

## ARCHIVO HISTÓRICO



El presente artículo corresponde a un archivo originalmente publicado en el **Boletín de la Escuela de Medicina**, actualmente incluido en el historial de **Ars Medica Revista de ciencias médicas**. El contenido del presente artículo, no necesariamente representa la actual línea editorial. Para mayor información visitar el siguiente

vínculo: <http://www.arsmedica.cl/index.php/MED/about/submissions#authorGuidelines>

## FARMACOCINETICA DE LOS ANESTESICOS LOCALES

Dr. Jorge Dagnino S.

El análisis farmacocinético de una droga es el estudio cuantitativo de los procesos de absorción, distribución, biotransformación y excreción. Permite definir la eficacia y seguridad de un fármaco, con un control más preciso de la intensidad y duración del efecto. Este, depende de la concentración de la droga en el sitio de acción la que a su vez seguirá las modificaciones de la concentración sanguínea. A partir de las variaciones en el tiempo de ésta se hace el análisis, desarrollándose expresiones matemáticas que definen los distintos parámetros farmacocinéticos.

Los anestésicos locales son depositados en/o cerca del sitio de acción específico. Así, las variaciones sanguíneas adquieren importancia fundamental en la toxicidad sistémica de estas drogas y obviamente también cuando se utilizan con otros fines, como antiarrítmicos por ejemplo. En Anestesia Obstétrica el tema tiene especial significado ya que la gradiente de concentración transplacentaria es un factor determinante en el paso de drogas al feto. El conocimiento de las características farmacocinéticas nos dará elementos para juzgar sobre la seguridad relativa de un determinado fármaco y/o técnica regional.

Veremos entonces en este capítulo algunos conceptos generales de farmacocinética y su aplicación a los anestésicos locales.

### FARMACOCINETICA

• Su análisis puede ser extremadamente complejo si se toman en cuenta la gran cantidad de variables involucradas. En clínica sin embargo, para que sea de utilidad, es necesario simplificar.

Para ello se considera que el organismo consta de un número

limitado de compartimientos. El más simple y que permite explicar el comportamiento de una gran cantidad de drogas, entre ellos los anestésicos locales, considera al organismo dividido en dos compartimientos teóricos (Fig. Nº1):

Uno central de menor volumen aparente ( $V_1$ ) y uno periférico de volumen aparente mayor ( $V_2$ ). Si bien son espacios teóricos, sin que necesariamente correspondan a entidades anatómicas específicas, el compartimiento central probablemente corresponde, para los anestésicos locales por ejemplo, al volumen sanguíneo y al extracelular de tejidos con alto flujo (cerebro, riñón, corazón, pulmones, hígado). En este compartimiento la distribución y equilibrio es rápida. El periférico estaría formado por aquellos tejidos de menor perfusión como músculos, piel y tejidos adiposos.

El volumen aparente de cada compartimiento dependerá de la captación de la droga por parte de cada componente. Influye aquí tanto la velocidad de captación (modificada por las características del flujo, el gradiente de concentración y la permeabilidad) como la capacidad de captación (determinada por el coeficiente de partición sangre/tejido).

Para que el análisis sea útil debemos tener presente las presunciones hechas y por ende las limitaciones.

- Las drogas entran y salen del sistema sólo a través del compartimiento central.
- Hay paso reversible entre ambos compartimientos.
- La salida desde ambos compartimientos sigue una cinética de "1er. orden", vale decir, la velocidad de salida es proporcional a la concentración.

$k_{1-2}$  y  $k_{2-1}$  son constantes de 1er orden asociadas a la transferencia entre ambos compartimientos y  $k_e$  es la constante de eliminación que resume todas las vías de eliminación irreversible (metabolismo y excreción).

Cuando la entrada de droga al compartimiento central se ha completado, la concentración en éste ( $C_1$ ) depende de tres procesos: salida por distribución al compartimiento periférico, reentrada desde éste y eliminación.

Estos procesos son directamente proporcionales, como ya dijimos, a la concentración en cada compartimiento, con la proporcionalidad dada por las constantes. Así el cambio de  $C_1$  en el tiempo se describe con la siguiente ecuación:

$$\frac{dC_1}{dt} = - (K_{1-2} + K_e) C_1 + K_{2-1} C_2$$

y

$$\frac{dC_2}{dt} = - K_{2-1} C_2 + K_{1-2} C_1$$

Estas ecuaciones simultáneas constituyen la base matemática del modelo de dos compartimientos.

El análisis farmacocinético más simple es aquel hecho luego de una inyección endovenosa rápida, eliminándose así la cinética de la absorción que puede ser muy compleja.

La concentración sanguínea se eleva rápidamente para luego caer en forma exponencial. Al hacer un gráfico de concentración versus tiempo se obtiene el perfil de la droga a partir del cual se pueden derivar distintos parámetros farmacocinéticos. En la Figura nº2 vemos la curva exponencial, con las dos fases caracterizadas por sus tangentes  $\alpha$  y  $\beta$ . De los datos obtenidos se derivan las ecuaciones anotadas que nos permitirán el cálculo de los parámetros que comentaremos.

La ecuación que define la evolución de la concentración sanguínea ( $C_1$ ) en el tiempo es la siguiente y se obtiene a partir de las ecuaciones diferenciales ya mencionadas:

$$C_1 = A \cdot e^{-\alpha t} + B \cdot e^{-\beta t}$$

02 OCT 1995

De todos los parámetros farmacocinéticos hay algunos de especial importancia y son los de mayor interés clínico. Comentaremos tres que son los  $T/2$ , volumen de distribución y el "clearance".

- En la curva de caída de la concentración plasmática se pueden discriminar dos fases (análisis biexponencial). Una rápida o  $\alpha$ , que representa la distribución en el volumen sanguíneo y en aquellos tejidos de alto flujo, es decir, en el compartimiento central. Luego una fase  $\beta$ , más lenta y que refleja la distribución a tejidos de bajo flujo, metabolismo y excreción.

