

El efecto de la anestesia epidural sobre la madre y el feto *

DR. PAUL, J. POPPERS.**

LA investigación en el campo de los agentes anestésicos locales debería estar dirigida especialmente al desarrollo de drogas con toxicidad reducida. El clorhidrato de prilocaína (Citanest) es un resultado reciente de esa investigación. Estructuralmente es un anestésico local del tipo amida, como lo son la lidocaína, la mepivacaína y la bupivacaína. La prilocaína está relacionada muy cercanamente con la lidocaína. En términos fisiológicos, tiene potencia anestésica y latencia iguales a las de la lidocaína y una acción con duración más prolongada, como lo han demostrado Eriksson y Gordh¹, Aström y Persson². La ventaja principal de la prilocaína es su baja toxicidad, la cual fue investigada por Englesson y Eriksson^{3,4}. Estos averiguaron que se requería casi el doble de prilocaína para producir los mismos efectos tóxicos sobre el sistema cardiovascular y sobre el sistema nervioso central en voluntarios humanos que recibieron ambas drogas intravenosamente. Dos factores diferentes aparecieron como origen de esta toxicidad disminuida. Uno fue la distribución más rápida de prilocaína en los tejidos en relación con lidocaína y la otra su metabolismo rápido.

Estas características hacen aparecer a la prilocaína como una droga segura y satis-

factoria para la anestesia epidural en obstetricia. Sin embargo, uno de sus metabolitos, probablemente la ortotoluidina, o uno de los derivados de ésta, puede oxidar la hemoglobina hacia metahemoglobina. Es de esperarse una elevación gradual en la concentración de metahemoglobina, hasta alcanzar un nivel máximo en el término de 1½ a 3 horas después de la inyección inicial de prilocaína⁵. Como en obstetricia no solamente la paciente sino también el feto puede resultar afectado por la metahemoglobinemia, es comprensible que este efecto secundario ocasiona indecisión entre los anestesiólogos y los obstetras para el empleo de la prilocaína. Antes de examinar más pormenorizadamente hasta qué punto es una desventaja en la práctica clínica la metahemoglobinemia inducida por la prilocaína, es de utilidad hacer un repaso de la causa y de la naturaleza de la formación de la metahemoglobina.

La metahemoglobina es una forma de la hemoglobina en la cual el hierro del complejo heme ha sido oxidado de ferroso bivalente al estado férrico trivalente. La liga del oxígeno al complejo heme es tan fuerte que no se disocia de este pigmento cuando descende la tensión del oxígeno tisular. Por lo tanto, no puede participar en la respiración de los tejidos. Más aún, la presencia

* Conferencia dictada en el Centro Médico Nacional el 2 de abril de 1970.

** Profesor Auxiliar, Departamento de Anestesiología, Colegio de Médicos y Cirujanos de la Universidad de Columbia, Nueva York y del Servicio de Anestesiología del Presbyterian Hospital, Nueva York, N. Y.

de metahemoglobina afecta la curva de disociación del oxígeno de la oxihemoglobina normal, en que cambia la curva hacia la izquierda. Esto limita posteriormente la cantidad de oxígeno que se libera hacia los tejidos.

Bajo circunstancias normales, la metahemoglobina se forma continuamente en los glóbulos rojos y constituye, como promedio, 1.7% o menos de toda la hemoglobina presente. La cianosis se hace evidente cuando la cantidad absoluta de hemoglobina de la sangre excede 1.5 g/100 ml, o sea aproximadamente el 10% de toda la hemoglobina. El contenido de metahemoglobina se mantiene al mínimo por la reducción constante de hemoglobina férrica a hemoglobina ferrosa, la cual se realiza por el cambio de electrones de piridín nucleótido reducido a metahemoglobina. La reducción puede seguir uno u otro entre dos caminos, cada uno de los cuales comprende una o dos reductasas presentes en el eritrocito. La vía principal utiliza la reductasa de la metahemoglobina la cual requiere como donador de electrón el difosfopiridín nucleótido (DPNH) generado por glicólisis anaeróbica. La segunda vía actúa como un sistema de reserva. Comprende una reductasa de la metahemoglobina que es dependiente del trifosfopiridín nucleótido (TPNH), producido por medio del circuito aeróbico del monofosfato de hexosa. Esta vía de reserva requiere además un transportador artificial de electrones para transferir electrones del TPNH a la enzima. El azul de metileno puede ser un sustituto de este transportador de electrones, para tratar la metahemoglobinemia.

