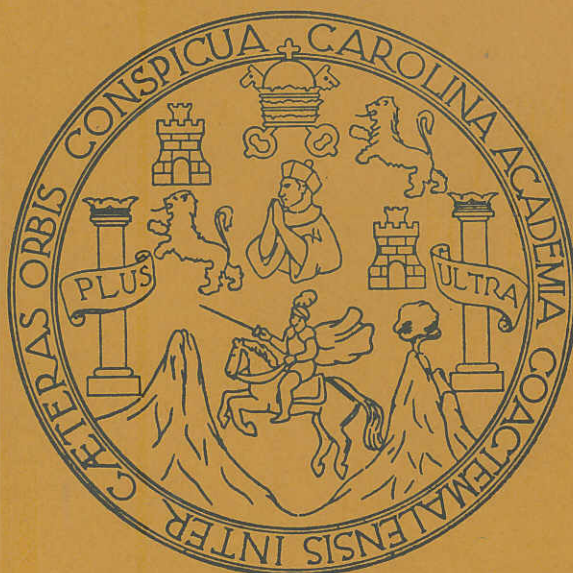


UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS



"USO CLINICO DE CLORHIDRATO DE PRILOCAINA (CITANEST)
EN CINCUENTA RAQUIANESTESIAS"

MARIO ALFREDO MEDINA SOLORZANO

Guatemala, Mayo de 1971.

PLAN DE TESIS:

I. INTRODUCCION

II. FARMACOLOGIA

Descripción y composición química, Forma de acción
Metabolismo y eliminación. Indicaciones y contraindicaciones.

III. MATERIAL, METODOS Y RESULTADOS.

Pacientes a tratar.

Medicación pre-operatoria

Dosificación y empleo

Técnica

Curso de la anestesia

Complicaciones

Intervenciones efectuadas

IV. CONCLUSIONES

V. BIBLIOGRAFIA.

INTRODUCCION.

Desde que Augusto Bier (Alemania 1898) inyectó 2 cc. de -
Cocaína al 1% en el espacio subaracnoideo, produciendo anestesia regio--
nal satisfactoria, se han utilizado varios productos para obtener este tipo -
de anestesia. El Clorhidrato de Prilocaina (Citanest) es uno de los últimos
que se han descubierto y que se encuentra a disposición del Anestésista y -
del Cirujano.

El presenta trabajo espero sirva para ayudar a conocer su uso
en anestesia raquídea y sea un arma más contra el dolor en el campo de -
la cirugía.

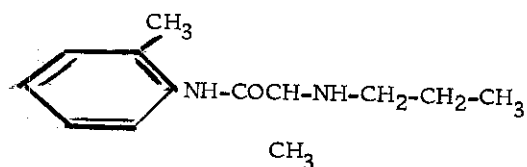
No puedo dejar de recordar en esta breve introducción que --
fué el Dr. Juan J. Ortega, el primero en utilizar la anestesia raquídea en -
Guatemala en 1901.

FARMACOLOGIA:

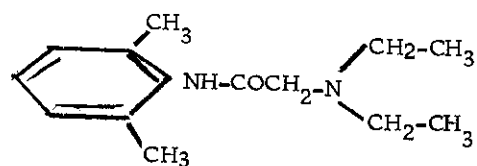
Descripción y Composición Química:

La Prilocaína (Clorhidrato de α -n-propilaminopropión-o-toluidina) es una síntesis original de la Casa ASTRA, Suecia (Löfgren y Tegner --- 1953-). Es una Amida químicamente estable al igual que su predecesora la Lignocaína (Xilocaína), con la variante de poseer solo un grupo metil en posición orto al grupo amida en el núcleo del benceno y es por lo tanto un derivado de la Toluidina. La Prilocaína tiene una cadena intermedia ramificada y un átomo asimétrico de carbono y es una amina secundaria con un grupo propilo.

FORMULAS:



Prilocaína (Citanest)



Xilocaína.

La base de Prilocaina es solo ligeramente soluble en agua, - pero francamente soluble en la mayoría de los solventes orgánicos de la na turaleza del alcohol. Por esta razón se usa generalmente como clorhidrato que es fácilmente soluble en agua. Las soluciones acuosas son estables y - pueden soportar la ebullición y ser sometidas al autoclave sin que se descom pongan. El peso molecular del Clorhidrato es de 256.8 que corresponde al 86% de la base. (12)

FORMA DE ACCION, METABOLISMO Y ELIMINACION:

Al igual que otros anestésicos locales, el Clorhidrato de Prilo- caína, al ser inyectado en el líquido cefalorraquídeo, determina una inte- rrupción de la conductividad de los diversos haces nerviosos que pasan por - el espacio sub-aracnoideo después de emerger de la médula.