Para algunos autores el análisis triexponencial se ajustaría más a las características farmacocinéticas de los anestésicos locales: la segunda fase se divide en  $\beta$ , de distribución y  $\gamma$  representando metabolismo y excreción.

A partir de las dos, o tres, fases se calculan los T/2 (Fig. n°2) que es aquel tiempo en el cual la concentración presente al inicio del intervalo se ha reducido a la mitad. Es el T/2  $\beta$  el de mayor importancia y se le conoce comúnmente como "vida media". Vale la pena mencionar que se necesitan aproximadamente 5 T/2 para que un proceso determinado logre eliminar el 97% de la droga. Este concepto adquiere especial importancia cuando se usa una infusión continua o dosis repetidas, pues nos permitirá predecir la acumulación de la droga como veremos más adelante.

- El segundo parámetro de especial importancia es el volumen aparente de distribución (Vd) y que representa el cálculo teórico de la suma de los compartimientos de distribución. Un Vd grande implica amplia distribución y/o una captación tisular elevada. El volumen de distribución en equilibrio (Vdss) reflejaría más fielmente las características distributivas de la droga al compensar "pérdidas" iniciales.

- Por último mencionaremos el clearance, índice directo de la eliminación de la droga desde el compartimiento central. Está determinado por la biotransformación, excreción renal, fecal y eventualmente eliminación pulmonar. Guarda una relación inversa con el T/2 $\beta$  y directa con el Vd.

Una vez caracterizada la curva luego de una inyección e.v., se puede estudiar la fase de absorción comparando con esta curva aquellas obtenidas luego de la inyección por otras

vías. Así, en la inyección peridural por ejemplo, se ha estudiado la absorción obteniendo un índice, indirecto por cierto, del "tiempo de residencia" del anestésico local en este espacio. Las variaciones sanguíneas obtenidas luego de una inyección peridural pueden ser representadas usando una ecuación biexponencial similar a las ya comentadas, con constantes distintas obviamente. Tenemos así, que la concentración sanguínea máxima luego de una anestesia peridural se alcanza entre los 15 y 30 minutos sin existir mayor variación entre los distintos anestésicos. Utilizando entonces las características farmacocinéticas de la absorción y eliminación se puede calcular la acumulación local y sistémica del anestésico (Fig. 3 y 4). Como podemos ver en la Figura 3 la acumulación sistémica es mayor con el anestésico local de menor duración mientras que la local es a la inversa. Reiterando, ello nos será de gran utilidad clínica en lo que a toxicidad se refiere y obviamente, cuando se usa como antiarrítmico ocasión en que se desea una concentración plasmática constante.

En la Tabla Nº1 podemos ver los parámetros farmacocinéticos ya comentados de tres anestésicos y que reflejan, cuantitativamente, los conocimientos clínicos que tenemos sobre la acción de ellos.

### CONCENTRACION "SANGUINEA"

Es importante definir claramente este parámetro para la interpretación correcta de datos clínicos o experimentales pues existen diferencias significativas.

- Concentración en sangre y plasma: Esta es 10 a 20% superior que la sanguínea, dependiendo la diferencia fundamentalmente de la entrada a los GR, que es variable para cada anestésico local.
- Concentración venosa versus arterial: Esta es aproximadamente 20% mayor que la venosa. Además la concentración arterial representa un mejor índice de la oferta de droga a órganos bien perfundidos, particularmente el cerebro.
- Por último se debe mencionar que habitualmente la concentración se refiere a la cantidad total de anestésico presente.

Como podemos ver en la Tabla 2 los anestésicos locales se encuentran unidos a proteínas o a GR en forma variable considerando que la actividad farmacológica se relaciona con la cantidad o concentración de droga libre. Este punto es particularmente importante en anestesia obstétrica por la diferente capacidad de unión proteica materna y fetal.

La discusión presentada se refiere exclusivamente a los anestésicos locales de tipo amida pues los ésteres, por su rápida hidrólisis y desaparición, no han permitido su análisis en las dosis habituales.

En la Fig. Nº5 vemos un resumen de los factores que influyen sobre la concentración sanguínea de un anestésico local. Además de las características intrínsecas de la droga influyen factores del medio, destacando la función cardiovascular, renal y hepática. Cabe hacer notar la influencia de los cambios de pH, no sólo en lo que se refiere a cambios de distribución, sino también por la posibilidad de "atrapamiento" intracelular por acidosis relativa de este compartimiento.

Entraremos ahora a discutir aspectos farmacocinéticos específicos de los anestésicos locales limitándonos a aquellos de mayor interés en anestesia obstétrica.

## ABSORCION

Hay cuatro factores fundamentales que determinan las características de la absorción:

1. Sitio
2. Dosis
3. Adición de vasoconstrictores
4. Características físico-químicas de la droga

### 1. Sitio

Los mayores niveles sanguíneos se observan luego del bloqueo intercostal y después, en forma decreciente, caudal, epidural lumbar, bloqueo braquial y finalmente la inyección subcutánea.

Para estas diferencias se han invocado varias razones. En el caso del bloqueo intercostal los elevados niveles sanguíneos probablemente se deben a la exposición a una gran área de absorción por los múltiples sitios de inyección. La diferencia entre caudal y peridural lumbar posiblemente se debe a la mayor vascularidad y menor cantidad de tejido adiposo caudal.

La importancia de estos hechos es aparente: dosis inocuas en un territorio pueden llegar a ser tóxicas en otro. Por ejemplo, 400 - 500 mg. de lidocaína o mepivacaína usadas en bloqueo intercostal dan niveles máximos mayores de 6 ug/ml., comparados con niveles sanguíneos de 4-5 ug/ml. cuando se usa una dosis similar por vía epidural lumbar.

