

# Repercusión sensitiva, motora y cardiovascular de 7,5 mg, 10 mg y 12,5 mg de Ropivacaína en anestesia subaracnoidea

Rita Ochoa V.<sup>1</sup>, Krupskaya Muñoz C.<sup>2</sup>, Germanía Gárate O.<sup>3</sup>

## Resumen

**Objetivo.** Medir el tiempo de bloqueo motor y sensitivo y las variaciones hemodinámicas de 7,5 mg, 10 mg y 12,5 mg de ropivacaína, una amida de reciente introducción en anestesia espinal.

**Material y métodos.** Con un diseño longitudinal descriptivo se incluyeron tres grupos de 50 pacientes cada uno a los que se administró una dosis diferente de ropivacaína por vía subaracnoidea a las que se adicionó 25 mcg de fentanil. Todos los pacientes fueron canulados una vía periférica con catéter 18G para infusión de Lactato de Ringer a 10 ml/kg y se realizó la punción en posición sedente o decúbito lateral.

**Resultados.** Los tiempos promedio de bloqueo sensitivo y variaciones cardiovasculares fueron similares en los tres grupos. Bloqueo sensitivo: grupo 7,5 mg  $160.7 \pm 50.3$  min, grupo 10 mg:  $144.4 \pm 58.2$  min y grupo 12,5 mg  $139.0 \pm 41$  min ( $P > 0,05$ ). Variaciones cardiovasculares: grupo 7,5 mg en el 7%, grupo 10 mg en el 11,5% y grupo 12,5 mg en el 9% ( $P > 0,05$ ) El bloqueo motor fue más intenso y más prolongado a mayor dosis. Grupo 7,5 mg: Bromaje III el 14%, tiempo  $66.7 \pm 17,4$  min (30 a 120 min), grupo 10 mg: Bromaje III el 18%, tiempo  $69,7 \pm 18.0$  min (30 a 140 min) y grupo 12,5 mg: Bromaje III el 62%, tiempo  $79,7 \pm 22,7$  min (30 a 150 min) ( $P < 0,002$ ).

**Discusión.** La ropivacaína, un isómero derivado de la mepivacaína ha sido recientemente introducido en la anestesia intradural. Por vía epidural sus efectos son conocidos. Su seguridad le convierte en una alternativa a la bupivacaína y L-bupivacaína para anestesia espinal. Esta es la primera experiencia en nuestro país.

**Descriptores DeCS:** Ropivacaína espinal, anestesia subaracnoidea, bloqueo motor, bloqueo sensitivo.

## Impact sensory, motor and cardiovascular 7,5 mg, 10 mg and 12,5 mg of ropivacaine in spinal anesthesia.

## Summary

**Objective.** Timing of sensory and motor block and hemodynamic changes of 7,5 mg, 10 mg and 12,5 mg of ropivacaine, an amide of recent introduction in spinal anesthesia.

**Material and methods.** With a descriptive longitudinal design included three groups of 50 patients each who were given a different dose of ropivacaine subarachnoid to which was added 25 mcg of fentanyl. All patients were cannulated a peripheral 18G catheter for infusion of Ringer's lactate 10 ml/kg and puncture was performed in a sitting position or lateral decubitus.

**Results.** The mean times of sensory block and cardiovascular changes were similar in the three groups. Sensory block group:  $50.3 \pm 7.5$  min  $160.7$  min, 10 mg

<sup>1</sup> Médica Anestesióloga, Hospital José Félix Valdivieso, Santa Isabel, Azuay, Ecuador.

<sup>2</sup> Médica Anestesióloga, Centro de Salud Área 4, Cuenca, Ecuador.

<sup>3</sup> Médica Anestesióloga, Hospital José Carrasco, Cuenca, Ecuador.

Recibido: mayo 10 de 2011

Aceptado: julio 12 de 2011

Correspondencia:

Dra. Rita Ochoa V.

rov5@yahoo.com

Hospital José Félix Valdivieso

Santa Isabel, Azuay, Ecuador

Rev Med HJCA 2011;3(2):113-118

group:  $144.4 \pm 58.2$  min and  $139.0 \pm 12.5$  mg group 41 min ( $P > 0.05$ ). Variations cardiovascular 7.5 mg group at 7%, 10 mg group at 11.5% and 12.5 mg in group 9% ( $P > 0.05$ )

Motor blockade was more intense and more prolonged at higher doses. 7.5 mg group: Bromage III in 14%,  $66.7 \pm 17.4$  min time (30 to 120 min), group 10 mg: Bromage III in 18%,  $69.7 \pm 18.0$  min time (30 to 140 min) and 12.5 mg group: Bromage III in 62%,  $79.7 \pm 22.7$  min time (30 to 150 min) ( $P < 0.002$ ).