La metahemoglobinemia puede prevenirse también por la reductasa del glutatión y por la catalasa, enzimas que destruyen los oxidantes. Diversas sustancias tales como el ácido ascórbico, el glutatión y otros com-

puestos del sulfhidrilo, pueden reducir la hemoglobina oxidada. Estos entran en juego cuando fallan las reductasas de la metahemoglobina.

La metahemoglobinemia raramente se hereda, sino que por lo general se adquiere. Puede producirse por muchos oxidantes directos e indirectos, entre los cuales los más potentes son los derivados de la anilina. Muchos agentes anestésicos locales, tanto ésteres como amidas, tienen un grupo anilina incorporado en sus estructuras. No es de extrañar por lo tanto que se haya informado acerca de la existencia de metahemoglobinemia en animales de laboratorio o en humanos, después de la administración de procaína, benzocaína, lidocaína, mepivacaína, hostacaína y, por supuesto, de prilocaína.

Se ha admitido que muchas drogas inducen la oxidación de hemoglobina solamente después de su conversión a formas intermedias. Con el fin de confirmar si la prilocaína inalterada es la que ocasiona metahemoglobinemia, se ha realizado una experimentación *in vitro*. Se incubaron muestras de sangre humana con prilocaína en una amplia gama de concentraciones. Las concentraciones de metahemoglobina fueron determinadas en serie según el método espectrofotométrico de Evelyn y Malloy. No pudo registrarse un aumento de la concentración de metahemoglobina en alguna de las muestras⁶. Esto hizo evidente, por consiguiente, que uno o más metabolitos de la prilocaína son los causantes de la oxidación de la hemoglobina, más bien que la droga por sí misma. El desdoblamiento rápido de la prilocaína puede, en consecuencia, tener una importancia parcial en que se presente la metahemoglobinemia relativamente pronto.

El diagnóstico clínico de la metahemoglobinemia es sugerido por la presencia de cianosis, la cual no cede con inhalación de oxígeno, con una circulación y una venti-

lación adecuadas. Es característico de este estado un aspecto café achocolatado de la sangre del paciente. El diagnóstico puede confirmarse en el laboratorio con análisis espectrofotométricos.

Por lo general la metahemoglobinemia provoca síntomas ligeros solamente. No se aconseja tratamiento alguno en pacientes sanos, si es que no se ha oxidado más del 20 al 30% del contenido total de hemoglobina⁷. La terapéutica de elección es la administración de azul de metileno al 1%. La dosis recomendada de 1 mg/kg de peso corporal puede ser repetida según se requiera. La dosis máxima total es de 7 mg/kg de peso corporal. Una dosificación que exceda esta cantidad puede ocasionar cianosis persistente, hemólisis y otras manifestaciones tóxicas. Puesto que los recién nacidos tienen una deficiencia pasajera en la reductasa de la metahemoglobina, es posible que sea necesario administrarles una dosis inicial de azul de metileno a razón de 2 mg/kg de peso corporal⁶. La infusión intravenosa rápida de glucosa puede ser una terapéutica coadyuvante de importancia, puesto que el DPNH y el TPNH que se requieren para la actividad de las dos reductasas de la metahemoglobina, ambas son generadas por el desdoblamiento de esta azúcar.

También puede ser beneficiosa la administración de oxígeno por medio de mascarilla, puesto que éste aumenta la cantidad de oxígeno diluido en el plasma. Puede así disminuirse la hipoxia de los tejidos aunque persistirá la cianosis.