## 2. Dosis

Los niveles sanguíneos alcanzados son proporcionales a la dosis, cualquiera sea el sitio de inyección. Es la masa de droga inyectada y no el volumen o la concentración el factor determinante. Para la mayoría de los agentes la relación es lineal (Fig. Nº6). La excepción es la etidocaína: en dosis altas los niveles sanguíneos se elevan desproporcionadamente, probablemente por saturación en sitios de unión lipídica dejando mayor cantidad de droga disponible para la absorción.

## 3. Adición de vasoconstrictores

Es un hecho bien conocido que la adición de adrenalina en concentración de 5 ugr/ml (1:200.000) prolonga la duración del bloqueo y disminuye los niveles sanguíneos máximos.

El efecto es significativo para lidocaína y mepivacaína mientras que es mínimo para prilocaína, bupivacaína y etidocaína (Fig. Nº7).

Las razones para ello varían: en el caso de la prilocaí



na probablemente se debe a su rápida redistribución tisular; para bupivacaína y etidocaína las razones invocadas son su elevada solubilidad lipídica y potencial vasodilatador que contrarestaría el efecto del vasoconstrictor.

En clínica la adición de adrenalina en anestesia peridural obstétrica es controvertida. Por un lado está la disminución significativa de los niveles sanguíneos máximos en la madre y por lo tanto también en el feto. Por otro, la evidencia que la adrenalina puede prolongar el trabajo de parto y/o provocar cambios hemodinámicos. Sin embargo, cuando la dosis de adrenalina se mantiene bajo 50-60 ugr. el efecto sobre el trabajo de parto es mínimo manteniéndose las ventajas. Esta posición es enteramente válida cuando se usa lidocaína o mepivacaína y creemos que debería emplearse limitando estrictamente tanto la concentración (5 ugr/ml) como la dosis total mencionada. En el caso de la bupivacaína o etidocaína pesan más las desventajas y debe omitirse su uso.

#### 4. Características del anestésico local

Manteniendo constantes sitio, dosis y vasoconstrictor, serán las características de cada droga las que determinarán la absorción. Comparando drogas equivalentes administradas por vía peridural lumbar: la lidocaína y mepivacaína dan niveles sanguíneos comparables, mientras que la prilocaína da niveles significativamente menores probablemente por menor efecto vasodilatador y rápida eliminación. Entre bupivacaína y etidocaína los niveles de ésta son menores, quizás por su mayor solubilidad lipídica.

#### DISTRIBUCION

Corresponde a las distintas fases ya comentadas,  $\alpha$ ,  $\beta$  y eventualmente  $\gamma$ . La distribución tisular se describe en términos de velocidad que depende del flujo tisular, gradiente de concentración y permeabilidad de membranas, y de la capacidad que es función del coeficiente de partición tejido/plasma

ma. La redistribución aparece también relacionada con el grado de unión a proteínas y solubilidad lipídica.

Nuevamente comparando lidocaína, mepivacaína y prilocaína vemos que los  $T/2\alpha$  y  $\beta$  de esta última son significativamente menores revelando una distribución más rápida. La bupivacaína y etidocaína tienen  $T/2$  mayores que los anestésicos de potencia intermedia, siendo los de etidocaína menores que los de bupivacaína (Figs. Nº8 y Nº9).

Es importante destacar que si bien los anestésicos locales se distribuyen en todo el organismo la concentración en los distintos tejidos varía. En general los tejidos de mejor perfusión alcanzan concentraciones tisulares mayores, por lo menos inicialmente. Otro concepto es el de cantidad total acumulada: el tejido muscular esquelético es el mayor reservorio por su gran masa, a pesar que las concentraciones por gramo de tejido no son grandes.

En la Figura Nº10 vemos ejemplos de distribución en distintos tejidos.

Una categoría especial de distribución es el paso placentario donde también hay diferencias significativas entre los anestésicos locales como veremos en el capítulo correspondiente, así como también hay diferencias de redistribución tisular en la madre y en el feto.

## METABOLISMO

La forma de metabolismo difiere fundamentalmente según sean anestésicos locales de tipo éster o amida.

- Ester: sufren hidrólisis plasmática por la pseudocolinesterasa. La velocidad de hidrólisis varía: para la cloroprocaina, la más rápida, es de 4,7 u.moles/ml/hr., 1,1 u.moles/ml/hr. la procaina y sólo 0,3 u.moles/ml/hr. la tetracaína. Esta velocidad se correlaciona en forma inversa con la potencia y toxicidad del anestésico.

De la hidrólisis de la procaina se han identificado dos metabolitos: el ácido para-aminobenzoico y el dietilami

no etanol. El primero, común también para la cloroprocaina y tetracaína, se excreta sin cambios por la orina, mientras el segundo sigue otros pasos metabólicos. El ácido para-aminobenzoico tiene especial importancia pues se le ha sindicado como responsable de la alergia a este grupo de drogas.

Amidas: su metabolismo es bastante más complejo. Se efectúa esencialmente a nivel hepático por medio de distintas reacciones. La prilocaína además se degradaría en el riñón.

Existen diferencias entre los distintos agentes en cuanto a la velocidad del metabolismo siendo el de la prilocaína significativamente más rápido, en condiciones normales. La velocidad de degradación se correlaciona con el estado cardiocirculatorio y hepático: una depresión del débito cardíaco con menor flujo hepático o bien una función hepática alterada por otras causas retardan en forma significativa el metabolismo, resultando en niveles sanguíneos elevados y prolongados.