La concentración de la solución disminuye paulatinamente en el líquido cefalorraquídeo, a consecuencia de difusión, dilución y resorción por los vasos de la aracnoides, la pia o el parénquima de las raíces nervio- sas. Su transporte se efectúa a través de vasos sanguíneos y linfáticos. (13)

Los estudios acerca de la absorción, distribución y metabolis- mo del compuesto, comparados con los de Lidocaína, proporcionan una ex- plicación de la tolerancia mayor y de la ausencia de efectos tóxicos acumu- lativos observados con prilocaína. Son evidentes tres diferencias distintivas:

La Prilocaina tiene un índice relativamente más lento de absorción que la Lidocaína; la distribución de los agentes entre los fluidos celulares y las células difiere en una concentración celular más alta y una concentración en el plasma más baja evidentes en Prilocaina y, finalmente, ésta se metaboliza con mayor rapidez.

Los análisis de muestras sanguíneas tomadas de los ratones y de los conejos a intervalos, posteriormente a la administración de soluciones equipotentes de Prilocaina y Lidocaína, mostraron que las concentraciones en el plasma eran aproximadamente dos veces más altas con Lidocaína. El contenido de Prilocaina en el plasma no mostró influencia en grado significativo mediante la adición de epinefrina al 1:200,000, aunque bajó un tanto la concentración de Lidocaína. (4)

La Prilocaina es transportada más lentamente que Lidocaína a partir del sitio de la inyección, según fue demostrado en estudios con anestésicos marcados con C^{14} , inyectados intramuscularmente en ratas.

(2) (7). Se recuperaron cantidades significativamente más altas de Prilocaina que de Lidocaína, a intervalos diversos, posteriores a la inyección. Esta diferencia en el grado de absorción aparentemente permite que la Prilocaina alcance la misma concentración en los nervios que la Lidocaína y por lo tanto que produzca un bloqueo nervioso tan efectivo como ésta.

Una diferencia en la distribución de los agentes entre los -- fluidos intercelulares y extracelulares, fue demostrada primero por medio de estudios in vitro en los cuales se mezcló sangre con uno y con otro de los anestésicos locales. La Prilocaina mostró una concentración mayor en eritrocitos, mientras que la Lidocaína mostró una concentración mayor en el plasma. (7)

Se observó que esta diferencia en la distribución ocurren también en el hombre. En una serie de pacientes, se inyectaron 50 mg. de Prolocaina o de Lidocaína en el interior de la arteria femoral y fueron extraídas muestras de la vena femoral a intervalos de 5 y 10 segundos. Se obtuvieron concentraciones en el plasma considerablemente más bajas -- con Prilocaina que con Lidocaína. (8) El estudio que previamente se cita, sugiere indirectamente la evidencia de un metabolismo más rápido de la Prilocaina, ya que se notó que inyecciones repetidas de la droga en conejos no dieron como resultado efectos tóxicos acumulativos. (3). En el Hombre, la concentración de Prilocaina en el plasma, después de la inyección intravenosa, se encontró que decrecía más rápidamente que la concentración de Lidocaína después de la inyección de la misma cantidad (7).

La evidencia directa de su metabolismo más rápido fue ob-

tenida con estudios hechos con Prilocaina marcada con C^{14} , y con Lidocaína inyectada intraperitonealmente a ratones y a ratas. (9)

Por medio de la determinación de las cantidades de anestésico local que permanecían en el animal íntegro, en tiempo diversos después de la inyección, se encontró que la Prilocaina era eliminada más rápidamente que la Lidocaína. Además, el metabolismo de la Prilocaina resultó relativamente inafectado por la coadministración de un inhibidor metabólico, SKF 5254, mientras que el metabolismo de la Lidocaína fue reducido grandemente.

La C^{14} Prilocaina fue metabolizada también más rápidamente que la C^{14} Lidocaína en pruebas in vitro, empleando homogenatos de hígado tomados de ratones. (1) (9). De nuevo el SKF 5254 retardó significativamente el metabolismo de Lidocaína pero no el de la Prilocaina. Evidentemente La Prilocaina se destruye directamente con las amidasas en el hígado, mientras que en el caso de la Lidocaína debe ocurrir una de-etilación del grupo amino antes de que pueda actuar la amidasa. Esto podría explicar por que la Prilocaina es metabolizada más rápidamente y por que su metabolismo no es inhibido por el SKF 5254.

