

ANESTÉSICOS LOCALES. PROPIEDADES Y APLICACIONES EN LA MEDICINA

Damaris Hodelín Fuentes¹, Orlando Téllez Almenares²

¹Estudiante de 5to año de Medicina. Alumna ayudante de Oftalmología. Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba, Facultad # 1. Cuba.

²Estudiante de 5to año de Medicina. Alumno ayudante de Cirugía General. Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba, Facultad # 1. Cuba.

damaris.hodelin@sierra.scu.sld.cu

RESUMEN

Introducción: Los anestésicos locales son fármacos que, aplicados en concentración suficiente en su lugar de acción, impiden la conducción de impulsos nerviosos al músculo de forma transitoria y predecible, originando la pérdida de sensibilidad en una zona del cuerpo. Han sido sintetizados y descritos durante décadas, constituyendo importantes logros de la ciencia.

Objetivo: Profundizar en el estudio de los anestésicos locales, sus propiedades y aplicaciones en diversas áreas de la medicina.

Material y Método: Se realizó una revisión bibliográfica donde fueron consultadas más de 10 fuentes. Se revisó minuciosamente la literatura impresa disponible en bibliotecas y la literatura digital disponible en Infomed. Toda la información obtenida entre enero y mayo de 2014 fue procesada en una computadora *Pentium IV* y representada en *Microsoft Word* a partir de la utilización de las herramientas del Office 2007.

Desarrollo: de los anestésicos locales se abordan en el trabajo sus propiedades, clasificación, farmacocinética, aplicaciones en las ramas de la medicina, efectos adversos, entre otros aspectos de interés que contribuyen a su comprensión para una mejor utilización de los mismos.

Conclusiones: los anestésicos locales han permitido un paso de avance en la medicina para el control del dolor y la realización de procedimientos quirúrgicos; existen diversos tipos, así como varias formas de aplicación de la anestesia local, cada una de ellas con sus beneficios en áreas específicas de la salud. Profundizar en el estudio de los anestésicos locales es de vital importancia para la formación del médico general integral.

Palabras clave: anestésicos locales, anestesia

INTRODUCCIÓN

Dolor y farmacología son dos conceptos que han estado vinculados desde que el hombre es hombre. Puesto que el dolor es compañero inseparable del ser humano, desde el inicio mismo de la vida, la búsqueda de remedios para remitir su intensidad ha estado presente en cada una de las civilizaciones que han poblado nuestro planeta. Los valores y significados que se han dado al dolor a lo largo del tiempo han estado sujetos a una gran variabilidad, por ello, no es de extrañar que su concepto, su interpretación, la forma de afrontarlo, su clasificación y también su tratamiento hayan presentado muy distintos matices, variando desde el componente mágico y sobrenatural hasta el médico-científico.

Dentro de los métodos utilizados para afrontar el dolor, o evitarlo ante determinado proceder, se destaca la anestesia. La capacidad de producir anestesia, es decir, la pérdida de la sensación en zonas específicas del cuerpo, ha constituido tema de estudio desde hace más de 300 años a.C. que es cuando comienza entonces la historia de estos maravillosos fármacos, así como su evolución hasta la actualidad¹.

La anestesia es una sustancia que interfiere en la percepción de las sensaciones. Se divide en: anestésicos generales (que bloquean todo tipo de sensaciones con pérdida de la conciencia) y anestésicos locales (que actúan solamente en el sitio de administración)¹. A estos últimos estaremos refiriéndonos en el presente trabajo, puesto que son fármacos universalmente utilizados por un gran número de médicos (cirujanos, dentistas, dermatólogos, internistas, etc.) cuya utilidad tiene un valor incalculable.

Desde el punto de vista histórico se conoce que durante muchos siglos los habitantes de las tierras altas del Perú y Bolivia masticaban o succionaban las hojas de un arbusto indígena que crece en los Andes, de 1000 a 3000 metros sobre el nivel del mar, llamado *Erythroxylum coca*. Casi 9 kilogramos de esas hojas son consumidas anualmente por unos 2 millones de habitantes de esas tierras, debido a sus propiedades para disminuir la fatiga y el apetito, lo que ha representado un papel importante en la vida social y política de esas personas, por la sensación de bienestar que les produce su consumo².