Si bien se han identificado numerosos metabolitos no hay un registro completo. De este grupo la que ha recibido mayor atención es la lidocaína. La importancia de los metabolitos radica fundamentalmente en la posibilidad que tengan acción farmacológica o tóxica intrínseca que pueden sumarse a las del compuesto originario. Ello adquirirá especial interés en casos de insuficiencia renal o cardíaca o durante administración prolongada de la droga. Ejemplos hay varios: algunos metabolitos de la lidocaína han demostrado actividad antiarrítmica y tóxica similares a las del anestésico pero de menor potencia; demostrativo es el ejemplo de la O-toluidina aparentemente responsable de la metahemoglobinemia producida por la prilocaína.

En la Tabla N°3 podemos ver un resumen del metabolismo de este grupo.

## EXCRECION

La vía renal es la principal. La procaína sufre hidrólisis prácticamente completa y sólo se excreta menos del 2% de la droga sin cambios mientras que el ácido para-aminobenzoico aparece como tal en un 90%. Los valores para cloroprocaína y tetracaína son similares.

De las amidas sólo pequeñas cantidades son eliminadas sin cambios: para la lidocaína el porcentaje no supera el 10% apareciendo en la orina, como metabolitos, cerca del 80% de la droga administrada. Para la mepivacaína los valores correspondientes son de 1-16% y 25-40% respectivamente. Sólo un 16% de la bupivacaína aparece como tal en la orina.

## RESUMEN Y CONCLUSIONES

Se analizan algunos conceptos farmacocinéticos fundamentales aplicados a los anestésicos locales para luego comentar aspectos específicos referidos a estas drogas con especial énfasis en aquellos pertinentes a la anestesia obstétrica.

El conocimiento adquirido a través de este análisis nos permite deducir algunas de las características y ventajas clínicas de las distintas drogas y técnicas con una mejor utilización de ellas. Además y no menos importante, ofrece una mayor seguridad especialmente en lo que a toxicidad se refiere.

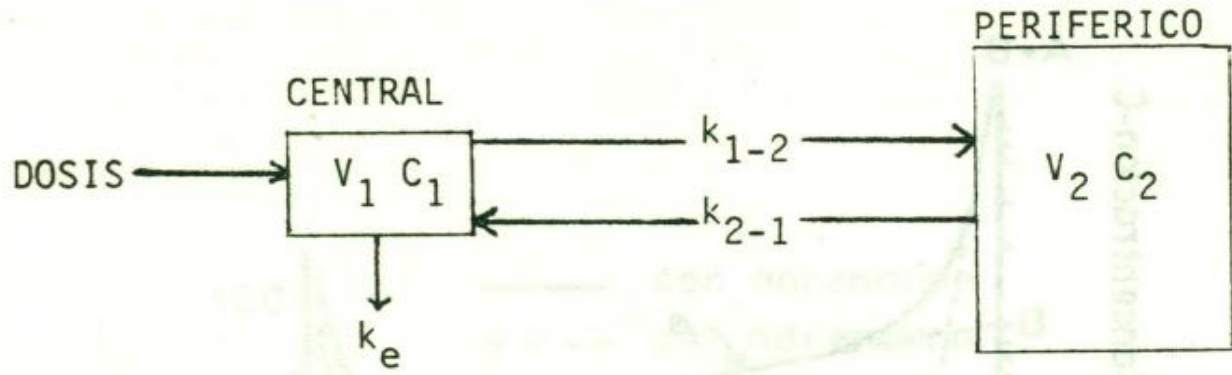
En anestesia obstétrica el significado es mayor aún por el uso habitual de técnicas regionales, especialmente la peridural continua. En ella, como hemos visto, la acumulación sistémica es mayor y más rápida con los anestésicos locales de menor duración, siendo la acumulación local a la inversa.

El problema se magnifica con la aparición de taquifilaxis, también más importante con los agentes de menor duración. Estos conceptos unidos a las características del bloqueo y del paso placentario hacen actualmente de la bupivacaína el anestésico local de elección en obstetricia.

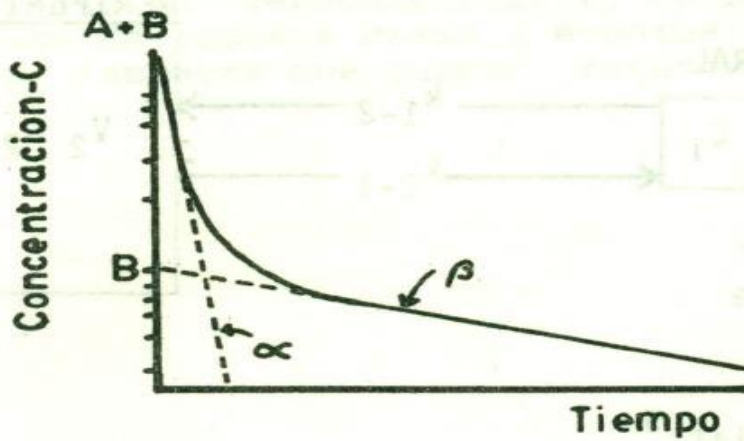
Al usar lidocaína debemos tener presente aquellos puntos que nos permitan disminuir su riesgo materno y fetal: menor dosis efectiva, uso de vasoconstrictor, no permitir la regresión total antes de repetir dosis y eventualmente estar atentos a aquellos factores que puedan retardar la biodegradación.

FIG. N° 1

ESQUEMA DEL MODELO DE DOS COMPARTIMENTOS



Tomado de Greenblatt<sup>5</sup>



$$C_1 = Ae^{-\alpha t} + Be^{-\beta t}$$

$$T/2 \alpha = 0,693 / \alpha$$

$$T/2 \beta = 0,693 / \beta$$

$$V_D = \frac{\text{DOSIS}}{\beta \cdot \text{AREA}} = \frac{D}{\beta \left( \frac{A}{\alpha} + \frac{B}{\beta} \right)}$$

$$Cl = \frac{\text{DOSIS}}{\text{AREA}} = \frac{D}{\frac{A}{\alpha} + \frac{B}{\beta}}$$

Fig. Nº 2 Curva de concentración plasmática luego de la administración intravenosa. Se observan también las fórmulas para el cálculo de algunos parámetros farmacocinéticos. ( $C_1$  = concentración sanguínea; A = intersección de la tangente  $\alpha$  en las ordenadas; B = intersección de la tangente  $\beta$ ;  $V_D$  = volumen aparente de distribución; D = dosis; Cl = clearance).