Se ha demostrado también, por medio de experimentos in vivo, hechos en ratas, que los metabolitos de C^{14} Prilocaina son excretados en -

la orina, y que la decarboxilación ocurre con $C^{14}O_2$ excretado en el aire expirado. (10). Son necesarios estudios posteriores para determinar todas las vías del metabolismo de la Prilocaina.

Uno de los metabolitos de la Prilocaina parece ser o-toluidina, se ha encontrado que esta sustancia produce metahemoglobina tan to in vitro como in vivo. La Prilocaina por sí misma no produce metahemoglobina in vitro. Sin embargo, in vivo, se forma o-toluidina por la de gradación metabólica de la Prilocaina con la formación resultante de meta hemoglobina.

Los estudios en animales de experimentación y en el hombre indican que existe una correspondencia de relación entre la dosis total de Prilocaina que se administra en una sola inyección y la cantidad de metahemoglobina que se forma. (9)

Efectos cardiovasculares y respiratorios:

Los efectos de la Prilocaina sobre la presión sanguínea y la respiración son cualitativamente similares a los producidos por la Lidocaina, pero cuantitativamente menos pronunciados.

A conejos anestesiados con amobarbital sódico se les admi-- nistró repetidamente inyecciones alternas de solución al 2% de los anestésicos locales, tanto con como sin epinefrina, la caída de la presión sanguínea fue ligeramente menor con Prilocaina sola que con Lidocaina. El efec to sobre la presión sanguínea de 0.5 cc. de Prilocaina al 2% fué compensa-

do por 3 mg de epinefrina por cc., mientras que 0.5 cc. de Lidocaína al 2% necesitaron 5 mg. por cc., lo que indica que el primero ejerce un antagonismo un tanto menor hacia la acción presora de la epinefrina. (12)

Posteriormente fueron estudiados los efectos sistémicos de Prilocaína en el gato. La inyección intravenosa rápida de 10 mg. de Prilocaína produjo una caída transitoria de la presión sanguínea sistémica y generalmente una ligera depresión respiratoria, de duración corta. Se observaron efectos similares, pero más pronunciados con Lidocaína en cantidades iguales. Cuando se inyectaron rápidamente por vía intravenosa de 20 mg. de los anestésicos locales, algunas veces fue observada una elevación secundaria de la presión sanguínea. Esta fue más evidente con Lidocaína que con Prilocaína y parece que es el resultado, al menos en parte, de cambios en la resistencia periférica. Los cambios respiratorios pronunciados y la apnea prolongada sugieren que la depresión respiratoria puede ser un factor del aumento secundario de la presión sanguínea y de la resistencia periférica.

Cuando la hipoxia fue prevenida por medio de respiración artificial, la misma dosis de Prilocaína y de Lidocaína ocasionaron predominantemente una caída de la presión sanguínea y de la resistencia periférica, lo cual da apoyo evidente a esta suposición. Se obtuvo como conclu

sión de estos estudios que la acción depresora de la Prilocaina sobre la presión sanguínea es aproximadamente la mitad de la de Lidocaina y que la Prilocaina tiene aproximadamente la mitad del efecto vasodilatador de la Lidocaina.

Concentración en el fluido espinal:

Se determinaron las concentraciones en el fluido espinal, de Prilocaina y de Lidocaina, antes y durante la anestesia peritoneal y la anestesia espinal, en un intento posterior para señalar la dinámica de la absorción y la distribución de las dos drogas. (11) Después de la administración peridural, la concentración máxima con uno y otro agente ocurrió entre 30 y 45 minutos. La concentración de Lidocaina sin epinefrina alcanzó un nivel mucho más alto que la Prilocaina. Cuando se administró Lidocaina con epinefrina la concentración de este agente en el fluido espinal fue reducida grandemente durante las dos primeras horas, lo cual indica que la epinefrina puede impedir la difusión de los anestésicos locales a través de la duramadre.