Puesto que la respuesta fisiológica a la metahemoglobinemia es un aumento del gasto cardíaco, por lo general se tolera bien este estado en grados que oscilen entre ligero y moderado. Además, no es sabido que la formación de metahemoglobinemia sea perjudicial para el feto. Tampoco se conoce el

margen de reserva placentaria que existe en las pacientes embarazadas en relación con la oxigenación fetal. Estas son las razones por las que hemos investigado los efectos de la prilocaína sobre la madre y el feto, durante el trabajo de parto y el alumbramiento, especialmente en lo que se refiere a la formación de metahemoglobinemia y oxigenación fetal⁸.

La analgesia epidural con prilocaína fue administrada a 43 mujeres en trabajo de parto. Se estudiaron éstas y sus 44 niños. La duración de la analgesia anterior al parto osciló entre 10 minutos y 12½ horas, con un promedio de 120 minutos. Treinta y una pacientes recibieron prilocaína al 1.5% sin epinefrina por la vía caudal o por medio de catéter epidural. En estas pacientes la cantidad total de prilocaína administrada varió entre 300 y 1650 mg, con un promedio de 491 mg. A doce de las madres se les administró una sola inyección caudal de prilocaína con una dosis promedio de 377 mg.

A dos pacientes que recibieron dosis totales de 750 y 1650 mg de prilocaína, se les administró por vía intravenosa azul de metileno (2 mg/kg de peso corporal), 5 y 12 minutos antes del parto, respectivamente. Esto se hizo principalmente para determinar si el azul de metileno puede o no traspasar la placenta en cantidades adecuadas para reducir la metahemoglobinemia fetal. Se tomaron muestras de sangre venosa materna, en jeringas conteniendo heparina, antes de la analgesia y en el momento del alumbramiento. Las muestras de sangre de la arteria y de la vena umbilicales, se recogieron de un segmento del cordón que había sido engrapado doblemente en el momento del nacimiento. En todas las muestras se analizó el contenido de hemoglobina, el contenido de metahemoglobina y la concentración de prilocaína. El estado del niño al nacer fue estimado según el índice Apgar

y el estado ácido-base, determinado por el micrométodo de Astrup.

En todas las pacientes se estableció y se mantuvo analgesia satisfactoria. La iniciación se presentó entre 3 y 4 minutos.

El promedio de concentración de prilocaína en la sangre venosa de la madre en el momento del parto fue 1.1 $\mu\text{g/ml}$; en la sangre de la vena umbilical 1.3 $\mu\text{g/ml}$ y en la sangre arterial umbilical 1.6 $\mu\text{g/ml}$. La prilocaína fue administrada como dosis única en 21 casos, en 9 pacientes a través de catéter epidural después de una dosis inicial de prueba. En este grupo, ocurrieron 12 alumbramientos dentro del término de 10 a 50 minutos después de la inyección; las concentraciones de la droga al tiempo del parto tuvieron un promedio de 1.2 $\mu\text{g/ml}$ en la sangre venosa materna, 1.2 $\mu\text{g/ml}$ en la sangre de la vena umbilical, pero fueron más bajas (1.0 $\mu\text{g/ml}$) en la sangre de la arteria umbilical. En los otros 9 casos de este grupo, el parto tuvo lugar entre los 50 y los 120 minutos que siguieron a la administración de prilocaína. Aquí, los niveles en la sangre de la arteria umbilical fueron más altos que los de la vena umbilical, mientras que los de la sangre venosa de la madre fueron los más bajos. Esto sugiere una acumulación gradual de la prilocaína en el feto.

La concentración media de metahemoglobina en 41 de las 43 mujeres de este estudio fue de 0.2 g/100 ml de sangre venosa al momento del parto. No se descubrió metahemoglobinemia dentro de los 30-40 minutos siguientes a la administración de prilocaína. A partir de entonces fueron demostrables concentraciones aproximadamente iguales en la sangre materna y en la fetal.