Modificada de Greenblatt<sup>5</sup> y Tucker<sup>11</sup>.

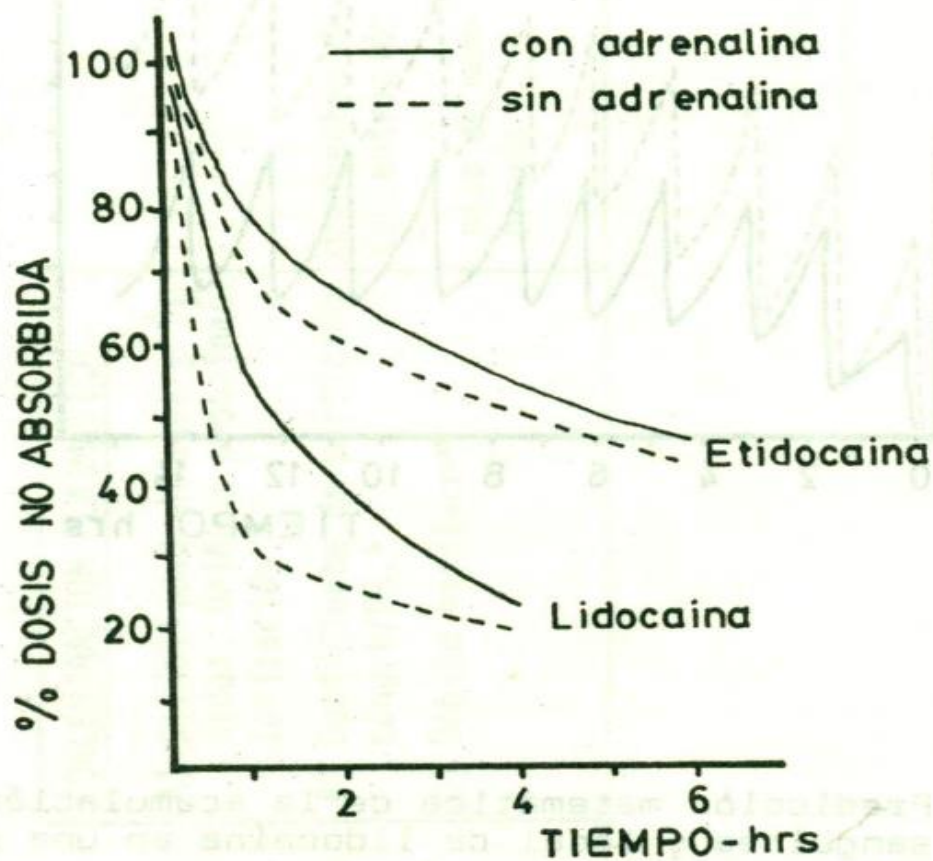


Fig. Nº 3 Comparación entre lidocaina y etidocaina administradas por vía epidural. La proporción de dosis no absorbida refleja la velocidad de absorción y la influencia sobre ella de la adición de adrenalina.

Modificada de Tucker <sup>11</sup>.



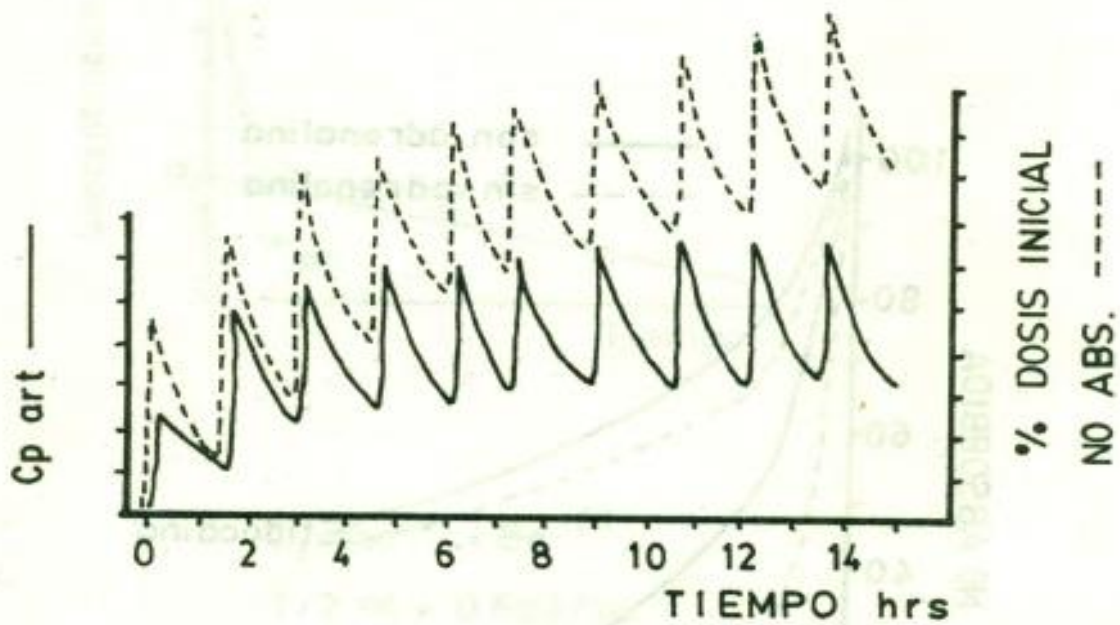


Fig. Nº 4 Predicción matemática de la acumulación sanguínea y local de lidocaína en una peridural continua.