Estos resultados recalcaron las diferencias entre la absorción y la distribución de estas dos drogas. A dosis equivalentes, penetra menos prilocaina al fluido espinal y es menos absorbida por el sistema vascular. Lo más probable es que este mecanismo es el que permite que la droga se

localice en el sitio de la inyección y quede así más disponible para su penetración en los nervios. Esto a su vez, puede tener que ver con la duración más prolongada de la acción anestésica que se obtiene con Prilocaína si se compara con Lidocaína. Los autores han llegado a la conclusión de que no hay relación entre los niveles seguramente segmentados de analgesia y la concentración de los anestésicos locales en el fluido espinal durante la anestesia peridural o espinal, puesto que pueden encontrarse concentraciones muy bajas a pesar de que existe anestesia quirúrgica excelente. Es más probable que las propiedades individuales de los agentes, particularmente su afinidad con el tejido nervioso y su capacidad de penetración, tengan que ver con la intensidad de analgesia que se produce. La incidencia y la importancia clínica de la metahemoglobiemia: El amplio margen de seguridad demostrado por la prilocaína respecto a la toxicidad en el sistema nervioso central, ha hecho posible que se administre con seguridad en dosis mayores que las de otros agentes anestésicos locales empleados comunmente. Al estar investigando los límites de tolerancia clínica de este nuevo agente, un grupo de investigadores observaron que con dosis de 900 mg. y más ocurría una cianosis ligera pero temporal, debida a la metahemoglobinemia. (14) (15).

A partir de entonces se han realizado estudios en más de 400 —

pacientes para determinar el índice y el grado de formación de metahemoglobina posterior a la administración de Prilocaina en dosis únicas entre 400 y 1,600 mg. y su importancia clínica. (6) (16). En general se ha encontrado que el nivel máximo de metahemoglobina se alcanza entre los 90 y 180 minutos después de la inyección. De ahí en adelante se observa una disminución espontánea en la metahemoglobina a todos los niveles de dosificación, recobrándose el nivel de control o la tendencia al mismo dentro de las tres a las seis horas siguientes. Cuando se administra Prilocaina a la dosificación recomendada de 600 mg. o menos, lo cual es suficiente para producir anestesia excelente en cualquier intervención regional, la cantidad de metahemoglobina que se forma es clínicamente insignificante. Además aún, esta no se acompaña de síntomas clínicos, como hipoxia, taquicardia o hipertensión.

En un estudio representativo, la relación entre la administración de Prilocaina y la formación de metahemoglobina fue estudiada en 61 pacientes. (6) El agente fue administrado principalmente por las vías peridural y caudal en inyecciones únicas de 400 mg. a 9 sujetos, 600 mg. a 25 sujetos y 900 mg. a 27 sujetos. Se tomaron muestras de sangre antes de la inyección y a intervalos de treinta minutos de la misma, durante tres horas.

A una dosis de 400 mg de Prilocaina, no fue observada una pro
ducción importante de metahemoglobina. A partir de una do
sis de 600 mg. el valor máximo de metahemoglobina alcanzó un pro-
medio de 0.57 más o menos 0.36 Gm. por ciento o 4 por ciento de he-
moglobina total. A una dosis de 900 mg. de Prilocaina el valor corres-
pondiente alcanzó un promedio de 0.98 Gm. por ciento o menos de 8 --
por ciento de hemoglobina total. Es evidente que la cantidad de meta-
hemoglobina que se forma está relacionada con la dosificación de Prilo-
caína que se administra.

Además ha sido demostrada por un grupo de investigadores la -
capacidad del azul de metileno para hacer reversible rápidamente la for
mación de metahemoglobina (14), (6), (16). Los valores de metahemo-
globina obtenidos en un grupo de cinco pacientes, dos horas después de
la administración de Prilocaina y a intervalos de diez minutos después de
la administración de 0.5 mg. por Kg. de peso de azul de metileno, tu-
vieron una reducción inmediata en todos los pacientes.

En resumen, a una escala normalmente efectiva de dosificación
se ha encontrado que la metahemoglobinemia ocasionada por la adminis-
tración de Prilocaina no es de importancia clínica. A dosis más altas la
metahemoglobina se forma en relación con la dosis total de Prilocaina.

A excepción de la aparición de cianosis, no se ha observado hipoxia ni otros síntomas clínicos adversos.

Por otra parte, después de alcanzar un nivel máximo en dos - horas aproximadamente, la metahemoglobina es reversible espontáneamente, - regresando a los niveles normales o hacia ellos en cinco horas. Se ha mostrado que el azul de metileno es altamente eficaz en hacer reversible la formación de metahemoglobina. A la luz de estos hallazgos, diversos investigadores han lle- gado a la conclusión de que la producción de metahemoglobina no debe limi- tar la utilización clínica de la droga.