Además de los efectos de la hoja antes mencionados, se obtenía como resultado secundario, adormecimiento de la mucosa oral, la cual quedaba totalmente insensible². A partir de la segunda mitad del siglo XIX comenzaron a sucederse una serie de acontecimientos que fueron marcando el desarrollo histórico de los anestésicos locales, los cuales son referidos por la Dra. Bárbara

Cabezas en el Manual de anestesia para estudiantes²: en 1860 Niemann aísla por primera vez el principio activo de la cocaína y hace notar sus efectos analgésicos; en 1880 Von Anrep observó que al ser infiltrado por vía subcutánea hacía la piel insensible al pinchazo de un alfiler; en 1884 Freud realizó un estudio general de los efectos fisiológicos de la cocaína; también en 1884, Koller utilizó cocaína al 4 % como anestesia tópica en cirugía oftalmológica³ se logró de manera inmediata la aceptación de la droga. Comenzó entonces la búsqueda de nuevas sustancias debido a la toxicidad de la cocaína; otros autores⁴ también han escrito al respecto: aparecieron compuestos sintéticos como la procaína, introducida por Einhorn en 1905; así sucesivamente hasta que en la década de 1940 se introdujo la lidocaína, en 1943 sintetizada por Lofgren y Lundquist. Otras fuentes¹ refieren además que en 1846 se dio a conocer la anestesia en Cuba y que en 1945⁴, en La Habana, el doctor Pío Manuel Martínez Curbelo realizó por primera vez un bloqueo peridural continuo. En las décadas sucesivas continuaron introduciéndose nuevos fármacos como anestésicos locales y en la actualidad se conoce un número elevado de estos compuestos.

Después de realizado este bosquejo histórico, consideramos prudente adentrarnos en el desarrollo de la presente revisión bibliográfica, con una visión más abarcadora del continuo esfuerzo realizado durante décadas por varios científicos, para llevar el alivio del dolor a los pacientes, sobre todo de forma regional o localizada, no interfiriendo así con el nivel de conciencia del individuo. Sin lugar a dudas, valiosos han sido los aportes en este campo de los anestésicos locales, y constituye una premisa para la formación de todo médico conocer sus propiedades, clasificación, aplicación, así como efectos adversos y cómo contrarrestarlos.

OBJETIVO

- Profundizar en el estudio de los anestésicos locales, sus propiedades y aplicaciones en diversas áreas de la medicina.

MATERIAL Y MÉTODO

Se realizó una revisión bibliográfica teniendo en cuenta aspectos básicos de los anestésicos locales. Se revisó minuciosamente la literatura impresa disponible en las bibliotecas de la Facultad #1 de Medicina de Santiago de Cuba y del Hospital Provincial "Saturnino Lora". Además, se tuvo en cuenta la literatura digital disponible en Infomed y sus principales enlaces de donde se seleccionaron los artículos citados. Toda la información obtenida entre enero y mayo de 2014 fue

procesada en una computadora *Pentium IV* y representada en *Microsoft Word* a partir de la utilización de las herramientas del Office 2007.

DESARROLLO

Para que un anestésico local sea considerado como bueno, según algunos autores², debe reunir un conjunto de condiciones o propiedades que permitan su uso sin un alto riesgo para el paciente, dichas propiedades se citan a continuación:

- Su acción sobre el tejido nervioso debe ser selectiva y a concentraciones que no afecten el tejido circunvecino.
- No debe irritar el tejido al que se aplica ni causar daños permanentes a la estructura nerviosa.
- El inicio de su acción debe ser rápido y su duración lo suficientemente prolongada para permitir la realización del acto quirúrgico, pero debe ser reversible.
- Su administración tópica o inyectable sobre las mucosas debe ser efectiva.
- Se debe absorber poco a partir del sitio de la administración, para disminuir la toxicidad sistémica e incrementar su acción a nivel local.
- Su toxicidad sistémica debe ser baja.
- Deben ser compatibles con los líquidos intersticiales y fármacos vasoconstrictores.

Clasificación de los Anestésicos Locales:²

Estos fármacos se han clasificado atendiendo a diferentes criterios tales como su potencia y duración de acción, y su composición química.