**Discussion.** Ropivacaine, a derivative of mepivacaine isomer has recently been introduced in spinal anesthesia. Epidural its effects are known. Your safety will become an alternative to L-bupivacaine and bupivacaine. This is the first experience in our country.

**Keywords:** Ropivacaine spinal subarachnoid block, motor block, sensory block.

## Introducción

El bloqueo subaracnoideo interrumpe la inervación sensorial, motora y simpática. El concepto clásico establece que los anestésicos locales que se inyectan en el líquido cefalorraquídeo producen bloqueo de la conducción a través de las fibras de diámetro pequeño y no mielinizadas (simpáticas), antes de interrumpir la conducción por medio de las fibras más grandes y mielinizadas (sensoriales y motoras). Esto es reflejo de la anatomía de los nervios espinales cuyas fibras de diámetro pequeño y desmielinizadas están cerca de la superficie y, por tanto son las primeras en recibir las soluciones del anestésico local (1).

Las fibras más delgadas conducen impulsos autonómicos y son bloqueadas con mayor facilidad que las fibras sensitivas y motoras más gruesas. Consecuentemente, el nivel del bloqueo autonómico se extiende 2 a 3 segmentos por encima del nivel de bloqueo sensitivo. Por ejemplo, el bloqueo sensitivo de T3 se asocia con un bloqueo completo del sistema nervioso vegetativo. En forma similar, las fibras que conducen la sensibilidad son más fácilmente bloqueadas que las fibras motoras de mayor grosor, con lo que el bloqueo sensitivo se extenderá por encima del nivel del bloqueo motor.

La hipotensión es directamente proporcional al grado de bloqueo simpático producido. El bloqueo simpático origina la dilatación de los vasos de capacitancia arteriales y venosos, lo que conduce a una disminución de la resistencia vascular sistémica y del retorno venoso. Si el bloqueo está por debajo de T4, el aumento de la actividad barorreceptora conduce a un aumento de la actividad

de las fibras simpáticas cardíacas y a la vasoconstricción de las extremidades superiores. El bloqueo por encima de T4 interrumpe las fibras simpáticas cardíacas, lo que conduce a bradicardia, disminución del gasto cardíaco y un descenso mayor de la presión arterial. Estos efectos pueden ser minimizados con prehidratación, vasopresores y/o anticolinérgicos (2).

La elección del anestésico local para anestesia subaracnoidea se limita en la práctica a tres o cuatro compuestos. Puesto que los fármacos raquídeos se administran de manera directa en el líquido cefalorraquídeo, el inicio de acción de todos los fármacos es rápido. Los temas que influyen sobre la elección se relacionan con la duración de acción y la eficacia, así como con efectos adversos específicos para cada compuesto (3).

## Material y métodos

Se trata de un estudio descriptivo que se cumplió en el Hospital José Carrasco, IESS, Cuenca, para cuantificar la duración de la anestesia subaracnoidea y la repercusión hemodinámica de 3 dosis diferentes de ropivacaína + 25 mcg de fentanil.

Con una estrategia muestral proporcional se seleccionó 150 pacientes y se asignó a tres grupos de 50 pacientes cada uno, según el tipo de procedimiento quirúrgico y la estimación del tiempo quirúrgico.

Se incluyeron varones y mujeres, ASA I-II con edades entre 18 y 80 años. Se excluyeron por negativa del paciente, por hipersensibilidad a las sustancias

utilizadas y antecedente de terapia con psicofármacos.