Indicaciones:

El Clorhidrato de Prilocaina en solución hiperbárica al 5% está indicado en las intervenciones quirúrgicas abdominales, ginecológicas, obstétricas, urológicas, del recto, ano y de miembros inferiores, en que sea de elección la anestesia raquídea para efectuarlas.

Contra-indicaciones:

En general son las mismas que para la anestesia raquídea en sí:

En pacientes con infecciones en o cerca del sitio de la inyección, con shock severo, bloqueo cardíaco, y estados severos de hipoxia, anemia o deshidratación.

En forma especial se encuentra contraindicada en pacientes -- que han mostrado ser hipersensibles a los anestésicos locales del tipo amida. Además, la Prilocaina no debe ser empleada en pacientes con -- metahemoglobinemia congénita idiopática.

Se reconocen también como contraindicaciones relativas, mar cada hipotensión, enfermedad del miocardio, arritmias, descompensa-- ción cardíaca, hipertensión severa, enfermedades neurológicas actuales o recientes, enfermedades de la región subaracnoidea, estados patológi-- cos en la columna vertebral, septicemia, dolor de espalda persistente o cefalea en el pre-operatorio, pacientes demasiado jóvenes o psicológi-- camente mal adaptados y faltos de colaboración.

MATERIAL, METODOS Y RESULTADOS.

El registro de la observación de las anestias, se efectuó en base al siguiente formato:

Nombre del Paciente: C.H.P. Historia Clínica: 03061-70. Edad: 53-- años . Sexo: Femenino. Diagnóstico: Várices en miembro inferior de recho. Operación efectuada: Safenectomía interna derecha. Medicación pre-operatoria: Demerol 100 mg. Atropina 0.5 mg. Inicio de la anestesia: 7 horas 40 minutos. Finalizó acto quirúrgico: 9 horas 30 minutos. Cantidad de anestésico empleada: 100mg. Tiempo que tardó el anestésico en iniciar su efecto: 3 minutos. Control de signos vitales antes de la anestesia y en el transcurso de la misma:

	<u>PRESION ARTERIAL:</u>	<u>PULSO:</u>	<u>RESPIRACION:</u>
Inicial:	150/90	96X'	22X'
10'	120/80	90X'	22X'
20'	120/80	90X'	20X'
30'	120/80	90X'	20X'
1 hr.	120/80	92X'	20X'
1 hr. 30'	_____	_____	_____
2 hrs.	_____	_____	_____

COMPLICACIONES:

Hipotensión: No Náusea: No Vómitos: No. Otra: No

Observaciones: _____

PACIENTES A TRATAR:

Se administro anestesia raquídea a cincuenta pacientes del Hospital General "San Juan de Dios" de la ciudad de Guatemala, con diversas afecciones quifugicas veinticinco mujeres y veinticinco hombres, cuyas edades oscilaron entre 20 y 91 años.

No hubo selección alguna de los pacientes, se administró el anestésico, dentro de los pacientes a operarse, a quienes el Cirujano y el anestesista decidieron, que era la anestesia raquidea la más indicada para efectuar su intervención.

Entre el grupo estudiado hubo pacientes en malas condiciones generales de salud, desnutridos y anémicos.

MEDICACION PRE-OPERATORIA:

Se administró a todos los pacientes 0.5 mg. de Atropina y Demerol en dosis que oscilaron entre 50 y 100 mg., ambos medicamentos por vía intra muscular, media hora antes de la intervención.

DOSIFICACION Y EMPLEO:

Se utilizaron ampollas de Citanest al 5% pesado, una solución hiperbara, especialmente destinada a la anestesia raquídea.

Cada ampolla de Citanest al 5% pesado contiene:

Clorhidrato de Prilocaina	100 mg.
Glucosa	150 mg.
Agua bidestilada estéril c.s.p.	2 ml.
Hidróxido sódico c.s.p. pH 6.3--6.7	

Esta solución tiene un peso específico de 1.030--1.035.

A todos los pacientes se administraron los 100 mg. de la ampolla.

TECNICA:

Se inyectó el anestésico en el espacio subaracnoideo, con el paciente en decúbito lateral, con la columna vertebral debidamente curvada, entre el espacio intervertebral, entre L₃ y L₄ o entre L₄ y L₅, con agujas para raqui--nestesia con mandril, tipo Pitkin, calibre 20, 21 o 22.