De acuerdo a su composición química

1-Ésteres amídicos

a) Derivados del ácido benzoico

- Cocaína
- Piperocaína

b) Derivados el ácido para-aminobenzoico (PABA)

- Tetracaína
- Procaína
- Cloroprocaína

- Benzocaína

2- Amidas amídicas

- Lidocaína
- Mepivacaína
- Etidocaína
- Prilocaína
- Ropivacaína
- Bupivacaína

Según su potencia y duración de acción

a) Escasa potencia y efecto de corta duración

- Procaína
- Cloroprocaína

b) Potencia intermedia y efecto de duración intermedia

- Cocaína
- Lidocaína
- Mepivacaína
- Prilocaína

c) De gran potencia y efecto prolongado

- Etidocaína
- Bupivacaína
- Ropivacaína
- Tetracaína

Química de los Anestésicos Locales:²

Los anestésicos locales son pequeñas moléculas (220-230 A) que estructuralmente se asemejan entre sí, la mayoría contiene centros hidrófilos e hidrófobos (lipofílicos), separados por una cadena alifática intermedia. El grupo hidrófilo es generalmente una amina terciaria o secundaria y el grupo hidrófobo es un grupo aromático (anillo benzénico).

La cadena intermedia le confiere al anestésico local las características particulares en cuanto a su metabolismo.

Según su estructura química estos compuestos son bases débiles (se disocian poco) y poco solubles en agua. Por tal motivo para ser usados se les combina con un ácido fuerte como el ácido clorhídrico (HCl) a fin de obtener una sal que sea hidrosoluble.

Propiedades físico-químicas de los Anestésicos Locales:²

Los anestésicos locales son sustancias que molecularmente se asemejan y su mecanismo de acción es el mismo. Sus diferencias estriban en cuanto a la familia química la que pertenecen cada uno de ellos y dentro de esta ellos pueden distinguirse por su potencia, latencia, duración de la acción, comienzo de regresión de su acción. Estas diferencias se deben básicamente a sus propiedades físico-químicas tales como: liposolubilidad, pKa y el grado de unión a las proteínas.

Liposolubilidad: Para que un anestésico local pueda bloquear la conducción nerviosa, debe ser lo suficientemente hidrosoluble como para difundir en el líquido intersticial que rodea al nervio y bien liposoluble para atravesar la membrana nerviosa. Esta propiedad es directamente proporcional a la potencia del anestésico.

pKa: La latencia o comienzo de acción de un anestésico local depende principalmente de su pKa. Se define como pKa de un fármaco, el pH del cual el 50% del anestésico local permanece sin carga eléctrica, o sea en fase lipofílica o no protonada y el restante 50% con carga eléctrica, en fase hidrofílica, protonada o cationada.

Si se observa solo el 50% lipofílico tiene la capacidad de atravesar la membrana nerviosa. Por lo tanto mientras mayor sea el pKa mayor será la latencia del anestésico local.

Unión a proteínas plasmáticas: La duración de la acción del fármaco depende de su afinidad a las proteínas, pues ellos inducen el bloqueo nervioso al unirse al receptor proteico localizado en los canales de sodio de la membrana nerviosa.

Efectos farmacológicos de los Anestésicos Locales:²

Locales: bloqueo nervioso o efecto directo sobre el músculo liso vascular.

Regional: pérdida de la sensación dolor y temperatura, tacto y de la fuerza muscular en la región bloqueada.

Sistémicas:

Sistema nervioso central: los efectos dependen de las dosis empleadas. A bajas concentraciones se observan síntomas mínimos como adormecimiento de la lengua y tejidos peribucal.

Puede presentarse una fase de estimulación con la aparición de mareos, trastornos visuales y auditivos, inquietud, desasosiego, temblores y contracciones bruscas que pueden llegar a convulsiones clónicas. Sigue una fase de depresión donde hay pérdida de la conciencia, coma, arreflexia y muerte por insuficiencia respiratoria.

Sistema cardiovascular:

Corazón: Provocan disminución de la excitabilidad eléctrica (acción batmotropa negativa), disminución de la fuerza de contracción (acción inotropa negativa), suprime las arritmias cardíacas, retardan la conducción (acción dromotropa negativa), disminuyen la contracción miocárdica global y el gasto cardíaco, etc.

Musculo liso vascular: a bajas dosis hay aumento de la actividad biónica que conlleva a una vasoconstricción; si se incrementa la dosis disminuye la capacidad contractil que se refleja en una vasodilatación.

Medidas preventivas en el uso de los Anestésicos Locales:⁵

- Usar con cuidado en pacientes con shock, hipovolemia, insuficiencia cardíaca severa y todas las formas de bloqueo cardíaco.
- Contraindicados en los pacientes con hipersensibilidad a los anestésicos locales tipo amidas.
- Las benzodiacepinas aumentan el umbral para las convulsiones.
- Niveles tóxicos plasmáticos.

