

CAPITULO 15

ANESTESICOS LOCALES

William Catterall y Kenneth Mackie

Los anestésicos locales previenen o alivian el dolor al interrumpir la conducción nerviosa. Se fijan en algún sitio receptor específico dentro del poro de los canales de Na⁺ en los nervios, e impiden el paso de este ion a través de este poro. En general, su acción se restringe al sitio de aplicación, y se revierte con rapidez al difundirse desde el sitio de acción en el nervio. De las propiedades químicas y farmacológicas de cada fármaco depende su utilidad clínica. Los anestésicos locales se pueden administrar por diversas vías, entre ellas tópica, por infiltración, por bloqueo de campo o de nervio, o bien por vías intravenosa regional, raquídea o epidural, según las circunstancias clínicas. En este capítulo se cubre el mecanismo de acción de diversos anestésicos locales, sus aplicaciones terapéuticas y sus vías de administración, así como los efectos adversos de cada uno. Los anestésicos locales y los antiarrítmicos (que se describen en el cap. 35), comparten propiedades de dependencia de la frecuencia y del voltaje.

INTRODUCCION A LOS ANESTESICOS LOCALES

Cuando se aplican de manera local en el tejido nervioso en concentraciones apropiadas, actúan en cualquier parte del sistema nervioso y en cualquier tipo de fibra nerviosa. Por tanto, un anestésico local en contacto con un tronco nervioso puede producir parálisis tanto sensorial como motora en la región inervada. La ventaja práctica necesaria de los anestésicos locales consiste en que su acción es reversible en concentraciones de importancia clínica; su administración va seguida de recuperación completa de la función del nervio sin pruebas de lesión de las fibras o las células nerviosas.

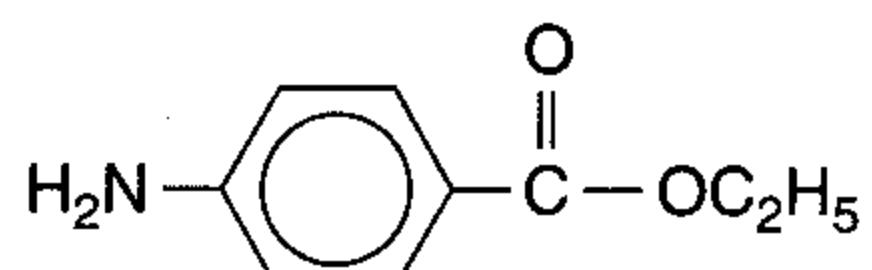
Historia. A finales del siglo XIX se descubrió, de manera casual, que el primer anestésico local, la cocaína, tenía propiedades anestésicas. Esta sustancia abunda en las hojas de la coca (*Erythroxylon coca*). Durante siglos los nativos de los Andes habían masticado un extracto alcalino de estas hojas, por sus acciones estimulantes y eufóricas. Andean Niemann fue el primero en aislar, en 1860, este fármaco. Este investigador, al igual que muchos químicos de esa época, saborearon su compuesto recién aislado y observaron que producía adormecimiento de la lengua. Sigmund Freud estudió las acciones fisiológicas de la cocaína, y Carl Koller la introdujo en el ejercicio clínico en 1884, como anestésico tópico para operaciones oftalmológicas. Poco después, Halstead popularizó su uso para la anestesia por infiltración y bloqueo de la conducción. Los muchos anestésicos locales que se emplean en el ejercicio clínico actual se originan en estas primeras observaciones.

Propiedades químicas y relaciones entre estructura y actividad. La cocaína es un éster del ácido benzoico y del alcohol

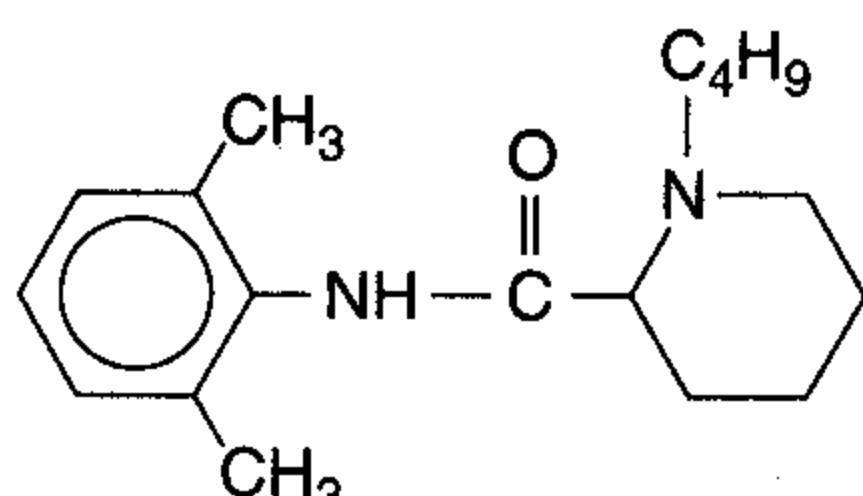
complejo 2-carbometoxi,3-hidroxi-tropano (fig. 15-1). A causa de su toxicidad y sus propiedades adictivas (cap. 24), en 1892 se inició una búsqueda de sustitutivos sintéticos de la cocaína con las investigaciones de Einhorn y colaboradores. En 1905 este esfuerzo culminó en la síntesis de la procaína, que se convirtió en el prototipo de los anestésicos locales durante cerca de medio siglo. Los agentes más utilizados en la actualidad son procaína, lidocaína, bupivacaína y tetracaína.

En la figura 15-1 se ilustra que la estructura de los anestésicos locales típicos contiene dominios hidrófilos e hidrófobos que están separados por un éster intermedio, o enlace amídico. Gran variedad de compuestos que contienen estos aspectos estructurales mínimos pueden satisfacer los requisitos para su acción como anestésicos locales. El grupo hidrófilo suele ser una amina terciaria, pero puede ser también una amina secundaria; el dominio hidrófobo debe ser una mitad aromática. La naturaleza del grupo de enlace determina algunas de las propiedades farmacológicas de estos agentes. Por ejemplo, las esterasas plasmáticas hidrolizan con facilidad a los anestésicos locales que tienen un enlace estérico. Courtney y Strichartz (1987) han revisado las relaciones entre estructura y actividad y las propiedades fisicoquímicas de los anestésicos locales. En pocas palabras, la cualidad hidrófoba incrementa tanto la potencia como la duración de la acción de los anestésicos locales. Esto se debe a que la asociación del fármaco en los sitios hidrófobos intensifica la distribución del mismo hacia sus sitios de acción y disminuye la tasa de metabolismo por las esterasas plasmáticas y las enzimas hepáticas. Además, el sitio receptor para estos fármacos sobre los canales de Na⁺ se considera hidrófobo (véase más adelante), de modo que se incrementa la afinidad del receptor por los agentes anestésicos más hidrófobos. La cualidad hidrófoba incrementa también la toxicidad, de modo que el índice terapéutico en realidad disminuye para los fármacos más hidrófobos.