El anestésico se inyectó lentamente en un tiempo que osciló entre 1/4 a 1/2 minuto.

INICIACION Y CURSO DE LA ANESTESIA:

Después de la inyección, el primer signo de instalación de la a--nestesia, fue sensación de hormigueo en las piernas, aunque no fue referido por todos los pacientes, la analgesia se estableció durante los 3 primeros minutos. A los 10 minutos como máximo, se estableció anestesia que fué ~~una~~ satisfactoria en todos los casos. Se tomó el tiempo desde el inicio - de la anestesia, hasta el final de la intervención, el mayor tiempo fué de 2 horas 10 minutos. Todo este tiempo la anestesia fue suficiente, no habien--dose necesitado complementarla con anestésicos de otro tipo.

En cinco casos aún después de la intervención, se siguió observando a los pacientes, habiendo principiado a desaparecer los efectos 2 horas 35 minutos después de la inyección y desaparecieron completamente, manifestándose dolor en el área operatoria 3 horas 25 minutos después de haberse iniciado la anestesia.

COMPLICACIONES:

Hipotensión: Solo en un caso se observó hipotensión severa, en que la P/A descendió por debajo de 50mm de Hg, lográndose su normalización con la administración de 30 mg. de Mefentermina (Wymine), por vía intravenosa.

En 6 casos se presentó hipotensión moderada, en los cuales la P/A no bajó de 50 mm. de Hg y su restablecimiento se efectuó al administrar también Mefentermina, en dosis de 15 a 30 mg. por vía I. V.

En el resto de los casos no se presentó hipotensión o fue muy leve, por lo que no ameritó tratamiento.

La frecuencia cardíaca y la respiración no manifestaron variaciones de significación clínica.

Náusea: Dos pacientes presentaron náusea durante la anestesia, la cual cedió espontáneamente.

Excitación: La presentaron dos pacientes a quienes se administró Dehidrobenzperidol, en dosis de 5 a 7 mg I. V. habiéndose logrado tranquilizar--

los .

Cianosis: No se observó en ninguno de los casos.

Cefalea: No se presentó durante la anestesia, ni fue reportada en el post-operatorio en ninguno de los pacientes.

INTERVENCIONES EFECTUADAS:

Uretrotomía interna y dilataciones	2
Prostatectomía Supra púbica	7
Amputación 5 dedos pié izquierdo	1
Amputación 1/3 medio fémur izquierdo	1
Hernioplastia inguinal	8
Cistolitotomía	1
Plastia rodilla izquierda	1
Cistoscopia y electroforesis de Neo vesical	1
Postectomía	2
Aortograma translumbar	1
Orquidectomía	1
Anastomosis safeno cavernosa	1
Cistoscopia	1
Safenectomía	6
Histerectomía vaginal	5
Legrado y resección de pólipo endocervical	1
Corrección de recto cistocoele	5
Conización del cuello uterino	1
Ligadura de venas comunicantes ambas piernas	1
Patellectomía	2
Histerectomía Abdominal	1
TOTAL:	50

CONCLUSIONES:

Los resultados del uso del Clorhidrato de Prilocafina al 5% pesado, hemos podido apreciar que fueron satisfactorios en un 100%, en el presente trabajo, -- constituyendo un buen anestésico que puede utilizarse con seguridad y confianza, cuando esté indicada la anestesia raquídea, aún cuando las condiciones generales del paciente no sean buenas, como ocurre frecuentemente en nuestro medio, o cuando el cirujano piensa que puede necesitar más tiempo del corrientemente empleado para efectuar una intervención, ya que su período de latencia corto, la prolongada duración de su efecto, su buena profundidad anestésica, su adecuada difusión, la ausencia de síntomas clínicos de toxicidad, el no haberse observado incidencia de fenómenos alérgicos o anafilácticos, lo hace -- ser un magnífico anestésico para lograr el mayor porcentaje de éxito en la raquídanestesia.

La hipotensión que se observó en un número reducido de pacientes fue el único efecto no deseable de importancia que se produjo, siendo fácil de contrarrestar por medio de vasoconstrictores, debiéndose dicha hipotensión, a un bloqueo simpático, el cual es de esperarse en anestesia raquídea.

Por todo lo anteriormente expuesto, creemos que éste producto merece -- la confianza tanto del médico anestesista, como del cirujano, para ser utilizado en beneficio de los pacientes.

