

# Farmacología de los anestésicos locales

H. Beloeil, J.-X. Mazoit

Los anestésicos locales (AL) son agentes que bloquean de forma reversible la conducción nerviosa. Se trata de aminoamidas o de aminoésteres. En términos de farmacocinética, son bases débiles que se fijan a los componentes de la sangre: eritrocitos y proteínas séricas. Puesto que se administran de forma local, las concentraciones de AL son particularmente elevadas en el sitio de acción. La duración de acción de los AL depende de la velocidad de su reabsorción sistémica. Los ésteres son hidrolizados en el suero y los eritrocitos, por esterases inespecíficas. Tras pasar a la corriente sanguínea, los AL amidas son metabolizados en el hígado por el sistema del citocromo P450. Los AL se usan por su capacidad para bloquear la transmisión del impulso nervioso a lo largo de la membrana lipídica axonal. Actúan por obstrucción del poro central del canal de sodio, al que llegan por la cara citoplasmática. Su acción no se limita a los canales de sodio: los AL también actúan en los canales de potasio y de calcio. Los AL tienen propiedades antiinflamatorias intrínsecas y pueden modular la respuesta inflamatoria. Además, un bloqueo nervioso atenúa la sensibilización del sistema nervioso secundaria a una agresión tisular (por ejemplo, una intervención quirúrgica) y causante de hiperalgesia, lo cual reduce la morbilidad postoperatoria y acelera la rehabilitación. Los AL influyen en numerosos procesos celulares, sobre todo respecto a las prostaglandinas implicadas en la inflamación, las proteínas cinasas activadas por mitógenos (MAPK) que cumplen una función principal en la transducción de la señal de la superficie de la célula hasta el núcleo y el mantenimiento de la señal tras la inflamación, los receptores acoplados a las proteínas G que actúan en la comunicación intra e intercelular y los receptores del N-metil-D-aspartato (NMDA), factor fundamental del desarrollo de la hiperalgesia perioperatoria. Los AL también alteran el metabolismo energético, lo que podría explicar su miotoxicidad. En términos de toxicidad, la mayoría de los anestésicos son inicialmente tóxicos en el sistema nervioso central y después, a mayor concentración, se tornan cardiotóxicos. Los AL reducen la conducción intraventricular y prolongan el período refractario. Además, provocan una toxicidad directa sobre la fibra nerviosa, lo cual puede ocasionar trastornos neurológicos transitorios. Los enantiómeros S, como la ropivacaína y la levobupivacaína, si bien no protegen de los accidentes cardíacos, al parecer permitirían una reanimación mucho más eficaz. Esta reanimación ha sido modificada hace poco a partir de publicaciones relativas al interés de la perfusión de una emulsión lipídica en el momento en que aparecen los signos cardíacos o nerviosos de toxicidad. Hoy se recomienda formalmente tener a mano frascos de emulsión grasa cuando se administra una anestesia locorregional.

© 2010 Elsevier Masson SAS. Todos los derechos reservados.

**Palabras Clave:** Anestésicos locales; Emulsiones grasas; Canal de sodio; Transporte axonal; Bupivacaína; Ropivacaína; Levobupivacaína

## Plan

■ <b>Introducción</b>	2	■ <b>Farmacocinética</b>	3
■ <b>Propiedades fisicoquímicas de los anestésicos locales</b>	2	Unión a los componentes de la sangre	3
Quiralidad	2	Concentración en el sitio de acción y absorción	4
Formas galénicas	2	Distribución	6
		Eliminación	6

■ <b>Farmacodinámica</b>	<b>8</b>
Modo de acción de los anestésicos	8
Acción sobre la conducción nerviosa	11
Acción de los adyuvantes	12
Acción sobre el sistema nervioso central	12
Acción sobre el sistema cardiovascular	13
■ <b>Toxicidad</b>	<b>13</b>
Toxicidad sobre la fibra nerviosa	13
Toxicidad sobre el sistema nervioso central	14
Toxicidad cardíaca	14
Otras acciones tóxicas	14
Alergia	15
Interacción con otros medicamentos	15
■ <b>Consideraciones prácticas</b>	<b>15</b>
Posología	15
Control	15
■ <b>Perspectivas</b>	<b>16</b>

## ■ Introducción

En 1884, 24 años después de la extracción de la cocaína (Niemann, 1860), Köller utilizó por primera vez sus propiedades anestésicas. Desde entonces se han sintetizado muchas moléculas: químicos alemanes, antes de la segunda guerra mundial, sintetizaron los ésteres y, más recientemente, químicos suecos han hecho lo propio con las amidas. Parece haberse alcanzado el punto final de esta clase farmacológica cuyas últimas formas son la ropivacaína y la levobupivacaína. A pesar de la existencia de nuevas formas galénicas y del uso de nuevos agentes, el conocimiento detallado de los mecanismos que conducen a la transmisión de las señales dolorosas debe hacer dudar respecto a la posibilidad de sintetizar el agente ideal. El uso perfectamente seguro de estos agentes depende del mejor conocimiento de la farmacología y de las condiciones de prescripción [1].