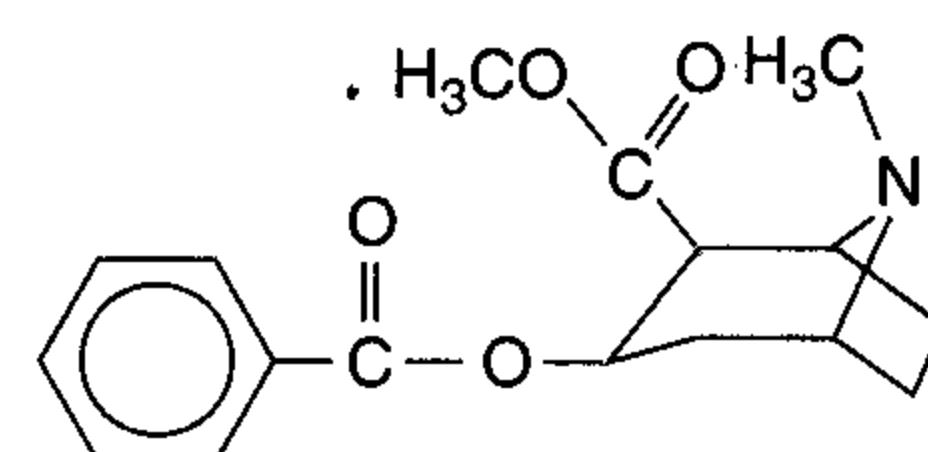
También el tamaño molecular influye en la tasa de disociación de los anestésicos locales desde sus sitios receptores (Courtney y Strichartz, 1987). Las moléculas más pequeñas del fármaco