## Procedimiento

1. Se canuló vía periférica en dorso de mano izquierda con catéter 18G.
2. Se inició perfusión de solución de Lactato de Ringer.
3. Se monitorizó pulso, presión sanguínea y SpO2 basales.
4. Para la punción lumbar se prefirió la posición sedente y de no permitir la condición del paciente se utilizó el decúbito lateral. Se utilizó aguja de Quincke de 25G.
5. La selección del interespacio dependió del procedimiento quirúrgico, en ningún caso por encima de L<sub>1</sub>-L<sub>2</sub> ni debajo de L<sub>4</sub>-L<sub>5</sub>.
6. Se inyectó ropivacaína + fentanil a una velocidad aproximada de 1 ml cada 5 segundos.
7. Registramos altura del bloqueo sensitivo mediante la prueba de sensibilidad al pinchazo (con una aguja hipodérmica).
8. Registramos el bloqueo motor mediante el test de Bromage.
9. Cada 10 min registramos FC, PSNI y SpO2 en el formulario de transanestesia.
10. Registramos tiempo de bloqueo motor y sensitivo en la Unidad de Cuidados Postanestésicos hasta su alta.
11. Usamos sedación complementaria transquirúrgica con midazolam y/o fentanil IV según necesidades individuales del paciente.

Las dosis del anestésico fueron seleccionadas según el tipo de procedimiento

Tabla 1  
Características de la población de estudio

VARIABLE	7.5 mg n = 50		10 mg n = 50		12.5 mg n = 50	
	min - max	X ± SD	min - max	X ± SD	min - max	X ± SD
Escolaridad (años)	1 - 18	10.2 ± 5.0	2 - 18	9.1 ± 5.1	2 - 23	10.5 ± 5.2
Edad (años)	6 - 82	44.7 ± 18.0	17 - 88	50.3 ± 20.3	17 - 82	42.3 ± 17.1
Peso (kg)	50 - 102	69.0 ± 10.8	45 - 88	63.6 ± 9.7	50 - 109	66.9 ± 11.1
Talla (cm)	140 - 180	161.8 ± 7.0	135 - 176	161.5 ± 9.1	140 - 180	157 ± 9.8
IMC	19.5 - 35.6	26.3 ± 3.6	17 - 30.8	24.4 ± 3.3	19 - 39.3	26.9 ± 4.1

to. El criterio de selección tuvo como planteamiento que: la duración de la acción es directamente proporcional a la dosis.

Sin embargo en la cirugía obstétrica se utilizó la máxima dosis en atención al tiempo quirúrgico dependiente de la destreza del cirujano que en nuestra realidad institucional está delegada a un médico residente de la especialidad en entrenamiento cuya curva de aprendizaje a veces está iniciándose. La recopilación de la información fue realizada por un tercer anestesiólogo para garantizar la objetividad de la valoración.

La información obtenida se ingresó en una matriz de datos de un programa de computadora, el SPSS™ vers 12.0 y se procesó con estadística descriptiva. Se aplican algunas pruebas inferenciales para determinar la magnitud de las diferencias sin que por esto se modifique el diseño del estudio.

Los resultados se presentan en número de casos (n), porcentaje (%) y media aritmética ± desviación estándar (X ± SD). Se consideraron significativos los valores de P < 0,05.

## Resultados

Las características de los subgrupos fueron similares (tabla 1) al igual que la distribución de los procedimientos quirúrgicos (tabla 2).

El acceso intradural varió en los interespacios L<sub>1</sub> a L<sub>5</sub>. El bloqueo en T<sub>6</sub> se consiguió en el 24.6% de todos los pacientes y por arriba de este dermatoma en el 19.3%.

Hubo ausencia de bloqueo motor en los tres grupos, pero en mayor porcentaje en el grupo que recibió 7.5 mg de ropivacaína.

En el 62% (31/50 pacientes) del grupo que recibió 12.5 mg hubo bloqueo motor total. Tabla 3.

El promedio del tiempo de bloqueo sensitivo fue similar en los tres grupos. Tabla 4. Esta circunstancia pudo deberse al tipo de cirugía; preferimos utilizar la dosis más baja en los procedimientos que no comprometían cavidades, estructuras óseas ni traccionamiento visceral como las hemorroidectomías, fisurectomías anales, varicectomías y herniorrafias inguinales.

El bloqueo motor fue más prolongado en los grupos que recibieron más dosis, aunque los promedios fueron similares (P = 0,001).

Hubo náusea y vómito con las dosis de 10 y 12.5 mg pero no mayor del 6%.

Así mismo el prurito relacionado con los opiodes intratecales (25 mcg de fentanil) sólo se presentó en el 4 a 6% con las dosis de 10 y 12,5 mg. Ninguno de estos efectos requirió tratamiento farmacológico.