Tomada de Tucker<sup>11</sup>.

FIG. Nº 5

FACTORES QUE MODIFICAN LA CONCENTRACION PLASMATICA



\* Dependientes del pH  
Modificada de Widman<sup>12</sup>

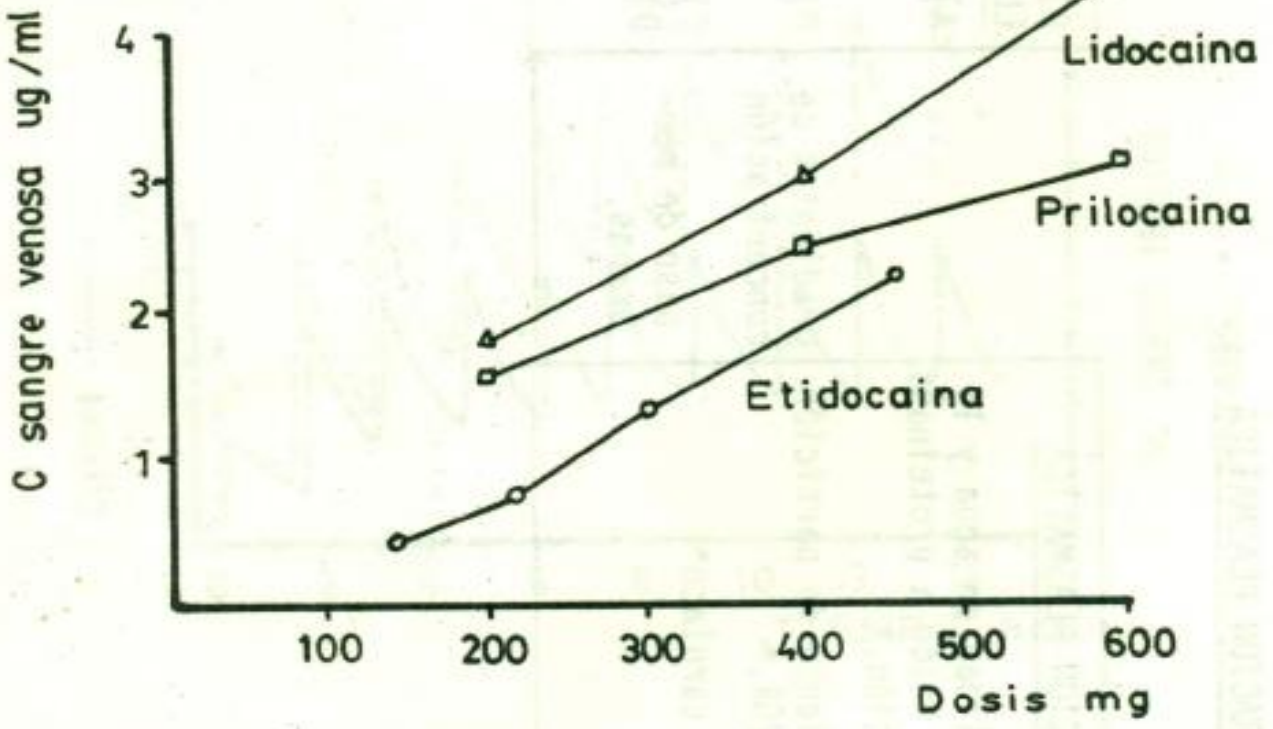


Fig. Nº 6 Relación entre la dosis y la concentración sanguínea. En dosis elevadas la etidocaina pierde la relación lineal observada para lidocaina y prilocaína.

Tomada de Covino<sup>3</sup>.

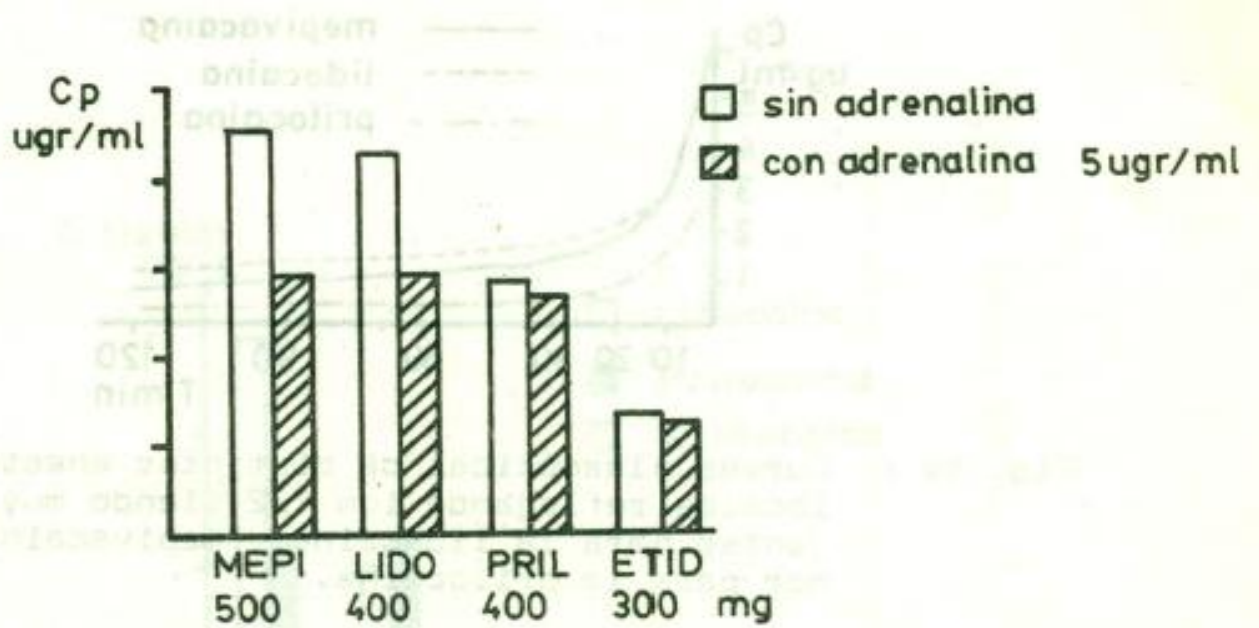
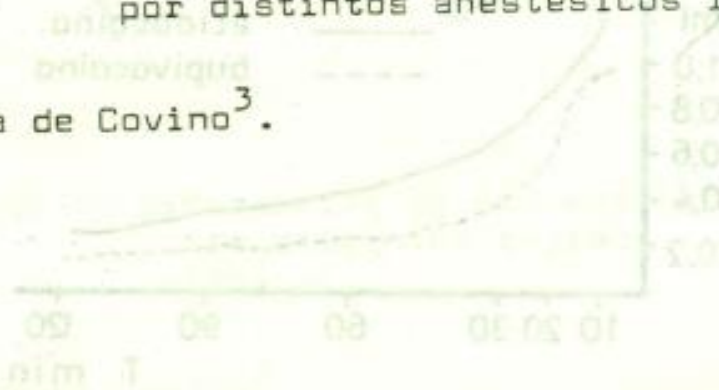