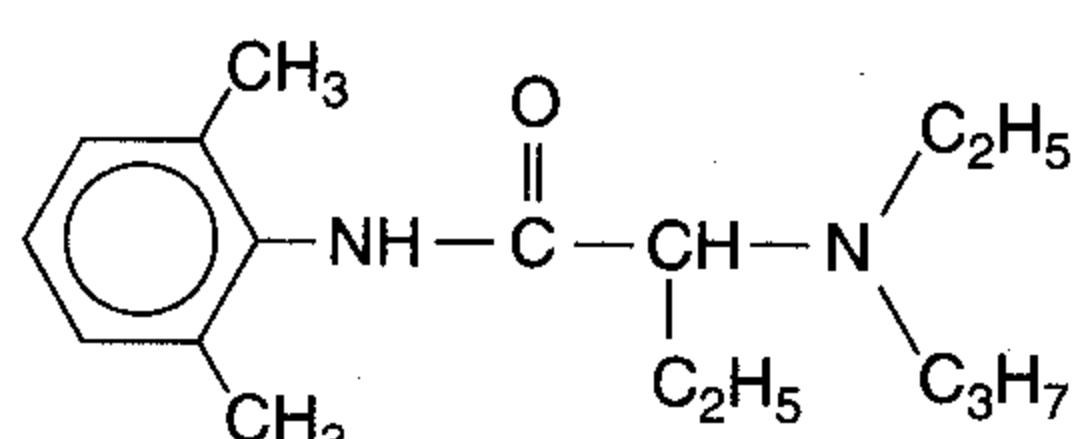
BENZOCAINA



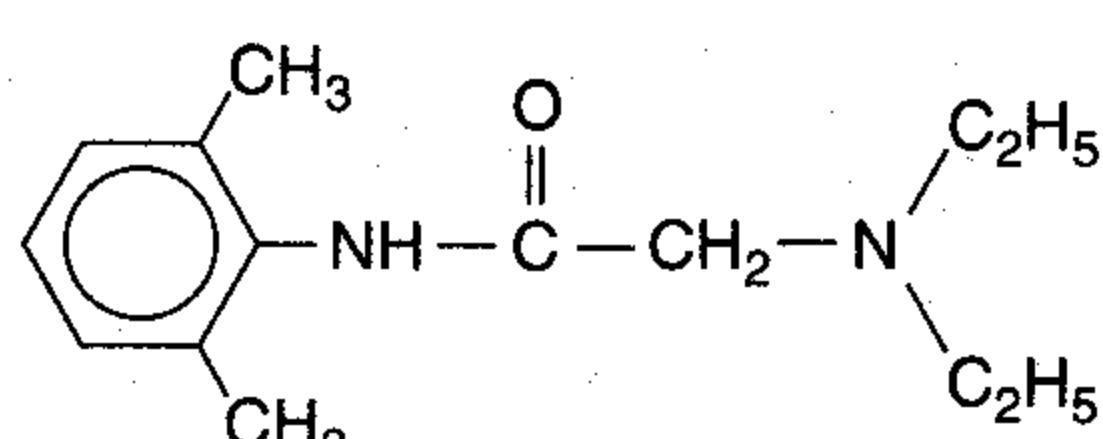
BUPIVACAINA



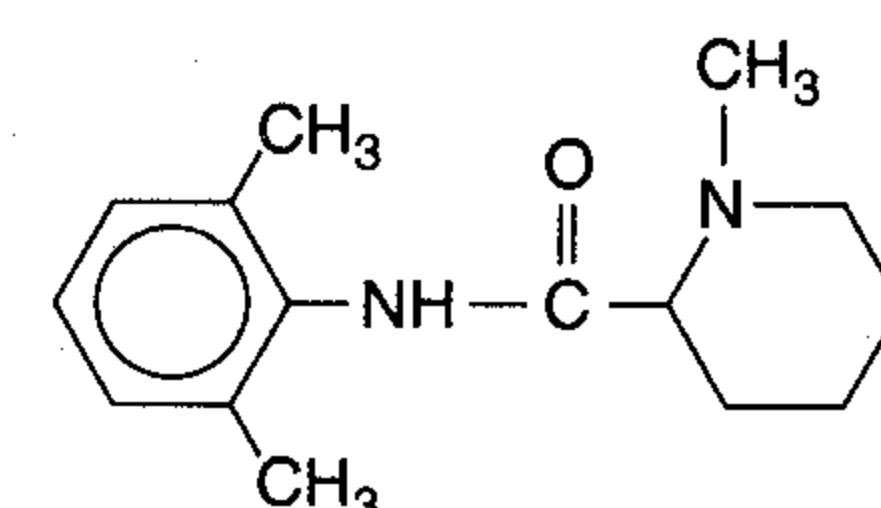
COCAINA



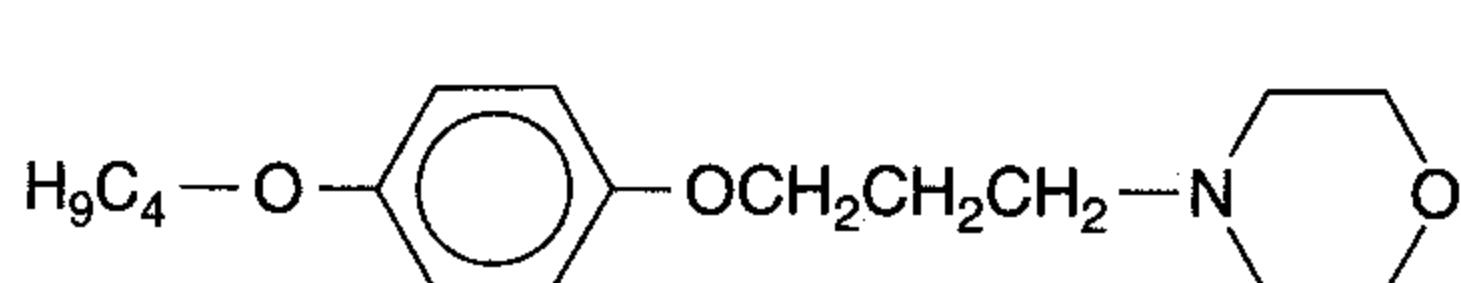
ETIDOCAINA



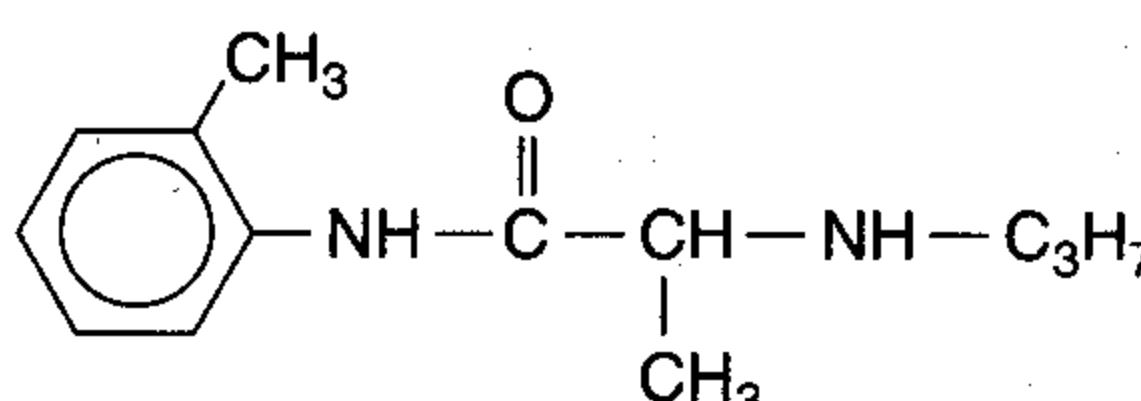
LIDOCAINA



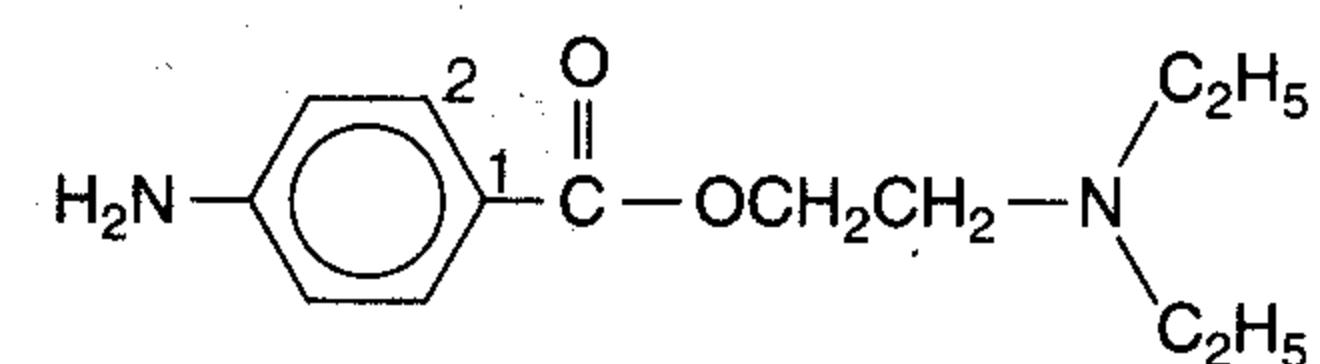
MEPIVACAINA



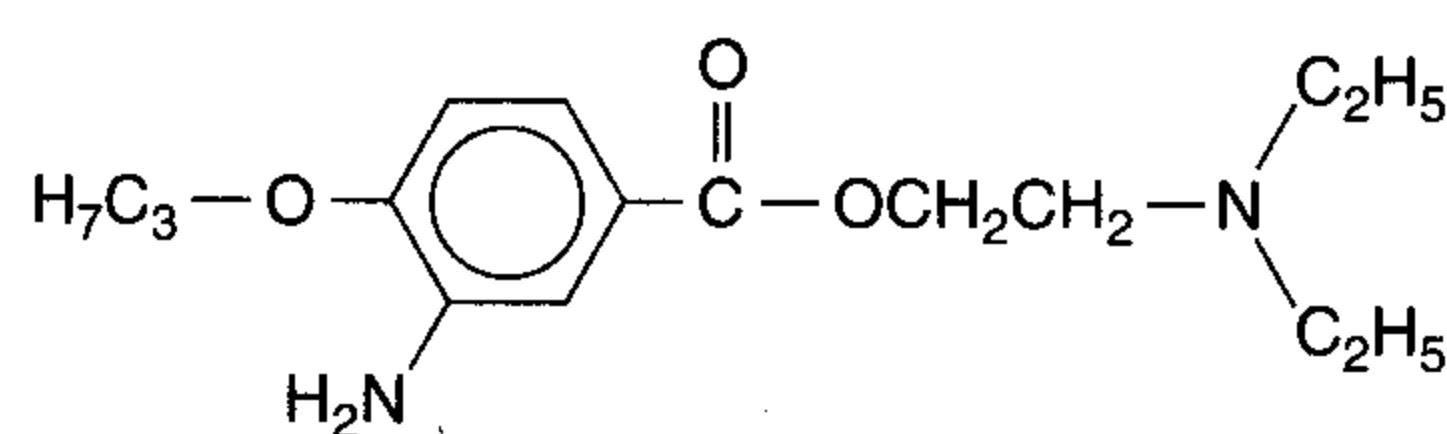
PRAMOXINA



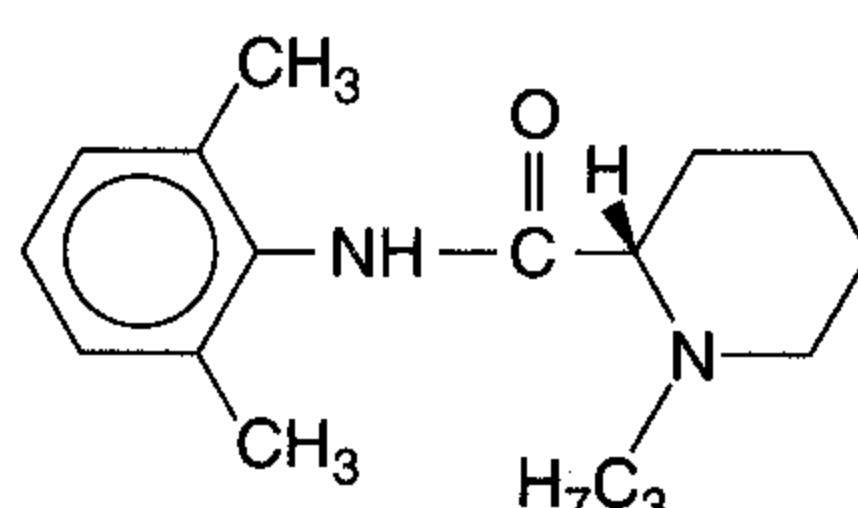
PRILOCAINA



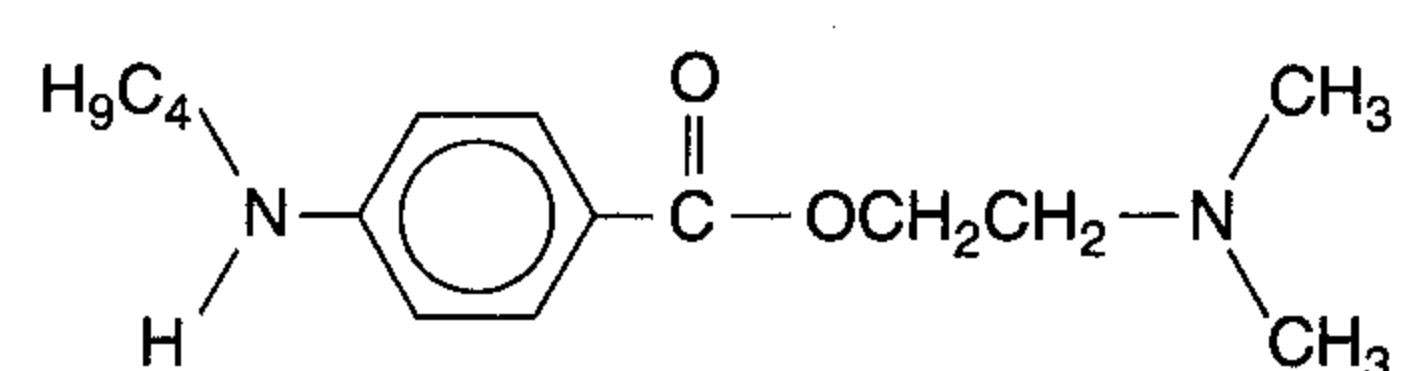
PROCAÍNA*



PROPARACAINA



ROPIVACAINA



TETRACAINA

Fig. 15-1. Fórmulas estructurales de algunos anestésicos locales.

* Obsérvese que la clorprocaina tiene un átomo de cloro en la posición 2 de la mitad aromática de procaína.

pueden escapar del sitio receptor con mayor rapidez. Esta característica es importante en los tejidos con activación rápida, en los cuales los anestésicos locales se fijan durante los potenciales de acción y se disocian durante el periodo de repolarización de la membrana. La fijación rápida de los anestésicos locales durante los potenciales de acción produce dependencia de la frecuencia y el voltaje de su acción (véase más adelante).

Mecanismo de acción. Los anestésicos locales previenen la generación y la conducción del impulso nervioso. Su sitio primario de acción es la membrana celular. El bloqueo de la conducción se puede demostrar en los axones del calamar gigante a los cuales se ha retirado el axoplasmata.

Los anestésicos locales bloquean la conducción al disminuir o prevenir el gran incremento transitorio en la permeabilidad de las membranas excitables al Na⁺ que normalmente se produce por una despolarización leve de la membrana (véanse cap. 12, y Strichartz y Ritchie, 1987). Esta acción de los anestésicos locales se debe a su interac-

ción directa con canales de Na⁺ de compuerta de voltaje. Conforme la acción anestésica se desarrolla progresivamente en un nervio, se incrementa de manera gradual el umbral para la excitabilidad eléctrica, se reduce la tasa de incremento del potencial de acción, se retrasa la conducción del impulso, y disminuye el factor de seguridad para la conducción; estos factores reducen la probabilidad de propagación del potencial de acción, y falla la conducción nerviosa.

Además de los canales del Na⁺, los anestésicos locales pueden fijarse también en otras proteínas de membrana (Butterworth y Strichartz, 1990). En particular pueden bloquear a los canales del K⁺ (Strichartz y Ritchie, 1987). Sin embargo, como la interacción de los anestésicos locales con los canales del K⁺ requiere concentraciones más altas del fármaco, el bloqueo de la conducción no conlleva cambio mayor ni sostenido en el potencial de membrana en reposo a causa del bloqueo de estos canales.

Los análogos cuaternarios de los anestésicos locales bloquean la conducción cuando se aplican de manera interna a los axones perfundidos del calamar gigante, pero son relativamente ineficaces cuando se aplican de manera externa. Estas observaciones sugieren que el sitio en el cual actúan los anestésicos locales, al menos en su forma cargada, es accesible sólo desde la superficie interior de la membrana (Narahashi y Frazier, 1971; Strichartz y Ritchie, 1987). Por tanto, los anestésicos locales aplicados de manera externa deben cruzar primero la membrana antes de poder ejercer una acción de bloqueo.