Con 7.5 mg de ropivacaína más 25 mcg de fentanil los valores basales de la tensión sistólica y diastólica disminuyeron un 6 a 8% durante los primeros 20 min, después de los cuales la curva promedio registrada cada 10 min se mantuvo con variaciones mínimas hasta los 120 minutos.

Las variaciones de la tensión arterial sistólica y diastólica con 10 mg llegaron hasta un 10-13%.

El bloqueo simpático del que dependería esta variación fue más intenso durante los primeros 5 minutos. Desde los 10 minutos en adelante los valores se mostraron estables hasta los 110 minutos.

Con 12.5 mg de ropivacaína más 25 mcg de fentanil las variaciones en la tensión sistólica y diastólica fueron semejantes a las producidas por la dosis de 10 mg es decir no mayor del 7 al 11% (P = 0,613)

Después de los 10 minutos la curva de valores promedio fue semejante a la curva de las dosis anteriores.

Con las tres dosis las variaciones de la frecuencia cardíaca, con respecto de la basal, fueron similares. En ningún caso mayor al 6-8% durante los primeros 10 minutos. Después la curva se

Tabla 2  
Procedimiento quirúrgico

Esècialidad	7.5 mg n = 50	10 mg n = 50	12.5 mg n = 50
Coloproctología	24 (48.0)	4 (8.0)	2 (4.0)
Ginecología y Obstetricia	10 (20.0)	15 (30.0)	26 (52.0)
Cirugía Digestiva	7 (14.0)	11 (22.0)	4 (8.0)
Ortopedia y Traumatología	5 (10.0)	10 (20.0)	11 (22.0)
Urología y Cirugía Vasculat	4 (8.0)	10 (20.0)	6 (12.0)

Tabla 3  
Test de Bromage

	7.5 mg n = 50	10 mg n = 50	12.5 mg n = 50	Valor P
Bromage 0	6 (12%)	1 (2%)	1 (2%)	0,116
Bromage 1	14 (28%)	5 (10%)		0,217
Bromage 2	23 (46%)	35 (70%)	18 (36%)	0,002
Bromage 3	7 (14%)	9 (18%)	31 (62%)	< 0,001

mantuvo con mínimas alteraciones y sin repercusión clínica.

La saturación arterial medida por oximetría de pulso se incrementó de 95% a 98% desde los 5 minutos. A todos los pacientes se administró 1,5 litros de oxígeno por cánula nasal.

## Discusión

La dosificación de ropivacaína por vía subaracnoidea debe ajustarse para: obtener el resultado esperado, según las necesidades anestésicas; moderar los efectos hemodinámicos indeseables, sobre todo en pacientes ancianos y con riesgo de inestabilidad cardiovascular; y, conseguir el mejor grado de bloqueo diferencial según la intervención (4-9).

Con dosis de 7.5 mg de ropivacaína más 25 mcg de fentanil obtuvimos excelente analgesia con mínimo bloqueo motor, en cirugías proctológicas (48%), en esterilización quirúrgica (20%) y cirugía ortopédica y vascular. Utilizamos la dosis mínima porque son cirugías en las que no hay manipulación visceral ni ósea y tampoco requieren mayor relajación como en las cirugías de cavidades.

El tiempo promedio de bloqueo sensitivo que obtuvimos fue 160.7 min  $\pm$  50.3 y el tiempo promedio de bloqueo motor fue de 60.1 min  $\pm$  26.0. Kock en pacientes sometidos a artroscopia con 8 mg de ropivacaína consiguió 2 horas de bloqueo sensitivo y motor (10).

La diferencia entre esos resultados y los de nuestra investigación podría deberse a que agregamos 25 mcg de fentanil a la dosis de ropivacaína con lo que se ha demostrado que se prolonga el tiempo del bloqueo sensitivo. Chung en un estudio comparando el uso subaracnoideo de 18 mg de ropivacaína con o sin 10 mcg de fentanil, concluyó que la adición del narcótico alarga la duración de la analgesia desde 101.4 a 143.2 minutos (11).

Publicaciones especializadas aseguran que los coadyuvantes intratecales, como fentanil puede mejorar la tasa de éxito de pequeñas dosis de anestésicos locales (12-18).