Fig. Nº 7 Influencia de la adición de adrenalina sobre las concentraciones plasmáticas alcanzadas por distintos anestésicos locales.

Tomada de Covino<sup>3</sup>.



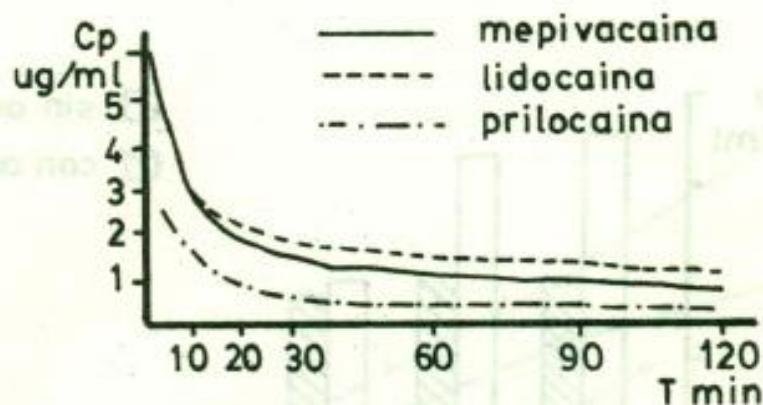


Fig. Nº 8 Curvas plasmáticas de distintos anestésicos locales reflejando los  $T/2$  siendo muy semejantes para la lidocaína y mepivacaína y menor para la prilocaína.

Tomada de Covino<sup>3</sup>.

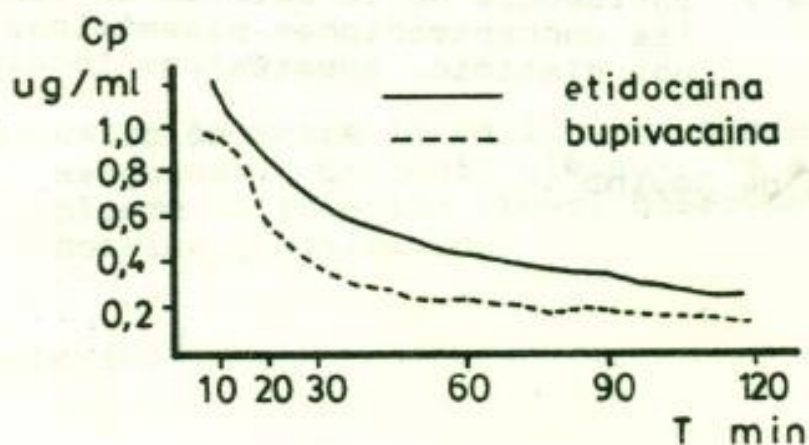


Fig. Nº 9 Curvas plasmáticas de otro grupo de anestésicos locales reflejando  $T/2$  más prolongados.

Tomada de Covino<sup>3</sup>.