Aunque se han propuesto diversos modelos fisicoquímicos para explicar de qué manera los anestésicos locales logran bloquear la conducción (Courtney y Strichartz, 1987), en la actualidad se acepta en general que el mecanismo principal de acción de estos fármacos incluye su interacción con uno o más sitios de fijación específicos dentro del canal de Na^+ (Butterworth y Strichartz, 1990). Las investigaciones bioquímicas, biofísicas y biológicas moleculares realizadas durante el último decenio han hecho que se amplíen con rapidez los conocimientos sobre la estructura y la función del canal del Na^+ y otros canales de iones de compuerta de voltaje (véanse Catterall, 1992, y cap. 12). Los canales del Na^+ del cerebro de mamífero son complejos heterotriméricos de proteínas glucosiladas con un tamaño molecular agregado que pasa de 300 kDa; las subunidades individuales se designan α (260 kDa), β_1 (36 kDa) y β_2 (33 kDa). La gran subunidad α del canal del Na^+ contiene cuatro dominios homólogos (I a IV); se considera que cada dominio consiste en seis dominios o amplitudes transmembrana de configuración helicoidal α (S1 a S6; fig. 15-2). El poro transmembrana selectivo del Na^+ del canal parece residir en el centro, o en una estructura casi simétrica formada por los cuatro dominios homólogos. Se ha emitido la hipótesis de que la dependencia del voltaje de la abertura del canal refleja cambios de conformación que son resultado del movimiento de "cargas de compuerta" (sensores de voltaje) por reacción a los cambios en el potencial transmembrana. Las cargas de compuerta están localizadas en la espiral transmembrana S4; las espirales S4 son tanto hidrófobas como de carga positiva, y contienen residuos de lisina o arginina en cada tercera posición. Se ha postulado que estos residuos se desplazan en sentido perpendicular al plano de la membrana bajo la influencia del potencial transmembrana, e inicien una serie de cambios de conformación en los cuatro dominios que da por resultado estado abierto del canal (Catterall, 1988; fig. 15-2).

El poro transmembrana del canal de Na^+ se considera rodeado por las espirales transmembrana S5 y S6 y los segmentos cortos relacionados con la membrana que están entre ellos, designados SS1 y SS2. Los residuos aminoácidos en estos segmentos cortos son los aspectos determinantes de mayor importancia de la conductancia de iones y la selectividad del canal.

Después de abrirse, el canal del Na^+ se inactiva en unos cuantos milisegundos a causa del cierre de una compuerta de inactivación. Esta compuerta funcional está formada por el asa intracelular corta de la proteína que conecta a los dominios homólogos III y IV (fig. 15-2). El asa puede plegarse en la boca intracelular del poro transmembrana durante el proceso de inactivación, y puede ligarse a un "receptor" de compuerta de inactivación formado por la boca intracelular del poro.

Los residuos aminoácidos importantes para la fijación del anestésico local se encuentran en el segmento S6 del dominio IV (Ragsdale y col., 1994). Los residuos aminoácidos hidrófobos cercanos al centro y en el extremo intracelular del segmento S6 pueden tener interacción directa con los anestésicos locales enlazados (fig. 15-3). La mutación experimental de un gran residuo aminoácido hidrófobo (isoleucina) hasta uno más pequeño (alanina) cerca del extremo celular de este segmento crea una vía para el acceso de los fármacos anestésicos locales cargados, desde la solución extracelular hacia el sitio receptor. Estas observaciones colocan al sitio receptor del anestésico local dentro de la mitad intracelular del poro transmembrana del canal del Na^+ , con parte de su estructura constituida por aminoácidos en el segmento S6 del dominio IV.