Con dosis de 10 mg y 25 mcg de fentanil la analgesia fue excelente en todos los pacientes, pero el bloqueo motor no fue total. En el Hospital de la Universidad de Caracas una dosis de 11,25

mg más 25 mcg de fentanil en el espacio subaracnoideo fue la dosis efectiva para cesárea segmentaria, y sin importar el peso o la estatura en cirugías como hidrocelectomías o herniorrafias inguinales o cirugías vasculares de miembros inferiores se observó buena analgesia debido a que en este tipo de cirugía no hay manipulación visceral y no precisan de relajación motora completa (19).

Con dosis de 12.5 mg. de ropivacaína más 25 mcg de fentanil en cesáreas, cirugías ortopédicas y urológicas la duración fue de 139.0  $\pm$  41 min de bloqueo sensitivo y 79.7  $\pm$  22.7 min de bloqueo motor.

Breebaart en Cirugía artroscópica comparó 15 mg. de ropivacaína con 60 mg de lidocaína y 10 mg de levobupivacaína subaracnoideas y encontró similares grados de bloqueo motor (Bromage I-II), también similares porcentajes de retención urinaria para los tres anestésicos locales, aunque la regresión del bloqueo a L<sub>2</sub> fue de 145 minutos para lidocaína y 170 minutos para ropivacaína y levobupivacaína (20).

Con ropivacaína o levobupivacaína no aparecieron signos o síntomas de neurotoxicidad, con lidocaína el 10 % de los pacientes presentó algún signo de síndrome neurológico transitorio (21).

McNamee en cirugía artroscópica comparó 18.75 mg frente a 25 mg de ropivacaína encontrando que ambas soluciones tienen un tiempo de latencia para bloquear T10 similar (2 min), pero la duración del bloqueo sensitivo era dosis dependiente (3 frente a 3.4 horas). Todos los pacientes presentaron un grado de bloqueo motor similar (Bromage I), pero la duración también fue dosis dependiente, siendo más prolongada en el grupo de 25 mg de ropivacaína (22).

Tabla 4  
Bloqueo sensitivo y bloqueo motor

VARIABLE	7.5 mg n = 50		10 mg n = 50		12.5 mg n = 50	
	min - max	X $\pm$ SD	min - max	X $\pm$ SD	min - max	X $\pm$ SD
Bloqueo sensitivo (min)	60 - 320	160.7 $\pm$ 50.3	60 - 320	144.4 $\pm$ 58.2	60 - 360	139,0 $\pm$ 41.0
Bloqueo motor (min)	30 - 120	66.7 $\pm$ 17.4	30 - 140	69.7 $\pm$ 18.0	30 -150	79.7 $\pm$ 22.7*

\* P < 0,05

El espacio intervertebral que más utilizamos fue a nivel de L<sub>2</sub>-L<sub>3</sub> (84%), por el tipo de cirugía que precisaba bloquear las metámeras desde este nivel y porque en las embarazadas, por su condición, el bloqueo tiende a subir de nivel.

El 90% de los pacientes de nuestro estudio no presentaron ningún efecto secundario. La hipotensión especialmente en cesáreas no podríamos atribuir únicamente a la acción del medicamento sin descartar la influencia de la posición de las pacientes y sus consecuentes efectos fisiopatológicos por la compresión aorto-cava en el decúbito dorsal.

En un 4% de pacientes se observó prurito que cedió espontáneamente. Shah compara la severidad del prurito producido por 25 mcg de fentanil subaracnoideo, según se utilicen 2.5 mg. de ropivacaína o 2.5 mg de bupivacaína, concluyendo que la severidad del prurito es mayor cuando se utiliza el fentanil asociado a ropivacaína (23).

Pocos pacientes necesitaron sedación complementaria. Al 10% de ellos que necesitó se administró 100 mcg de fentanil. Un menor porcentaje recibió midazolam-fentanil indistintamente de la cirugía y la dosis administrada del anestésico.

Las variaciones hemodinámicas encontradas en los tres grupos fueron mínimas. Variaciones que se deberían al efecto del bloqueo simpático. Whiteside menciona que los episodios de hipotensión fueron cinco veces menos frecuentes con ropivacaína que con bupivacaína (24).