Empleo de Agentes vasoconstrictores:⁵

La adición de un vasoconstrictor a un anestésico permite:

- Disminuir la velocidad de absorción, localizando el anestésico en el sitio deseado y aumentando por consiguiente la duración e intensidad de la anestesia.
- Retrasar el paso del anestésico a la circulación sistémica, lo que reduce la toxicidad general del fármaco.
- Reducir la hemorragia en intervenciones quirúrgicas menores.

Farmacocinética de los anestésicos locales

Se aplican directamente en una región del organismo donde llevarán a cabo sus acciones farmacológicas, por lo que la farmacocinética determina los niveles sanguíneos de la droga y sus posibles reacciones tóxicas. Existen factores que influyen en la actividad de los fármacos y que determinan sus procesos de farmacocinética, como son²:

- Volumen y concentración del anestésico local: Si se aumenta la dosis, se puede adelantar el comienzo del efecto y prolongar la duración del mismo.
- Adición de fármacos vasoactivos: la duración del AL es directamente proporcional al tiempo durante el cual está en contacto con los tejidos nerviosos, que pueden prolongarlos sustancias como la adrenalina, noradrenalina y fenilefrina.
- Lugar de la inyección: mientras más irrigado sea el sitio de inyección se alcanzan niveles plasmáticos más altos, así como con un mayor número de inyecciones. En el tejido adiposo ocurre secuestro del fármaco y disminuyen los niveles plasmáticos.
- Bicarbonatación y carbonatación de los anestésicos locales: esto aumenta el pH, lo que aumenta la concentración de la forma no ionizada del AL, que tiene importancia para la difusión a través de la membrana nerviosa.
- Combinaciones de anestésicos locales: se han empleado para acelerar el comienzo del efecto y para mejorar la calidad del bloqueo.
- Temperatura: se ha comprobado que al calentar el AL a una temperatura de 37,7°C, se acelera el comienzo del efecto de la anestesia epidural.
- Absorción: al absorberse, su toxicidad depende de las concentraciones plasmáticas alcanzadas. En ella influyen el lugar de inyección, dosis, uso de vasoconstrictor, características de la droga, etc.
- Distribución: después de la absorción se distribuyen hacia diferentes tejidos.
- Metabolismo: se metabolizan en los tejidos, sobre todo en aquellos donde luego se producirá su excreción.
- Excreción: básicamente renal para los.

Diversas aplicaciones de los anestésicos locales

Para su aplicación puede dividirse en anestesia tópica o de superficie, anestesia por infiltración, por bloqueo regional, por bloqueo nervioso, anestesia regional intravenosa y anestesia neuroaxial².

Anestesia tópica. Es utilizada fundamentalmente en vías aéreas superiores, cavidades nasales, oído externo, aparato genitourinario, saco conjuntival, etc. Los más usados son la tetracaína y la lidocaína². Con respecto al amplio uso de esta modalidad de anestesia local, encontramos importantes conclusiones realizadas por oftalmólogos con respecto al uso de AL. Los mismos

plantean que todas las técnicas anestésicas son altamente efectivas, pero en la Oftalmología se prefiere, siempre que sea posible, la utilización de la local con la cooperación del paciente, debido a las ventajas que posee en comparación con las demás, en especial, en la cirugía de cataratas⁶. Por otra parte, hasta hace prácticamente una década, la anestesia local se utilizaba exclusivamente para pequeñas intervenciones quirúrgicas sobre córnea o conjuntiva, como la extirpación de un pterigium, la extracción de cuerpos extraños situados sobre la superficie corneconjuntival, y para posibilitar ciertas maniobras exploratorias. Sin embargo, en los últimos años, cada vez más oftalmólogos operan las cataratas utilizando solamente anestesia tópica⁷.

Anestesia por infiltración. Se inyecta directamente en el tejido. Puede extenderse a estructuras más profundas que incluyen órganos intraabdominales². En este caso podemos citar como ejemplo la eficacia que puede tener la anestesia local para salvar una vida, evidenciado en la presentación de un caso por parte de un grupo de médicos del Hospital Clínico-Quirúrgico Manuel Fajardo, de La Habana. Ellos plantean que: es indiscutible la eficacia de la cirugía de vías biliares con el aumento que brinda la videocirugía, pero en situaciones como la presentada donde el grado de desnutrición era grave con un mal estado físico, la colecistectomía con anestesia local se presentaba como el procedimiento ideal, pues es un método seguro y con poco tiempo quirúrgico, con lo cual se eliminan las posibles complicaciones del estrés anestésico y se ofrece al enfermo la solución de su problema⁸.