Dependencia de la acción de los anestésicos locales respecto de la frecuencia y el voltaje. El grado de bloqueo producido por una concentración determinada de un anestésico local depende de la manera en que se haya estimulado al nervio, y de su potencial de membrana en reposo. Por tanto, un nervio en reposo es mucho menos sensible a los anestésicos locales que el que se estimula de manera repetitiva; la mayor frecuencia de la estimulación y el potencial de membrana más positivo producen un mayor grado de bloqueo anestésico. Estos efectos dependientes de la frecuencia y el voltaje se deben a que la molécula del anestésico local que se encuentra en su estado cargado logra acceso a su sitio de fijación dentro del poro sólo cuando el canal de Na^+ se encuentra en estado abierto, y porque el anestésico local se fija con mayor firmeza y estabiliza el estado inactivado del canal del Na^+ (Courtney y Strichartz, 1987; Butterworth y Strichartz 1990). Los anestésicos locales manifiestan estas propiedades en grados diferentes según su solubilidad pK_a (medida de la potencia de un ácido, definido como el logaritmo negativo de la constante de ionización del ácido) en lípidos, y su tamaño molecular. En general, la dependencia que la acción de los anestésicos locales tiene respecto de la frecuencia, está determinada fundamentalmente por la tasa de disociación a partir del sitio receptor en el poro del canal del Na^+ . Se requiere una gran frecuencia de estimulación para los fármacos que se disocian con rapidez, de modo que la fijación del fármaco durante el potencial de acción exceda a la disociación del mismo entre uno y otro potenciales. La disociación de los fármacos más pequeños y más hidró-

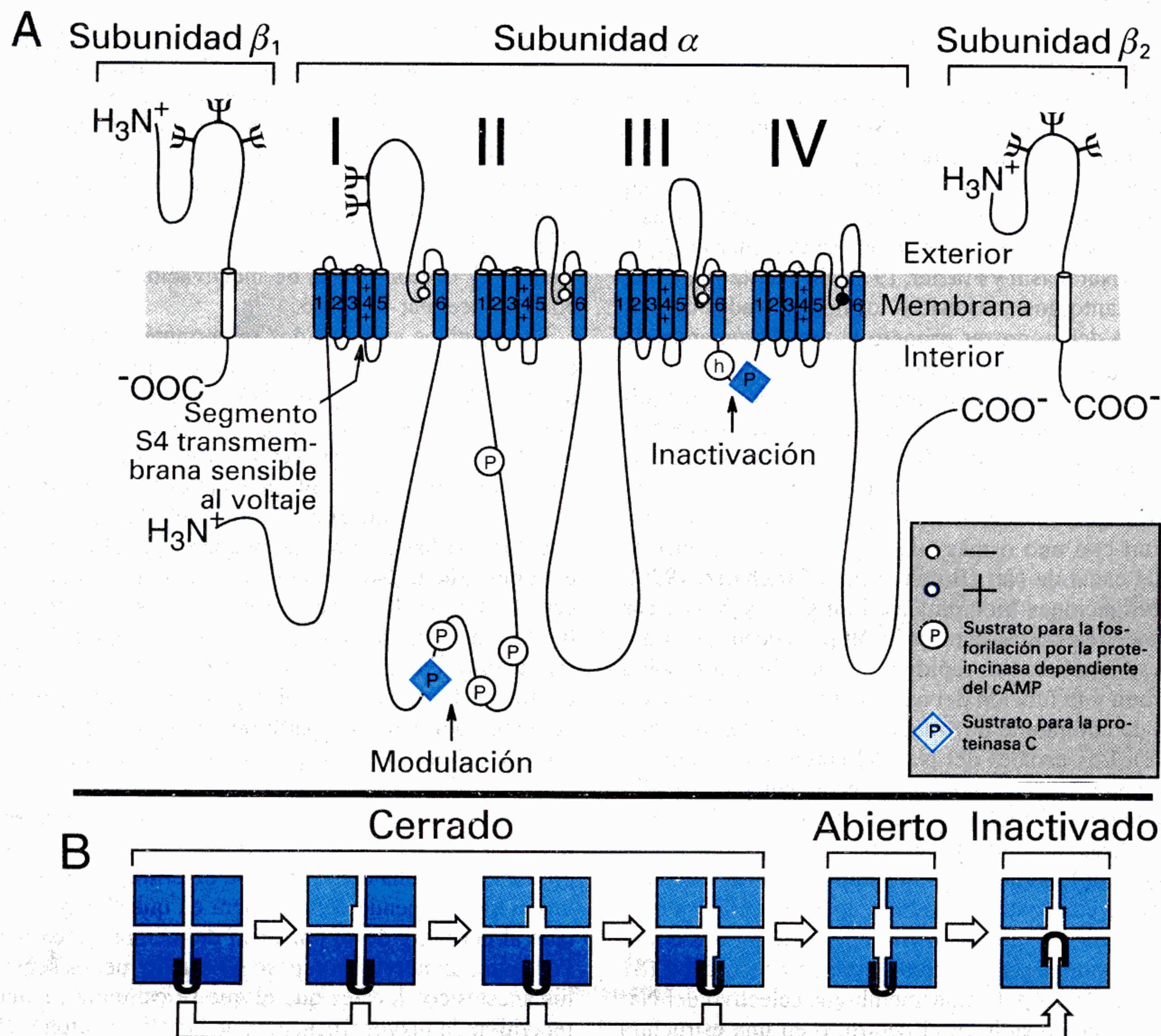


Fig. 15-2. Estructura y función de los canales del Na^+ de compuerta de voltaje.

A. Representación bidimensional de las subunidades α (centro), β_1 (izquierda) y β_2 (derecha) del canal del Na^+ de compuerta de voltaje del cerebro de mamífero. Las cadenas polipeptídicas están representadas por líneas continuas con longitud aproximadamente proporcional a la longitud real de cada segmento de la proteína del canal. Los cilindros representan regiones de espirales α transmembrana. La letra Ψ indica los sitios de glucosilación ligada a N demostrada. Obsérvese la estructura repetida de los cuatro dominios homólogos (I a IV) de la subunidad α . **Sensibilidad al voltaje.** Los segmentos S4 transmembrana de cada dominio homólogo de la subunidad α sirven como sensores de voltaje. El signo (+) representa los residuos aminoácidos de carga positiva en cada tercera posición dentro de estos segmentos. El campo eléctrico (negativo en el interior) ejerce una fuerza sobre estos residuos aminoácidos cargados, y tira de ellos hacia el lado intracelular de la membrana. **Poro.** Los segmentos transmembrana S5 y S6 y las asas cortas relacionadas con la membrana entre ellos (segmentos SS1 y SS2, véase la fig. 15-3) constituyen las paredes del poro en el centro de una distribución cuadrada aproximadamente simétrica de los cuatro dominios homólogos (véase la parte B). Los residuos aminoácidos indicados por círculos en el segmento SS2 son de importancia crítica para determinar la conductancia y la selectividad iónica del canal de Na^+ y su capacidad para fijar a las toxinas extracelulares bloqueadoras del poro tetrodotoxina y saxitoxina. **Inactivación.** El asa intracelular corta que conecta a los dominios homólogos III y IV sirve como compuerta de inactivación del canal del Na^+ . Probablemente se pliega hacia el interior de la boca intracelular del poro, y lo cierra en plazo de unos cuantos milisegundos después de abrirse el canal. Estos residuos hidrófobos (isoleucina-fenilalanina-metionina, IFM) a nivel de la posición marcada con la letra h parecen funcionar como partícula de inactivación, que entra en la boca intracelular del poro y se fija a un receptor de compuerta de inactivación en ese sitio. **Modulación.** La función de compuerta del canal de Na^+ se puede modular por fosforilación de proteínas. La fosforilación de la compuerta de inactivación entre los dominios homólogos III y IV por la proteína cinasa C vuelve lenta la inactivación. La fosforilación de los sitios en el asa intracelular entre los dominios homólogos I y II por proteína cinasa C (P) o proteína cinasa dependiente del AMP cíclico reduce la activación del canal de Na^+ .