Van Kleff, en cirugía ortopédica menor fue el primero que utilizó ropivacaína por vía subaracnoidea con dosis de 15 y 22.5 mg, encontrando modestos cambios hemodinámicos sin relevancia clínica, y solo 1/40 pacientes requirió tratamiento con efedrina (25).

Khaw en un estudio dosis respuesta, establece que la dosis efectiva para el 50% de las pacientes (DE<sub>50</sub>) fue de 16.7 mg y la DE<sub>95</sub> de 26.8 mg cuando se utiliza ropivacaína subaracnoidea isobara en sección cesárea. Este mismo autor compara 25 mg de ropivacaína isobara con igual dosis hiperbara concluyendo que la hiperbaricidad produce un más rápido bloqueo sensitivo y motor, una recuperación también más rápida, con

un bloqueo sensorial mas alto (T1 hiperbara frente a T3 isobara). No se han reportado hasta hoy síntomas de neurotoxicidad directa del anestésico (26).

Los resultados de nuestro estudio, en general, son similares a los publicados. Algunas particularidades del fármaco descritas en la hipótesis descriptiva que orientó la investigación se cumplieron bajo los análisis de correlación: a mayor altura de punción más alto nivel de bloqueo y a mayor dosis mayor intensidad de bloqueo motor (tabla 4).

A pesar de que el diseño del estudio no es del todo apropiado para la aplicación del concepto de número necesario a tratar (NNT), en referencia a los episodios de hipotensión y bradicardia que en la anestesia espinal tienen una alta incidencia, la aplicación de esta prueba nos permitiría deducir que por cada seis pacientes en los que se elija la ropivacaína para la anestesia subaracnoidea un paciente tendrá el beneficio adicional de evitar la aparición de hipotensión y así mismo se evitaría la aparición de bradicardia en uno de cada 23. La aparición de ambos eventos juntos sería evitada en uno de cada cinco.

Estos resultados la convertirían en la primera opción para cirugía mayor ambulatoria como para su uso en ancianos portadores de patología cardiovascular y con frecuente inestabilidad hemodinámica intraoperatoria.

Sin duda, son necesarios muchos estudios clínicos para obtener datos concluyentes. Hasta tanto, y en atención a los resultados de nuestra serie, podemos asegurar que la dosificación de ropivacaína por vía subaracnoidea debe ajustarse cuidadosamente para obtener el resultado esperado según las necesidades analgésico – anestésicas. En este ámbito también se incluyen la necesidad de moderar los efectos hemodinámicos indeseables y conseguir el mejor grado de bloqueo según la intervención.

Finalmente, el advenimiento de esta nueva amida con un perfil de baja toxicidad y de mínima repercusión cardiovascular debería llevarnos a la decisión de incluirla lo más pronto posible a la práctica clínica de la anestesia espinal.

## Referencias bibliográficas

1. López-Soriano F, Lajarín B, Rivas F, Verdú JM, López-Robles J. Ropivacaína hiperbá-

rica subaracnoidea en cirugía ambulatoria: estudio comparativo con bupivacaína hiperbárica, *Rev Esp Anestesiología Reanimación* 2002;49:71-75.