Anestesia por bloqueo nervioso. La inyección en o alrededor de los nervios periféricos individuales o los plexos nerviosos, produce áreas de anestesia aún más grandes con una cantidad de drogas más pequeña que las técnicas anteriores. El bloqueo del plexo nervioso braquial es la técnica más frecuente de bloqueo nervioso mayor².

Anestesia regional intravenosa. Administración E.V en un miembro al que se le ha aplicado un torniquete. Con frecuencia se usa la lidocaína. La anestesia se produce en 2 ó 3 minutos. Se utiliza en cirugía del codo, rodilla y otras zonas de miembros inferiores y superiores. No utilizar cuando existan fracturas².

Anestesia neuroaxial. Se produce por inyectar un AL en el espacio subaracnoideo (anestesia espinal) y en el espacio epidural (anestesia epidural)². Con respecto a esta variante algunos autores describen su uso en pacientes cesaréadas y plantean que⁹: la anestesia peridural no solo proporciona satisfacción a este tipo de paciente, sino aumento de su seguridad, al reducir la posibilidad de una broncoaspiración, peligro siempre latente, especialmente en cualquier embarazada con anestesia general, por lo que lejos de estar contraindicada, es considerada actualmente como uno de los métodos de elección para la cesárea y pese a alguna opinión negativa y a sus potenciales complicaciones, la anestesia peridural tiene hoy en día un lugar importante en la anestesia clínica. Por otra parte, en relación con esta área de aplicación de la

anestesia local, encontramos en otro artículo publicado¹⁰: se concluye que el clorhidrato de tramadol añadido a los anestésicos locales administrados por vía epidural, producen una adecuada analgesia postoperatoria, luego de la operación cesárea.

Se ha descrito también en otras literaturas la anestesia por refrigeración o congelación, que es cuando se aplica una solución refrigerante, por ejemplo, spray de cloruro de etilo sobre una región determinada¹¹. Otra importante aplicación de los AL es en el área de la cardiología, donde se utiliza como antiarrítmico la lidocaína¹².

Toxicidad sistémica e interacción con otras drogas

Factores que influyen en la toxicidad de las drogas anestésicas²:

- Cantidad de solución anestésica administrada.
- Concentración de la droga.
- Presencia o ausencia de adrenalina.
- Velocidad de absorción de la droga.
- Velocidad de destrucción de la droga.
- Hipersensibilidad del paciente.
- Edad.
- Estado físico.
- Enfermedades previas.
- Peso del paciente.

Clasificación de los efectos adversos de los AL²:

- Leve: ligera confusión mental con incoherencia la hablar, mareos.
- Moderada: lo anterior más hipotensión arterial, bradicardia, movimientos musculares y oculares extraños y leve depresión respiratoria.
- Severa: presentan convulsiones de gran mal o inconsciencia, shock y paro cardiorrespiratorio.

Los AL pueden interactuar con fármacos como bloqueadores neuromusculares; depresores del sistema nervioso central como benzodiacepinas y barbitúricos, que pueden aumentar el umbral convulsivante; depresores cardiovasculares y depresores del sistema nervioso autónomo. La procaína no debe asociarse a digitálicos porque produce toxicidad cardíaca. La cocaína no debe asociarse con sustancias vasoconstrictoras porque potencia la acción de esta última. Los de tipo éster no deben unirse a los anticolinesterásicos porque estas sustancias inhiben el metabolismo de los AL, pudiendo acumularse y provocar reacciones².

Tratamiento de las complicaciones²

Tratamiento preventivo:

- Correcta anamnesis.
- Monitorización de parámetros vitales.
- Aspirar antes de inyectar el anestésico local.
- Utilizar dosis y concentraciones adecuadas.
- Uso de drogas vasoconstrictoras en lugares muy vascularizados.
- Contar con elementos para ventilación a presión positiva intermitente con oxígeno.
- Tener a disposición equipo de aspiración y catéteres, jeringuillas, agujas, líquidos para infusión y medicamentos que puedan ser necesarios en caso de complicaciones (atropina, efedrina, diazepam, etc.).
- Ante cualquier manifestación de toxicidad, suspender de inmediato la administración del fármaco.