B. Los cuatro dominios homólogos de la subunidad α del canal de Na^+ se ilustran como una distribución cuadrada, y se consideran vistas hacia abajo sobre la membrana. Se ilustra de manera esquemática la secuencia de los cambios de conformación que experimenta el canal del Na^+ durante la activación y la inactivación. Al sobrevenir la despolarización, cada uno de los cuatro dominios homólogos experimenta un cambio de conformación de manera secuencial con un estado activado. El canal del Na^+ puede abrirse una vez que se han activado los cuatro dominios. En plazo de unos cuantos milisegundos después de la apertura, se cierra la compuerta de inactivación entre los dominios III y IV sobre la boca intracelular del canal y la cierra, lo que impide la conductancia ulterior de iones. (Con autorización de Isom et al., 1994.)

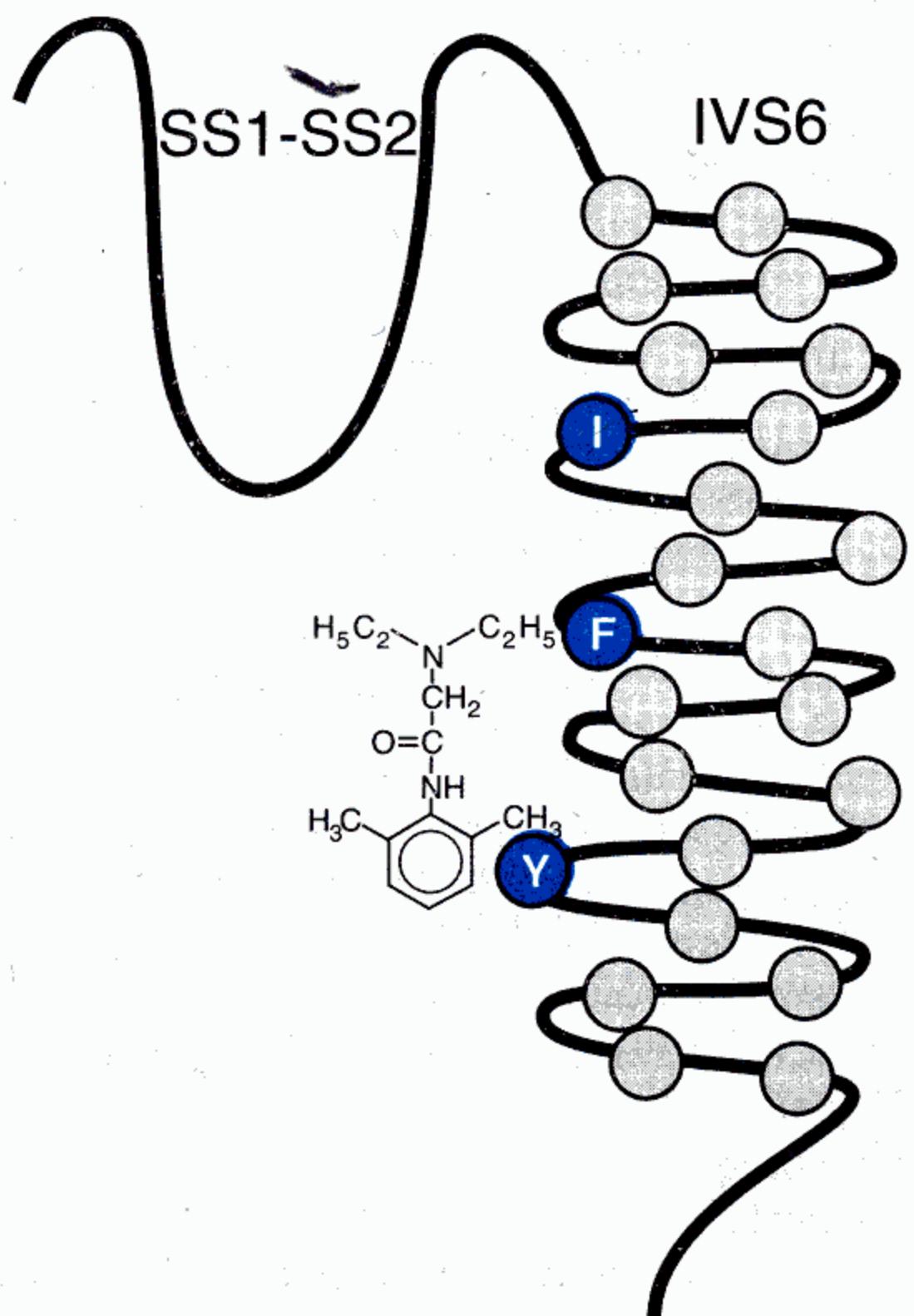


Fig. 15-3. Sitio receptor de los anestésicos locales.

El segmento S6 transmembrana en el dominio IV (IVS6) se ilustra como una espiral α junto con los segmentos SS1 y SS2 cortos adyacentes que contribuyen a la formación de la boca extracelular del poro. Cada círculo representa un residuo aminoácido en el segmento IVS6. Los tres residuos críticos para la formación del sitio de fijación del anestésico local se encuentran sombreados en azul. Se ilustra al anestésico local lidocaína insertado en dos de estos residuos, que son fenilalanina (F) 1764 y tirosina (Y) 1771. El tercer residuo sombreado es isoleucina (I) 1760. La sustitución de un residuo de alanina más pequeño en esta posición por mutagénesis direccional de sitio permite que los anestésicos locales lleguen a su sitio receptor desde el exterior de la membrana. Por tanto, se piensa que este receptor forma el límite exterior del sitio receptor (Ragsdale et al., 1994).

fobos es más rápida, de modo que se requiere una frecuencia alta de estimulación para producir un bloqueo dependiente de la frecuencia. Este bloqueo dependiente de la frecuencia de los canales de iones es el más importante para las acciones de los fármacos antiarrítmicos (cap. 35).

Sensibilidad diferencial de las fibras nerviosas a los anestésicos locales. Como regla general, las fibras nerviosas pequeñas son más susceptibles a la acción de los anestésicos locales que las fibras grandes. Así lo establecieron Gasser y Erlanger (1929) con gran claridad, con respecto a las fibras mielínicas A; estos investigadores demostraron que, cuando se aplica cocaína a un nervio cutáneo, las ondas δ (provenientes de las fibras aferentes cutáneas pequeñas) son las primeras en desaparecer, y las ondas α (de las grandes fibras) son las últimas en hacerlo. Las fibras

nerviosas más pequeñas de mamífero son amielínicas y, desde el punto de vista global, se bloquean con mayor facilidad que las mielínicas de mayor tamaño. Sin embargo, el espectro de sensibilidad de las fibras amielínicas se sobrepone en cierto grado al de las fibras mielínicas, porque estas últimas se bloquean antes que las amielínicas del mismo diámetro. En general, fibras autonómicas, fibras C amielínicas pequeñas (mediadoras de las sensaciones de dolor) y fibras $A\delta$ mielínicas pequeñas (que median las sensaciones de dolor y temperatura) se bloquean antes que las fibras $A\gamma$, $A\beta$ y $A\alpha$ mielínicas de mayor tamaño (que transmiten la información postural, de tacto, de presión y motora; Raymond y Gissen, 1987; cuadro 15-1).