2. McCloure JH. Ropivacaine. *B J Anesth* 1996;76:300-307.
3. Polley LS, Cotumb MO. Ropivacaine and bupivacaine: concentrating on dosing, *Anesth Analg* 2003;96:1251-1253.
4. Aguilar JL, Mendiola MA, Pedrero A. Ropivacaína. *Rev Esp Anestesiología Reanimación* 1999; 46: 453-459.
5. Wang RD, Dangler LA, Geengrass RA, Update on Ropivacaína, *Expert Opin Pharmacother* 2001;2:2051-2063.
6. Feldman HS, Covino BG, Comparative motor-blocking effects of bupivacaine and ropivacaína, a new amino amide local anesthetic, in the rat and dog. *Anesth Analg* 1988;67:1047-1052.
7. Van Kleef JW, Veering BT, Burm AGL. Spinal anaesthesia with ropivacaína: a double-blind study on the efficacy and safety of 0,5% and 0,75% solutions in patients undergoing minor lower limb surgery. *Anesth Analg* 1994;78: 1125-1130.
8. Polley LS, Columb MO, Naughton NN, Wagner DS, Van de Ven CJ. Relative analgesic potencies of ropivacaína and bupivacaína for epidural analgesia in labour: implications for therapeutic indexes, *Anaesthesiology* 1999;90:944-950.
9. Van Obbergh LJ, Roelants FA, Veyckemans F, Verbeek RK. In children, the addition of epinephrine modifies the pharmacokinetics ropivacaína injected caudally. *Can J Anaesthesia* 2003;50:593-598.
10. Rosenberg PH. Maximum recommended doses of local anaesthetics—need for new recommendations. In: Van Zundert Ar Rawal N, Highlights in regional anaesthesia and pain therapy, XI, Cyprus, 2002:30-4.
11. Wildsmith JAW, Role of ropivacaine and levobupivacaine in regional anaesthesia: choice of drug for central and peripheral blocks, In: Van Zundert A, Rawal M, Highlights in regional anaesthesia and pain therapy, XI. Cyprus, Cyprint Ltd, 2002;275-6.
12. Radwan IA, Saito S, Gobo F, The neurotoxicity of local anaesthetics on growing neurons: a comparative study of lidocaine, bupivacaine, mepivacaine and ropivacaine, *Anesth Analg* 2002;94:319-324.
13. Takenami T, Yagishita S, Murase S, Sugiura Y, Hoka S, Spinal levobupivacaine and ropivacaine are less neurotoxicity than bupivacaine in rats. *ASA Meeting Abstracts* 2002:A-855.
14. Malinovsky JM, Charles F, Baudrimont M, Pereon Y, Le Corre P, Pinaud M, Benhamou D. Intrathecal ropivacaine in rabbits: pharmacodynamic and neurotoxicologic study. *Anesthesiology* 2002;97:429-435.
15. Kristansen JD, Karisten R, Gordh T. Spinal cord blood flow after intrathecal injection of ropivacaine; a scanning for neurotoxin effects, *Anesth Analg* 1996;82: 636-640.
16. Kristensen JM, Karlsten R, Gordh T, Spinal cord blood flow after intrathecal injection of ropivacaine and bupivacaine with or without epinephrine in rats. *Act Anaesthesia Scand* 1998;42:685-690.
17. Lida H, Watanabe Y, Dohi S, Ishiyama T. Direct effects of ropivacaine and bupivacaine

- on spinal pial vessels in canine, *Anaesthesiology* 2002;9:453-56.
18. Kanai Y, Tateyama S, Nakamura T, Kasaba T, Takasaki M. Effects of levobupivacaine, bupivacaine, and ropivacaine on tail-flick response and motor function in rats following epidural or intrathecal administration, *Reg Anesth Pain Med* 1999;24:444-452.
  19. Auroy Y, Narchi P, Messiah A, Litt L, Rouvier B, Samii K. Serious complications related to regional anaesthesia: results of a prospective survey in France, *Anesthesiology* 1997;479-486.
  20. Auroy Y, Benhamou D, Barges L, Ecoffey C, Falissard B, Mercier FJ, Bouzaiz H, Samii K, Mercier F. Major complications of regional anaesthesia in France; The SOS Regional Anesthesia Online Service. *Anesthesiology* 2002; 7:1274-80.
  21. López-Soriano F, Lajarín B, Verdú JM, Rivas F, López-Robles J. Hemisíndrome de cauda equina tras anestesia intradural con bupivacaína para cirugía de la cadera, *Rev Esp Anestesiol Reanim* 2002;49:494-6.
  22. Ganapathy S, Sandhu HB, Stockall CA, Hurley D. Transient neurologic symptom (TNS) following intrathecal ropivacaine. *Anesthesiology* 2000; 93; 1537-9.
  23. De Jong RH. Ropivacaine neurotoxicity; a stab in the back? *Anesthesiology* 2001; 95:1533.-1542.
  24. Schneider M, Ettl T, Kaufman M, Schumacher P, Urwyler A, Hampl K, Von Hochstetter A. Transient neurologic toxicity after hyperbaric subarachnoid anaesthesia with 5% lidocaine, *Anesth Analg* 1993;76; 1154-1157.
  25. McDonald SB, Liu SS, Kopacz DJ, Stephenson CA. Hyperbaric spinal ropivacaine: a comparison to bupivacaine in volunteers. *Anesthesiology* 1999;90:971-977.
  26. Liu SS, McDonald SB. Current issues in spinal anaesthesia, *Anesthesiology* 2001;94:888-906.