Dos de las madres tenían concentraciones de metahemoglobina de 0.6 y 3.0 g/100 ml poco antes del alumbramiento y se les administró inyecciones intravenosas de azul de

metileno. Al ocurrir el parto ya no se descubrió metahemoglobina. También los niños estaban libres de metahemoglobina y no mostraron efectos adversos ocasionados por el azul de metileno.

Cuarenta y dos niños fueron vigorosos al nacer y tuvieron calificación de 7 o más en la escala Apgar, a 1 minuto del nacimiento. Sus valores ácido-base estaban dentro de los límites normales, lo que indicaba que la oxigenación del útero permaneció sin trastornos. Los niños que estaban cianóticos al nacimiento, se volvieron rosados rápidamente al administrárles oxígeno. No se observó cianosis persistente como la que se ha visto en la metahemoglobinemia. Dos niños, nacidos con depresión ligera, tuvieron índice Apgar de 6, a 1 minuto del nacimiento. Ambos reaccionaron al estímulo y a la administración de oxígeno y calificaron 8 a los 2 minutos. No pudo descubrirse metahemoglobina en la sangre de ninguno de los dos niños y los niveles de prilocaína en la sangre del cordón umbilical fueron más bajos del promedio. En consecuencia, no pudo acusarse al anestésico. Sin embargo, en ambos casos había suficientes razones obstétricas para explicar la ligera depresión ocurrida en el momento del nacimiento.

Por lo tanto resultó evidente que la prilocaína no tuvo efectos adversos sobre el feto, a pesar de la frecuencia con la que se presentó metahemoglobinemia. El promedio del contenido de metahemoglobina al nacimiento (0.2 g/100 ml.), representaba menos de 1/60 de la concentración de hemoglobina total tanto en la madre como en el feto. Los niveles 6 a 12 veces más altos no traen por consecuencia un índice Apgar más bajo, ni son causa de trastorno fetal.

El intervalo más corto entre la inyección de prilocaína y el parto fue de 10 minutos (1 paciente); los niños de dos de las madres fueron dados a luz en el término de 15 mi-

nutos. La presencia de prilocaína en la sangre materna y en la fetal, en esos dos casos, confirma la absorción rápida de la prilocaína, administrada epiduralmente, hacia la circulación materna. La existencia de sólo pequeños gradientes de concentración ya sea de la madre hacia el feto o, posteriormente, del feto hacia la madre indica el fácil paso de la droga a través de la placenta. Los resultados permiten llegar a la conclusión de que la prilocaína es un agente anestésico local conveniente para la analgesia epidural durante el trabajo de parto y el alumbramiento y que la metahemoglobinemia resultante no pone en peligro al feto necesariamente.

La pregunta que ahora se suscita es si la prilocaína tiene o no ventajas sobre otras drogas de similar potencia y duración. Ya que el clorhidrato de mepivacaína (Carbocaine) ha sido estudiado similarmente en nuestra institución, es válido comparar estos dos anestésicos locales amidas⁹. En inyecciones únicas, los niveles sanguíneos fetales de prilocaína y mepivacaína, en el momento del nacimiento, fueron de la misma magnitud. Sin embargo, en la administración intermitente en el curso de un período prolongado, los niveles de mepivacaína en la sangre de la arteria umbilical fueron aproximadamente del doble de los de prilocaína (2.8 contra 1.5 µg/ml). Además, las cinco pacientes que recibieron 600 mg o más de mepivacaína en 2½ horas mostraron reacciones tóxicas y sus niños estuvieron deprimidos al nacer. Cinco de las madres a las que se administraron 600 mg o más de prilocaína en el mismo período, no mostraron manifestaciones tóxicas. Sus hijos estaban vigorosos. Esta es probablemente una expresión clínica de la toxicidad relativamente baja de la prilocaína.

Puesto que el feto es más susceptible a la toxicidad de las drogas anestésicas locales

que el adulto promedio, esto puede servir muy bien como un modelo que indique la seguridad de estas drogas en particular. A la vista de los resultados precedentes aparece como ventajoso, tanto para la madre como para el feto, el empleo de la prilocaína en la analgesia epidural en obstetricia, así como para el paciente no obstétrico. No obstante, debe hacer azul de metileno a la disposición inmediata para la corrección de niveles excesivos de metahemoglobinemia.