Tratamiento medicamentoso:

- Garantizar vía aérea permeable.
- Oxigenación y ventilación adecuadas.
- Abordaje venoso.
- Hidratación adecuada con soluciones expansoras de volumen.
- Uso de fármacos sedantes, anticonvulsivantes y relajantes musculares.
- Apoyo hemodinámico con fármacos vasopresores (atropina, efedrina).
- Si hay reacciones anafilácticas, uso de antihistamínicos, esteroides, adrenalina.

CONCLUSIONES

Los anestésicos locales son fármacos cuyas propiedades han permitido un paso de avance en la medicina para el control del dolor y la realización de diversos procedimientos quirúrgicos. Existen diversos tipos de anestésicos locales, así como varias formas de aplicación de la anestesia local, cada una de ellas con sus beneficios en áreas específicas de la salud. Conocer a profundidad el mecanismo de acción de estas sustancias, así como su farmacocinética, interacción con otras drogas, reacciones adversas, aplicaciones, entre otros aspectos, es de vital importancia para la formación del médico general integral.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

-
- ¹ Pérez N, Navarro Y, Cantillo D. Anestésicos Locales. Generalidades. [en línea] Rev Inf Cient Gtmo 2009; 61(1): citado [19 mar 2014]. Disponible en: http://www.gtm.sld.cu/ric/textos/vol_61_no.1/anest_locales_gen.pdf
- ² Cabezas B. Anestésicos locales. En: Dávila, Evangelina; et al. Anestesia. Manual para estudiantes. La Habana: Editorial Ciencias Médicas, 2007. pp 86-119.
- ³ Abela A, García E, Cordero I. ¿Mejora la calidad del bloqueo anestésico, la adición de fentanil peribulbar en la cirugía de cataratas? [en línea] Rev cubana anest y rean 2008; 7(3). Citado [19 mar 2014]. Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/scar/vol7_3_08/scar04308.htm
- ⁴ Parets N. Hechos que contribuyeron al desarrollo de los anestésicos locales y de la anestesia regional. En: Parets Correa, Néstor J. Anestesia local y técnicas de bloqueo en la práctica estomatológica. La Habana: Editorial Ciencias Médicas, 2013. pp 1-6. Citado [18 mar 2014]. Disponible en: <http://articulos.sld.cu/ecimed/?p=1736>
- ⁵ Parets N. Metabolismo de los anestésicos locales. En: Parets Correa, Néstor J. Anestesia local y técnicas de bloqueo en la práctica estomatológica. La Habana: Editorial Ciencias Médicas, 2013. pp 22-25. Citado [18 mar 2014]. Disponible en: <http://articulos.sld.cu/ecimed/?p=1736>
- ⁶ García E. Algunos aspectos básicos de la anestesia convencional en oftalmología. [en línea] Rev haban cienc méd 2010; 9(3). Citado [19 mar 2014]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1729-519X2010000300010&lng=es&nrm=iso&tlng=es
- ⁷ Cernea D, Mocanu C. Local anesthesia in ophthalmology. Oftalmologia. 53(3):3-14; 2009.
- ⁸ Del Campo R, Mederos O, Da Costa JM, Castillo MA. Colecistectomía con anestesia local como recurso en el paciente anciano. [en línea] Rev Cubana Cir ene.-mar. 2011; 50(1). Citado [18 mar 2014]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-74932011000100008&lng=es&nrm=iso&tlng=es
- ⁹ Calvo M, Gilsanz F, Palacio F, Fornet I, Arce N. Estudio observacional de la analgesia epidural para el trabajo de parto. Complicaciones de la técnica en 5895 embarazadas. Rev. Soc. Esp. Dolor 2005; 12:158-68.
- ¹⁰ Vasallo VJ, Fernández Y, Hernández LF, Rivas JR. Analgesia epidural con tramadol en la operación cesárea. [en línea] Rev Cubana de Anest y Rean 2008; 7(3). Citado [19 mar 2014]. Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/scar/vol7_3_08/scar02308.htm
- ¹¹ Ventura MI, Roche A, González G. Anestesia local. En: González Naya G, Montero del Castillo ME. Estomatología General Integral. La Habana: Editorial Ciencias Médicas, 2013.

Citado [19 mar 2014]. Disponible en:
http://www.bvs.sld.cu/libros/estomatologia_general_integral/parte_5/cap_19.pdf

¹² Formulario Nacional de Medicamentos. Anestésicos locales. La Habana: Editorial Ciencias Médicas, 2006. p 16.