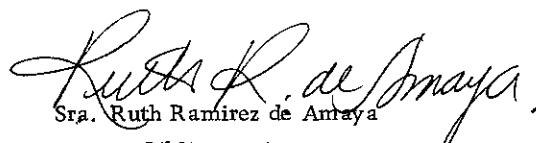
BIBLIOGRAFIA.

1. - Astrom, A. : Some pharmacological properties determining action - and toxicity of local anaesthetics, Proc Roy Soc. Med 58:415 Jun. 1965.
2. - Astrom, A. : Factors affecting the action of Citanes in vivo. Acta -- Anaesth Scand Suppl 16:23, 1965.
3. - Astrom, A. , and Persson, N. H. : Some Pharmacological properties of o-methyl-propilaminopropionanilides, a new local anaesthetic, Brit J. Pharmacol 16:32, 1961.
4. - Astrom, A. , Persson, N. H. , and Ortengren, B. : The effect of adrenaline on the toxicities and absorptions of L 67 (Citanest) and -- some other local anaesthetics studied in mice and rabbits. Acta Pharmacol (Kbh), 21:161, 1964.
5. - Braid, D.P. , and Scott, D.B. : The sistemic absorption of local analgesic drugs, Brint J. Anaesth 37:934 Jun 1965.
6. - Crawford, O. B. , Hollis, R. B. , and Covine, B. G. : Clinical tolerance and effectiveness of Propitocaïne, a new local anesthetic -- agent, J. New Drugs 5:162 May-Jun 1965.
7. - Engleson, S. , Eriksson, E. , Wahiuvist, S. , and Ortengren, B. : Differences in tolerance to intraveous Xilocaine and Citanest (L 67) a new local anaesthetic. A double blind study on man, Firts -- European Congress of Anaesthesiology, Vienna, Sep. 3-9 1962, Proceedings, Vol. 2, pp 206-1 to 206-4.
8. - Engleson, S. , Eriksson, E. , Wahiqvist, S. , and Ortengren, B. ; Differences in tolerance between intravenously administered Xilocaine and Citanest (L 67). A double blind study on man. Report to the National Medical Meeting, Sweden, 1962.
9. - Eriksson, E. : L. 67, experimental evaluation of a new local anaesthetic in man, Acta Anaesth Scand 5: 191, 1961.

Bibliografía...

- 10- Frey, R., Hugin, W. Mayrhofer, O. : Tratado de Anestesiología, Barcelona, Salvat Eds., 1961. 688 p.
- 11- Geddes, I. C. Studies of the metabolism of Citanest C14, Acta Anaesth --- Scand Suppl 16:37, 1965.
- 12- Lund, P. C., and Cwic, J. C. : Citanest, a clinical and laboratory study. Part 1, Anesth Analg (Cleve) 44:623 Sep-Oct. 1965.
- 13- Logfren, N. and Tegner, C. : Studies on local anesthetics XX. Sinthesis - of some a-monalkilamino-2-methylpropionalides. A new useful - local anesthetic, Acta Scand 14: 486, 1960.
- 14- Scott, D. B., Owen, J. A., and Richmond, J. : Methaemoglobinemia due to Prilocaine, Lance 2:728, Oct. 3 1864.
- 15- Sadove, M. S., Rosenberg, R., Heller, F. N., Stortz, M. J., and Albrecht, R. F. : Citanest, a new local anesthetic agent, Anesth Analg (Cleve) 43:527 Spt-Oct. 1964.
- 16- Sadove, M. S., Jobgen, E. A., Heller, F. N. and Rosemberg, R. : Methaemoglobinemia an effect of a new local anesthetic (L67) Prilocaine, Acta Anaesth Scand Suppl 16:175, 1965.
- 17- Wiedling, S. : Studies on a-n-propylamino-2-methylpropionanilide. A -- new local anesthetic, Acta Pharmacol (Kbh) 17:233, 1960.

Vo. Bo.


Sra. Ruth Ramirez de Araya
Bibliotecaria.

BR. MARIO ALFREDO MEDINA SOLORZANO

DR. SERGIO NERY RODRIGUEZ
Asesor.

DR.

DR. JOSE QUIÑONEZ AMADO
Director de Fase III.

DR. CARLOS ALBERTO BERNHARD
Secretario.

Vo. Bo.

DR CESAR AUGUSTO VARGAS M.
Decano.