Fue llevado a cabo posteriormente un estudio que aclara tanto la terapéutica como la prevención de la metahemoglobinemia, ya que antes hemos hecho alusión a la terapéutica¹⁰.

Fueron administradas inyecciones epidurales de prilocaína a 3 grupos de 10 pacientes en trabajo de parto. Las dosis totales oscilaron entre 300 a 1200 mg. El primer grupo recibió una inyección intravenosa de azul de metileno (2 mg/kg de peso corporal) 5 a 15 minutos antes del parto, para tratar la metahemoglobinemia. Los niveles de metahemoglobina fueron determinados en muestras de sangre venosa materna, recogidas inmediatamente antes de la administración del azul de metileno y en muestras tomadas de una vena de la madre y de la vena y arteria umbilicales, las cuales se recogieron al nacimiento.

Diez pacientes recibieron, profilácticamente, una dosis intravenosa similar de azul de metileno, simultánea a la primera administración de prilocaína. Al tercer grupo de 10 madres se les administró 1000 mg de ácido ascórbico, por vía intravenosa, al principio de la analgesia epidural, también como profilaxis. En los dos últimos grupos las concentraciones de metahemoglobina se determinaron en muestras de sangre recogidas de una vena de la madre y de la vena y arteria del cordón umbilical, en el momento del parto.

Hubo una analgesia satisfactoria en todas las pacientes obstétricas. Veintinueve de los niños eran vigorosos al nacer teniendo índices Apgar, a 1 minuto, de 8 y 9. Un niño tuvo una calificación Apgar de 4 al minuto. Tenía dos asas del cordón umbilical ajustadas alrededor de la nuca, lo cual explica la depresión al nacimiento. Se practicó la reanimación con éxito y a los 2 minutos la calificación en el niño era de 7.

Los resultados indican que el azul de metileno inyectado poco antes del parto es realmente capaz de reducir la metahemoglobina materna y la fetal. Las concentraciones maternas, después de una dosis media de 662 mg de prilocaína, tuvieron un promedio de 0.9 g/ml inmediatamente antes de la administración de azul de metileno. Al nacimiento, no pudo descubrirse metahemoglobina. Es razonable suponer que el azul de metileno atraviesa la placenta muy rápidamente, no sólo basándonos en su efecto terapéutico, sino también en vista del hecho de que 2 a 4 días después del nacimiento, la orina del niño mostraba una coloración verdosa. Como profilaxis, la administración de azul de metileno no es tan efectiva como se había esperado. Las madres recibieron 419 mg de prilocaína. Tanto éstas como sus productos tenían un nivel medio de metahemoglobina de 0.1 g/100 ml en el momento del parto. El ácido ascórbico parece que no tiene efecto provechoso alguno empleado como profiláctico, puesto que la madre y el feto tenían un promedio de concentración de metahemoglobina de 0.7 g/ml, en el momento del parto cuando se había empleado una dosis media de 427 mg de prilocaína.

Son dos las conclusiones que pueden obtenerse. Primeramente, que es impráctica e inútil la elaboración de prilocaína como ascorbato en vez de clorhidrato. En segundo lugar, que la profilaxis con azul de me-

tileno no es tan efectiva como la terapéutica con la misma sustancia.

Puesto que la prevención de la formación de metahemoglobina es preferible al tratamiento de la misma, se suscitó la cuestión de si una mezcla de prilocaína y azul de metileno podría ser empleada para la administración epidural. Puede hacerse el razonamiento de que si la absorción del anestésico y del agente reductor de la metahemoglobina, inyectados en el espacio epidural, ocurren simultáneamente, puede prevenirse la metahemoglobinemia y que así tenga mayor difusión el empleo de la prilocaína. Para investigar esta posibilidad teórica, se emprendieron estudios *in vitro* e *in vivo*¹¹.