Las fibras más pequeñas se bloquean preferencialmente, porque la longitud crítica sobre la que se puede propagar un impulso de manera pasiva es más corta. Esto se relaciona con la constante de propagación de espacio más breve de los cambios de voltaje a lo largo de las fibras amielínicas pequeñas, y con las distancias internodales más cortas a lo largo de los nervios mielínicos pequeños. Durante las primeras etapas del desarrollo de la acción anestésica, las primeras en quedar expuestas al anestésico conforme éste se difunde hacia adentro, a lo largo de diversas vías interfasciculares, son tramos definidos de longitud pequeña de las porciones más accesibles del tronco nervioso. Las fibras más pequeñas, con sus longitudes críticas más cortas, quedan, por tanto, bloqueadas con mayor rapidez por las soluciones anestésicas que las fibras de mayor tamaño. El mismo razonamiento se aplica a la recuperación más lenta de las fibras de mayor tamaño cuando el proceso se invierte durante la eliminación del anestésico local.

Además, el hecho de que la acción del anestésico local dependa de la frecuencia favorece el bloqueo de las fibras sensoriales pequeñas. Generan potenciales de acción prolongados (de hasta 5 ms) a frecuencia alta, en tanto que las fibras motoras generan potenciales de acción breve (menos de 0.5 ms) a una frecuencia más baja. Estas características de las fibras sensoriales en general, y de las del dolor en particular, favorecen el bloqueo dependiente de la frecuencia.

La sensibilidad de una fibra a los anestésicos locales no depende siempre de que sea sensorial o motora. Aunque la aplicación de un anestésico local a un tronco nervioso muscular produce bloqueo de las contracciones desencadenadas de manera refleja antes que las desencadenadas por la estimulación eléctrica del nervio, son igualmente sensibles las fibras tanto proprioceptivas aferentes como las motoras eferentes. Ambos tipos de fibras tienen el mismo diámetro, que es mayor que el de las fibras motoras y que inervan a los husos musculares. Es el bloqueo más rápido de estas fibras motoras de menor tamaño, más que el de las fibras sensoriales, lo que produce la pérdida preferencial de los reflejos musculares. Asimismo, en los grandes troncos nerviosos las fibras motoras suelen estar localizadas en la porción exterior del haz, y son más accesibles al anestésico local. Por tanto, las fibras motoras pueden quedar bloqueadas antes que las fibras sensoriales en los grandes nervios mixtos.

Cuadro 15-1. Susceptibilidad al bloqueo de los diversos tipos de fibras nerviosas*

Clasificación biofísica de conducción	Localización anatómica	Mielina	Diámetro μm	Velocidad de conducción, $\text{m} \cdot \text{seg}^{-1}$	Función	Sensibilidad al bloqueo
Fibras A						
A α	Aferentes y eferentes desde músculos y articulaciones	Sí	6-22	10-85	Motora y propriocepción	+
A β						++
A γ	Eferentes hacia los husos musculares	Sí	3-6	15-35	Tono muscular	++
A δ	Raíces sensoriales y nervios periféricos aferentes	Sí	1-4	5-25	Dolor, temperatura, tacto	+++
Fibras B						
	Simpáticas preganglionares	Sí	<3	3-15	Vasomotora, visceromotora, sudomotora, pilomotora	++++
Fibras C						
Simpáticas	Simpáticas posganglionares	No	0.3-1.3	0.7-1.3	Vasomotora, visceromotora, sudomotora, pilomotora	++++
Raíz dorsal	Raíces sensoriales y nervios periféricos aferentes	No	0.4-1.2	0.1-2.0	Dolor, temperatura, tacto	++++

* Con autorización de Carpenter y Mackey, 1992.

La tasa diferencial de bloqueo manifestada por las fibras de tamaños y tasas de disparo variables es de importancia práctica considerable, y parece explicar por qué los anestésicos locales afectan las funciones sensoriales de la mayor parte de los nervios en un orden que se puede predecir. Por fortuna para el paciente, la sensación de dolor suele ser la primera modalidad en desaparecer; le siguen las sensaciones de frío, calor, tacto, presión profunda y, por último, función motora, aunque es grande la variación entre individuos.

Efecto del pH. Los anestésicos locales, por ser aminas no protonadas, tienden a ser sólo ligeramente solubles. Por tanto, suelen expenderse como sales hidrosolubles, por lo general clorhidratos. Dado que los anestésicos locales son bases débiles (sus valores pK_a típicos varían entre 8 y 9), sus clorhidratos son levemente ácidos. Esta propiedad incrementa la estabilidad de los anestésicos locales de tipo éster y de cualquier otra sustancia vasoconstrictora concurrente. En condiciones ordinarias de administración, el pH de la solución anestésica local se equilibra con rapidez con el de los líquidos extracelulares.

Aunque se requieren especies no protonadas de anestésicos locales para su difusión a través de las membranas celulares, al parecer las especies catiónicas interactúan preferentemente con los canales del Na^+ . Esta conclusión ha recibido apoyo de los resultados de experimentos sobre fibras amielínicas de mamífero anestesiadas (Ritchie y Greengard, 1966). En estos experimentos la conducción pudo bloquearse o desbloquearse simplemente mediante ajustes del pH del medio de baño a 7.2 o 9.6, respectivamente, sin alterar la cantidad de anestésico presente. Narahashi y colaboradores demostraron también con claridad

la función primaria de la forma catiónica; estos investigadores perfundieron la superficie extracelular y axoplásica del axón del calamar gigante con anestésicos locales de aminas terciarias y cuaternarias (Narahashi y Frazier, 1971). Sin embargo, tanto las formas moleculares protonadas como las no protonadas poseen cierta actividad anestésica (Butterworth y Strichartz, 1990).

Prolongación de la acción por los vasoconstrictores. La duración de la acción de un anestésico local es proporcional al tiempo durante el cual se encuentra éste en contacto con el nervio. En consecuencia, los procedimientos que conservan al fármaco a nivel del nervio prolongan el periodo de anestesia. La propia cocaína produce constrección de los vasos sanguíneos al potenciar la acción de la noradrenalina (caps. 6 y 10); por tanto, previene su propia absorción. En el ejercicio clínico los preparados de anestésicos locales suelen contener un vasoconstrictor, por lo general adrenalina. El vasoconstrictor efectúa una función doble. Al disminuir el ritmo de absorción, no sólo localiza al anestésico a nivel del sitio deseado sino que permite que el ritmo al que se destruye en el cuerpo se conserve paralelo al ritmo al cual se absorbe en la circulación. Esto disminuye su toxicidad general. Debe observarse, sin embargo, que la adrenalina dilata también los lechos vasculares del músculo estriado por acciones en los receptores β_2 y, por tanto, entraña el potencial de incrementar la toxicidad general del anestésico depositado en el tejido muscular.

