongan la duración de la anestesia, aumentan la profundidad de la analgesia y provocan cierto efecto presor sistémico así como de vasoconstricción tisular en determinados tipos de bloqueos.

No todos los vasopresores son compatibles con las soluciones de anestésicos locales. Dos grupos son de valor:

1. Las aminas que actúan sobre los receptores adrenérgicos principalmente las aminas aromáticas: epinefrina y nor epinefrina.
2. Los polipéptidos que actúan sobre la musculatura vascular y capilar. El vasopresín y algunos de sus derivados como la felipresina (Octapresín).

A una dilución adecuada la respuesta sistémica no tiene importancia clínica pero en concentraciones no perfectamente conocidas como ocurre cuando se agrega el vasopresor a la solución en el momento de usarse, pueden presentarse reacciones importantes que llegan a ser graves en pacientes con arterioesclerosis, cardiopatías, etc.

En efecto, algunos autores, Bromage, 1964, prefieren usar soluciones con epinefrina preparándolas en el momento de usarlas por la siguiente razón: Las soluciones prefabricadas

con epinefrina al 1:200,000 tienen un Ph de 3.5 a 4.2 debido a que es necesario agregar un antioxidante como el metabisulfito de sodio para conservar la epinefrina. Estas soluciones son ácidas y necesitan ser neutralizadas en el organismo antes de que la droga penetre en los nervios lo que implica mayor tiempo de latencia. En cambio, las soluciones simples no tienen metabisulfito de sodio y su Ph es de 6.6-7.0. Este grado de alcalinidad es más adecuado para que se libere rápidamente la base anestésica, actúe y confiera una profundidad anestésica satisfactoria.

Las respuestas vasopresoras sistémicas se observan en el bloqueo peridural, en la anestesia local por infiltración y en los bloqueos tronculares, pero no se observan estas respuestas en la inyección subaracnoidea.

No deben de usarse en padecimientos vasculares periféricos y en hipertiroidismos. No deben usarse en la anestesia local por infiltración en los orzuelos y apéndices distales (naríz, pene, etc).

En anestesia tópica de las mucosas los vasopresores no prolongan el efecto anestésico. Los mismos niveles en sangre se encuentran con o sin vasopresor.

Es imperativo el uso de ellos en regiones muy vascularizadas, como el cuero cabelludo, las encías; si se usan soluciones simples en odontología por ejemplo, la anestesia es inadecuada y pueden presentarse reacciones sistémicas por la rápida absorción de la droga.

Las reacciones sistémicas provocadas por los vasopresores pueden confundirse con las ocasionadas por los anestésicos

locales. Las principales son: taquicardia, temblor, hiper-  
tensión ; otros signos de estimulación adrenal.

Durante la anestesia general pueden provocarse alteracio-  
nes importantes del ritmo cardíaco usando en el campo operato-  
rio aminas presoras, en cambio los polipéptidos como la feli-  
sina son compatibles con cicloorepano y halogenados.

Se citan como complicaciones atribuidas a los vasoprese-  
sores lesiones medulares de isquemia, gangrena, accidentes vas-  
culares cerebrales, angina de pecho, insuficiencia cardíaca, etc.

La epinefrina es el vasoconstrictor más efectivo actual-  
mente en anestesia regional, no debe usarse más de la canti-  
dad mínima efectiva. La dilución al 1 : 200,000 es la que ha  
obtenido más efectividad y tolerancia clínica.

No usar soluciones amarillentas, debido a que la epine-  
frina puede estar deteriorada. Debe de tenerse especial cui-  
do con el uso de vasopresores y excitóxicos en obstetricia,  
ya que sus efectos se potencializan y pueden causar hiper-  
tensión severa con posibilidad de hemorragia en las estructu-  
ras cerebromedulares.

#### COMPLICACIONES MAS FRECUENTES

Las complicaciones que se mencionaron en páginas pre-  
cedentes, muchas de ellas pueden evitarse dependiendo un gran nú-  
mero de errores por factor humano. Por otro lado, cuando se  
presentan los accidentes, se detectan a tiempo y se instala  
el tratamiento adecuado inmediatamente, no son fatales. Sólo  
se llega a esta eventualidad por negligencia, ignorancia o f-  
alta de habilidad en las maniobras de reanimación.

## CONCLUSIONES

1. Numerosas operaciones quirúrgicas pueden ser realizadas con anestesia local y regional, reduciendo el riesgo anestésico, y obteniendo mayores ventajas sobre la anestesia general, siempre y cuando se haga una juiciosa indicación del método.
2. Un factor muy importante en el éxito de este tipo de anestesia lo constituye la preparación psicológica del paciente y el uso adecuado de drogas en la medicación previa, así como de complementos adecuados en el transoperatorio.
3. Con la observación de los principios básicos y la ejecución hábil y precisa de la técnica a la vez que se evitan los accidentes, el procedimiento luce sencillo, fácil y efectivo.
4. Para obtener óptimos resultados debe partirse del principio de que la droga anestésica sea de absoluta confianza y no usar sistemáticamente una droga, sino seleccionar la ofrezca propiedades adecuadas para cada caso en particular.
5. Debe concedérsele la importancia que merece el uso de vasopresores en las soluciones anestésicas, respetando sus contraindicaciones.
6. Los accidentes y complicaciones con este tipo de anestesia no son mortales cuando se identifican oportunamente y se instala de inmediato el tratamiento adecuado.

## BIBLIOGRAFIA

- 1.- Adriani, John: Local Anesthetics. Cap XI. Pharmacology - of Anesthetic Drugs: Charles C. Thomas 5 th. Ed. 1970. - Pág. 131.
- 2.- Adriani, John, Zepernick, Richard, Hyde y Edwin: Influence of the status of patient on systemic effects of local anesthetic agents. Anesthesia Analgesia Curr. Res. 45: - 87, 1966.
- 3.- Collins, Vincent: Anestesiología. Cap 41. Anestésicos Locales. Editorial Interamericana S.A. 1966. Pág. 605.
- 4.- Churchill, Davidson, H. C., M.A. M.D.,: Anestesiología. --- Cap. 38. Analgésicos Locales. Ed. Salvat. 1ra. Ed. 1969. Pág. 773.
- 5.- Dubes, R: La ciencia en el arte de la Medicina. Rev. Fac. Medic. 3: 4, 1965.
- 6.- Estrada, R. Uriel., Pérez, T., L.: Valoración doble ciega de dos marcas comerciales de lidocaína en el bloqueo peridural., Arch. Invest. Med., 3: (3), 1972.
- 7.- Geth, A.: Farmacología Médica. Principios y Conceptos. Cap. 28. Farmacología de los anestésicos locales. Ed. Interamericana. 6a. ed. 1972. Pág. 367.
- 8.- Grossman, J, J. et als: Lidocaine in Cardiac arrhythmias Arch. Intern. Med. 121: 396-401. 1968.
- 9.- De Jong, R.H. M.D.: Physiology and Pharmacology of local-Anesthesia. Charles C. Thomas. 1970.
- 10.- Litter, M: Farmacología. Anestésicos Locales. Ed. Ateneo 2a. Ed. 1963. Pág. 318.
- 11.- Löfström, B. M.D.: Aspects of the pharmacology of local-Anaesthetics agents. Brit. J. Anaesth. 42: 194, 1970.
- 12.- Sodi Pallares, D.,: Consideraciones filosóficas en la -- investigación. Rev. Fac. Medis. 6: 63, 1964.
- 13.- Vasconcelos P., G: Anestesia regional en cirugía. Rev. Mex Anest. 19: (3) 141, 1970.