Se aislaron cuatro nervios ciáticos de rana y fueron suspendidos en una cámara cerrada para nervios con electrodos para estimulación y registro. Una porción central del tronco nervioso, situada entre los electrodos, fue bañada en un vaso que contenía solución de Ringer. El nervio fue estimulado eléctricamente y los potenciales de la acción compuesta que se obtuvieron, fueron visualizados sobre un osciloscopio y luego fotografiados. Después de un período de control con duración de 60-100 minutos, la solución de Ringer fue reemplazada por una mezcla de azul de metileno y solución de Ringer, con buffer de hidróxido de sodio a un pH de 7.0. Se expusieron dos nervios a una solución al 0.25% de azul de metileno y otros dos a una solución al 0.5%. Las observaciones posteriores no mostraron efecto alguno del azul de metileno sobre la amplitud y la forma de acción de los potenciales. Tampoco resultó impedida la velocidad de conducción del nervio.

Se diseccionaron además otros cuatro nervios ciático-peroneales de rana. Inmediatamente después de aislarlos, uno de los nervios fue sumergido en solución salina

fisiológica con un pH de 7.0, uno en solución de azul de metileno al 1% con un pH de 3.2 y dos nervios en azul de metileno en solución al 1% en la cual se había elevado el pH a 7.2 con hidróxido de sodio. Después de 24 horas de inmersión los nervios fueron fijados en una solución de formalina y luego teñidos. El estudio microscópico de estos cuatro nervios mostró vainas mielínicas, células de Schwann y células endoneuriales normales. También la mayoría de los axones estaban bien conservados. No se observó cambio alguno atribuible al efecto del azul de metileno.

Los experimentos *in vivo* comprendieron 13 gatos a los cuales se les practicó una laminectomía lumbar para la introducción de un catéter epidural. A 3 de estos gatos se les inyectaron 5 dosis de 1.5 ml de azul de metileno con un pH de 7.0, en el curso de 3 días. Otro gato fue tratado similarmente con solución de azul de metileno al 1% en la cual el pH sin corregir era de 3.2. Finalmente, uno de los animales recibió una inyección única de 1.5 ml de azul de metileno al 1% con pH de 3.2. En este último gato la inyección fue seguida casi inmediatamente por parálisis de las patas traseras. En la autopsia se encontró que el catéter había sido colocado accidentalmente en el espacio subaracnoideo. Los otros 4 gatos toleraron bien la primera inyección de azul de metileno, pero las inyecciones subsecuentes fueron seguidas por agitación, ataxia y parálisis de las patas traseras. Estos animales fueron sacrificados aproximadamente 4 días después de la primera inyección y en la autopsia se encontró el catéter en el espacio epidural a la altura de la quinta vértebra lumbar.

Se administró prilocaína al 2% y solución salina fisiológica a 4 animales, dos veces diarias durante 4 días, en dosis de 1.5 ml. Se desarrolló paresia motora en las

patas traseras de los cuatro gatos que recibieron inyecciones epidurales de prilocaína. Esto ocurrió en el término de 1-2 minutos y duró de 60 a 90 minutos. El restablecimiento fue completo después de cada inyección subsecuente. La solución salina fisiológica no produjo efectos observables en los otros cuatro gatos.

También estos ocho animales fueron sacrificados aproximadamente 24 horas después de que se terminó la serie de inyecciones. Al practicar la autopsia, la punta del catéter estaba localizada en el espacio epidural al nivel de la quinta vértebra lumbar.