## ■ Propiedades fisicoquímicas de los anestésicos locales

Los anestésicos locales (AL) son sustancias que bloquean de manera reversible la conducción nerviosa. Son bases débiles con un peso molecular comprendido entre 220-288 daltons (Da) (Cuadro I). Su estructura consta de un núcleo aromático (hidrófobo), una cadena intermedia y un residuo hidrófilo que contiene una amina terciaria [2]. El tipo de unión entre el núcleo aromático y la cadena intermedia distingue las aminoamidas de los

aminoésteres; el grado de sustitución del núcleo aromático influye en la hidrofobia y el impedimento estérico, así como en el pKa<sup>a</sup> de los ésteres (Fig. 1). Todos los AL que se usan en la práctica clínica tienen un grupo amino terciario entre la cadena intermedia y el residuo hidrófilo que proporciona un mejor equilibrio entre la forma ionizada y la no ionizada. El pKa de los AL varía de 7,6 para la mepivacaína a 8,9 para la procaína. Con un pH plasmático de 7,40, el 60-85% de las moléculas amidas están en forma ionizada; este valor supera el 90% para los ésteres (Cuadro II). Este predominio de la forma ionizada es responsable de una amplia difusión en todos los sectores hídricos del organismo. Los AL son muy solubles en los solventes orgánicos (el coeficiente de partición aceite/agua varía entre 1,7 para la procaína y 800 para la etidocaína), lo que explica su difusión rápida a través de las membranas biológicas.

## Quiralidad

Muchas moléculas contienen un carbono asimétrico [3] el cual permite distinguir isómeros llamados enantiómeros o isómeros ópticos (denominación que se debe al poder rotatorio de estas moléculas en solución). La lidocaína no posee carbono asimétrico ni, por tanto, enantiómeros. En cambio, la mayoría de las otras aminoamidas (mepivacaína, prilocaína, bupivacaína) tiene un carbono asimétrico y se observan grandes diferencias de actividad y toxicidad entre las formas levógiras y dextrógiras de estos productos. La ropivacaína es un enantiómero S puro. Lo mismo sucede con la levobupivacaína, enantiómero S de la bupivacaína.

## Formas galénicas

La mayoría de los AL se comercializa en forma de sales (en Europa, clorhidratos) cuyo pH se mantiene entre 4,0-5,5 para asegurar una solubilidad perfecta [4]. A las soluciones sin adrenalina ya no se les añade conservante ni antioxidante. En cambio, las formas con adrenalina contienen conservantes de tipo oxibenzoato o metabisulfito, incriminados en reacciones alérgicas. La crema EMLA (*eutectic mixture of local anesthetics*), destinada a aplicación tópica, está compuesta por una mezcla equimolar de prilocaína y lidocaína [5].

<sup>a</sup> El pKa es el pH en el cual la mitad de las moléculas está en forma ionizada (forma con buena difusión en los compartimentos hídricos) y la otra mitad en forma no ionizada (forma con buena difusión a través de las membranas celulares).

### Cuadro I.

Propiedades fisicoquímicas de los principales anestésicos locales.

Agente	Peso molecular	pKa	Coefficiente de partición <sup>a</sup>	Fijación proteínica	Intervalo de acción	Duración de acción	Potencia
<i>Ésteres</i>							
Procaína	236	8,9	0,02	6%	Largo	1 h-1 h 30 min	0,5
Cloroprocaína	271	8,7	0,14	?	Corto	30 min-1 h	1
Tetracaína	264	8,5	4,1	80%	Largo	3-4 h	4
<i>Amidas</i>							
Lidocaína	234	7,9	2,9	65%	Corto	1 h 30 min-2 h	1
Prilocaína	220	7,9	0,9	55%	Corto	1 h 30 min-2 h	1
Mepivacaína	246	7,6	0,8	75%	Corto	2-3 h	1
Bupivacaína	288	8,1	27,5	95%	Intermedio	3 h-3 h 30 min	4
Levobupivacaína	288	8,1	27,5	95%	Intermedio	3 h-3 h 30 min	4
Etidocaína	276	7,7	141	95%	Corto	3 h-4 h	4
Ropivacaína	274	8,1	6,1	94%	Intermedio	2 h 30 min-3 h	3,3

<sup>a</sup> Coeficiente de partición n-Heptano/amortiguador de pH 7,40. Datos de Denson y Mazoit, 1992 [1].

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/2756718>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/2756718>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)