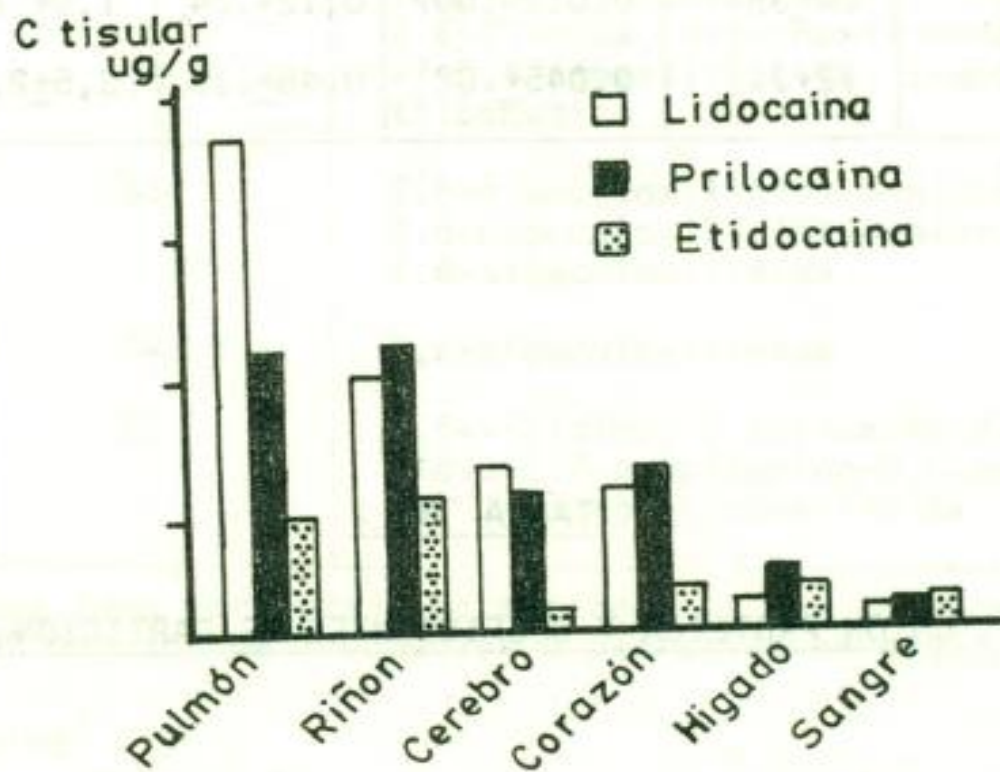


Fig. Nº 10 Diferencias de concentraciones tisulares entre distintos tejidos y anestésicos locales.

Tomada de Covino<sup>3</sup>.

TABLA N° 1

PARAMETROS FARMACOCINETICOS

	DOSIS mgs.	VDss litros	T/2 $\alpha$ horas	T/2 $\beta$ horas	T/2 $\gamma$ horas	CLEARANCE litros/min.
LIDOCAINA	200	91 $\pm$ 15	0,016 $\pm$ .003	0,16 $\pm$ .03	1,6 $\pm$ .03	0,95 $\pm$ .21
MEPIVACAINA	100	84 $\pm$ 35	0,012 $\pm$ .007	0,12 $\pm$ .04	1,9 $\pm$ .8	0,78 $\pm$ .25
BUPIVACAINA	75	72 $\pm$ 31	0,045 $\pm$ .02	0,46 $\pm$ .15	3,5 $\pm$ 2,0	0,47 $\pm$ .18

Tomado de Tucker<sup>11</sup>

TABLA N° 2

UNION PROTEICA Y COEFICIENTES DE PARTICION

	% UNION PROTEICA	C sangre/C plasma	C plasma/C GR
PRILOCAINA	55	1,0	0,88
LIDOCAINA	64	0,8	1,34-2,1
MEPIVACAINA	77	0,7	2,6
ETIDOCAINA	94	0,5	7,5
BUPIVACAINA	95	0,5	7,8

Tomado de Covino<sup>3</sup>

TABLA N° 3

VELOCIDAD DE METABOLISMO Y PRINCIPALES METABOLITOS

	VELOCIDAD DE METABOLISMO*	METABOLITOS
PRILOCAINA	90	O-toluidina; L-N-n-propilamina
LIDOCAINA	62	Monoetilglicinexilamida; 3-hidroxilidocaina; 3-hidroximonoetilexilidida; 2,6-xilidina; glicinexilidida; 4-hidroxi-2,6 dimetilalalina; 2-amino-3-metilbenzoico
MEPIVACAINA	55	2,6-pipecoloxilidida-3-hidroxi-1-metil; 2,6-pipecoloxilidida-4-hidroxi-1-metil; 2,6-pipecoloxilidida
BUPIVACAINA	54	2,6-pipecoloxilidida
ETIDOCAINA	67	2,6-xilidina; 2-etilamino-2,6-butiroxilidida; 2-propilamino-2,6-butiroxilidida; 2-aminobutiroexilidida

\* Expresada como porcentaje de metabolitos que aparecen luego de 10-30 minutos de incubación o perfusión en hígados de animales.

Tomada de Covino<sup>3</sup>



1. BOYES, R.N.  
A review of the metabolism of amide local  
anaesthetic agents.  
Br. J. Anaesth. 47:225, 1975.
2. COVINO, B.G.  
Local Anesthesia.  
N. Engl. J. Med.  
286:975 y 1035, 1972.
3. COVINO, B.G. Y VASALLO, H.G.  
"Local Anesthetics:  
mechanisms of action and clinical use".  
pp. 95-121  
Grune & Stratton, New York, 1976.
4. DE JONG, R.H.  
"Physiology and Pharmacology of Local Anesthesia".  
pp. 176-204.  
Charles C. Thomas, 2nd. Ed. Springfield, 1970.
5. GREENBLATT, D.J. Y KOCH-WESER, J.  
Clinical Pharmacokinetics.  
N. Engl. J. Med.  
293:702 y 964, 1975.
6. GREENBLATT, D.J. Y COLABORADORES  
Pharmacokinetic approach to the clinical use  
of lidocaine intravenously.  
JAMA 236:273, 1976.
7. HUG, C.C. JR.  
Pharmacokinetics of Anesthetics:  
Intravenous drugs.  
ASA Annual Refresher Course Lecture Notes, 1978.

8. POPPERS, P.J.  
Evaluation of local anaesthetic agents  
for regional anaesthesia in obstetrics.  
Br. J. Anaesth. 47:322, 1975.
  
9. SCOTT, D.B. Y COLABORADORES  
Factors affecting plasma levels of lidocaine  
and prilocaine.  
Br. J. Anaesth. 44:1040, 1972.
  
10. THOMSON, P.D. Y COLABORADORES  
Lidocaine pharmacokinetics in advanced heart  
failure, liver disease and renal failure in  
humans.  
Ann. Int, Med. 78:499, 1973.
  
11. TUCKER, G.T. Y MATHER, L.E.  
Pharmacokinetics of local anaesthetic agents.  
Br. J. Anaesth. 47:213, 1975.
  
12. WIDMAN, B.  
Plasma concentration of local anaesthetic  
agents in regard to absorption, distribution  
and elimination, with special reference to  
Bupivacaine.  
Br. J. Anaesth. 47:231, 1975.