En los 13 gatos fue removida totalmente la médula espinal, fijadas en formalina al 10% y estudiadas microscópicamente con una variedad de métodos de tinción. No se encontraron cambios patológicos en la médula espinal de los ocho animales de control que habían recibido inyecciones múltiples de prilocaína al 2% o de solución salina fisiológica. Sin embargo, la médula espinal de los cinco gatos que habían recibido azul de metileno mostró alteraciones patológicas extraordinarias. Los cambios eran idénticos independientemente de que hubiera sido inyectado azul de metileno con un pH corregido a 7.0 o que el pH sin corregir fuera de 3.2. Había inflamación aguda de las leptomeninges y de las raíces nerviosas, caracterizada por infiltración polimorfonuclear y depósito de fibrina. Había necrosis localizada de la dura. Prevalecía inflamación de las vainas mielínicas, así como inflamación axonal en las raíces anteriores y posteriores, y en la materia gris. Los cambios patológicos eran por lo general más pronunciados a lo largo de las caras posterior y lateral de la médula espinal, cerca de la localización de la punta del catéter epidural.

Mientras que es de notarse que la capacidad sensitiva de la velocidad de conduc-

ción en nervios aislados, no mostró un efecto apreciable del azul de metileno, la inflamación severa de la médula espinal con lesión profunda de los tejidos es un argumento en contra de la administración epidural de mezclas de prilocaína y azul de metileno.

CONCLUSIONES

Resumiendo nuestros hallazgos, obtenidos en diversos estudios, podemos concluir que la prilocaína sí ofrece una ventaja considerable sobre los demás anestésicos de tipo amida, o sea su baja toxicidad sistémica. El efecto secundario concomitante de la formación de metahemoglobina, no es un

inconveniente serio. Esta complicación en general no es peligrosa, es fácilmente reconocible en sus primeras manifestaciones y puede ser tratada eficaz y seguramente con la administración intravenosa de azul de metileno. La prevención de la formación de metahemoglobina por medio del azul de metileno no parece ser factible o segura.

SUMMARY

Prilocaine is better than the other amide type anesthetics, because of its low toxicity. There is methemoglobine formation as a side effect, but it is not important, it is not dangerous and can be treated with methylene blue administration.

REFERENCIAS

1. Eriksson, E., y Gordh, T.: Clinical trials of a new local anaesthetic, *Acta Anaesth. Scand. Suppl. 11*, 81, 1959.
2. Aström, A., y Persson, N. H.: Some pharmacological properties of o-methyl- α -propylamino-propionanilide, a new local anesthetic, *Brit. J. Pharmacol.* 16:32, 1961.
3. Englesson, S., Eriksson, E. Wahlqvist, S., y Örtengren, B.: Differences in tolerance to intravenous Xylocaine and Citanest (L67), a new local anaesthetic. AA double blind study in man, *Proc. First European Congress Anaesth.* 2:206, 1962.
4. Eriksson, E.: Prilocaine. An experimental study in man of a new local anaesthetic with special regards to efficacy, toxicity and excretion. *Acta Chirurg. Scand. Suppl. 358*, pp. 33-35, 1966.
5. Hjelm, M., y Holmdahl, M. H.: Biochemical effects of aromatic amines. II. Cyanosis, methaemoglobinaemia and Heinz-body formation induced by a local anaesthetic agent (Prilocaine), *Acta Anaesth. Scand.* 2:99, 1965.
6. Poppers, P. J., Vosburgh, G. J., y Finster, M.: Methemoglobinemia following epidural analgesia during labor. *Am. J. Obstet. Gynec.* 95: 630, 1966.
7. Bodansky, O., y Gutman, H. R.: Treatment of methemoglobinemia. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 90:46, 1947.
8. Poppers, P. J., Vosburgh, G. J., y Finster, M.: Methemoglobinemia following epidural analgesia in obstetrics, *Anesthesiology* 29:1134, 1968.
9. Morishima, H. O., Daniel, S. S., Finster, M., Poppers, P. J., y James, L. S.: Transmission of mepivacaine hydrochloride (Carbocaine) across the human placenta. *Anesthesiology* 27: 147, 1966.
10. Poppers, P. J., y Matri, A.: Maternal and foetal methaemoglobinaemia caused by prilocaïne, *Acta Anaesth. Scand.*, (En prensa).
11. Poppers, P. J., Matri, A., Lebeaux, M., y Covino, B. G.: Effect of methylene blue upon neural tissue, *Anesthesiology*, (En prensa).