Parte del agente vasoconstrictor se puede absorber por vía general, en ocasiones a un grado suficiente para producir reacciones adversas (véase más adelante). Puede haber también cicatrización retrasada de las heridas, ede-

ma tisular o necrosis después de la anestesia local. Estos efectos parecen deberse en parte a que las aminas simpaticomiméticas incrementan el consumo de oxígeno de los tejidos; esto, aunado a la vasoconstricción, produce hipoxia y lesión tisular local. El uso de anestésicos locales que contienen vasoconstrictores durante las intervenciones quirúrgicas de dedos, manos o pies que producen contracción prolongada de las arterias principales en presencia de circulación colateral limitada, podría producir lesión hipóxica irreversible, necrosis tisular y gangrena.

Efectos adversos de los anestésicos locales. Además de bloquear la conducción en los axones en el sistema nervioso periférico, los anestésicos locales interfieren con la función de todos los órganos en los que ocurre conducción o transmisión de los impulsos. Por tanto, tienen efectos importantes en el sistema nervioso central (SNC), los ganglios autonómicos, la unión neuromuscular y todas las formas de músculo (*véanse*, para una revisión, Covino, 1987; Garfield y Gugino, 1987; Gintant y Hoffman, 1987). El peligro de estas reacciones adversas es proporcional a la concentración del anestésico local que se alcanza en la circulación.

Sistema nervioso central. Después de su absorción, los anestésicos locales pueden producir estimulación del SNC con inquietud y temblor que pueden llegar hasta convulsiones clónicas. En general, cuanto más potente sea el anestésico, tanto más fácil será que produzca convulsiones. Así pues, las alteraciones de la actividad del SNC son predecibles a partir del anestésico local en cuestión y su concentración sanguínea. La estimulación central va seguida de depresión; suele sobrevenir la muerte por insuficiencia respiratoria.

La evidente estimulación y la depresión subsecuente producidas por la aplicación de un anestésico local en el SNC se deben, al parecer, a la sola depresión de la actividad neuronal; se piensa que la depresión selectiva de las neuronas inhibidoras explica la fase de excitación, *in vivo*. La administración general rápida de anestésicos locales puede causar la muerte sin signos de estimulación del SNC, o con éstos sólo de manera transitoria. En estas condiciones, la concentración del fármaco se incrementa con tal rapidez que probablemente se depriman de manera simultánea todas las neuronas. El control de las vías respiratorias y el apoyo de la respiración son aspectos esenciales del tratamiento durante la etapa tardía de la intoxicación. La administración de benzodiazepinas o de barbitúricos de acción rápida por vía intravenosa es la medida más adecuada, tanto para prevenir como para detener las convulsiones (cap. 17). Las benzodiazepinas se pueden administrar a manera de premedicación antes del tratamiento anestésico.

Aunque la queja más frecuente acerca de los efectos de los anestésicos locales en el SNC es la somnolencia, la lidocaína puede producir disforia o euforia y fasciculaciones musculares. Más aún, tanto lidocaína como procaína pueden causar pérdida del conocimiento, precedida sólo por síntomas de sedación (Covino, 1987). Aunque también otros anestésicos locales tie-

nen este efecto, la cocaína altera particularmente el talante y la conducta. En el capítulo 24 se analizan estos efectos de la cocaína y su potencial de abuso.

Unión neuromuscular y sinapsis ganglionar. Los anestésicos locales afectan también la transmisión en la unión neuromuscular. Por ejemplo, la procaína puede bloquear la reacción del músculo estriado a las andanadas nerviosas motoras máximas, y a la acetilcolina, en concentraciones en las cuales el músculo reacciona normalmente a la estimulación eléctrica directa. A nivel de los ganglios autonómicos ocurren efectos similares, consecutivos al bloqueo del canal de iones del receptor de acetilcolina (Neher y Steinbach, 1978; Charnet y col., 1990).

Aparato cardiovascular. Despues de su absorción por vía general, los anestésicos locales actúan en el aparato cardiovascular (Covino, 1987). El sitio primario de acción es el miocardio, en el cual disminuyen la excitabilidad eléctrica, la frecuencia de conducción y la fuerza de contracción. Además, la mayor parte de los anestésicos locales producen dilatación arteriolar. Los efectos cardiovasculares suelen verse sólo después de que se alcanzan concentraciones generales altas y se producen efectos en el SNC. Sin embargo, en algunos casos hasta las dosis más bajas producirán colapso cardiovascular y muerte, probablemente por acción en el marcapaso intrínseco o iniciación repentina de fibrilación ventricular. Sin embargo, debe observarse que la taquicardia y la fibrilación ventriculares son consecuencias relativamente raras de los anestésicos locales distintos de la bupivacaína. En el capítulo 15 se habla de los efectos de anestésicos locales como lidocaína y procainamida, que se emplean también como fármacos antiarrítmicos. Por último, debe insistirse en que los efectos cardiovasculares adversos de los anestésicos locales pueden ser resultado de su administración intravascular inadvertida, sobre todo si también hay adrenalina.

Músculo liso. Los anestésicos locales deprimen las contracciones en el intestino intacto y en tiras de intestino aislado (Zipf y Dittmann, 1971). Relajan también el músculo liso vascular y bronquial, aunque las concentraciones bajas pueden producir inicialmente contracción de los mismos (Covino, 1987). Las anestesias raquídea y epidural, lo mismo que la instilación de anestésicos locales en la cavidad peritoneal, producen parálisis del sistema nervioso simpático que puede dar por resultado aumento del tono de la musculatura gastrointestinal (*véase* más adelante). Los anestésicos locales pueden incrementar el tono en reposo y disminuir las contracciones del músculo uterino humano aislado; sin embargo, rara vez se deprimen las contracciones uterinas durante la anestesia regional que se administra durante el trabajo de parto.

Hipersensibilidad a los anestésicos locales. Son raros los individuos hipersensibles a los anestésicos locales. La reacción puede manifestarse como dermatitis alérgica o

ataque asmático característico (Covino, 1987). Es importante distinguir entre las reacciones alérgicas y los efectos adversos tóxicos. Parece ocurrir sensibilidad casi exclusivamente con los anestésicos locales del tipo estérico, y en muchos casos se extiende a los compuestos relacionados desde el punto de vista químico. Por ejemplo, los individuos sensibles a la procaína pueden reaccionar a compuestos estructuralmente semejantes (*p. ej.*, tetracaína) por medio de la reacción a un metabolito común. Aunque los agentes del tipo de las amidas están esencialmente libres de este problema, sus soluciones pueden contener conservadores, como metilparabén, que no lo están (Covino, 1987).

Metabolismo de los anestésicos locales. Tiene gran importancia práctica el destino metabólico de los anestésicos locales, porque su toxicidad depende, en gran medida, del equilibrio entre sus tasas de absorción y eliminación. Como se señaló antes, la tasa de absorción de muchos anestésicos se puede reducir en grado considerable al incorporar un agente vasoconstrictor en la solución anestésica. Sin embargo, la tasa de destrucción de los anestésicos locales varía en gran medida, y éste es un factor de primera importancia en la determinación de la seguridad de un agente en particular. Como la toxicidad se relaciona con la concentración del fármaco libre, la fijación del anestésico a proteínas en el suero y en los tejidos reduce la concentración de fármaco libre en la circulación general y, por tanto, reduce su toxicidad. Por ejemplo, durante la anestesia regional intravenosa de una extremidad, cerca de 50% de la dosis original del anestésico se encontrará fija aún en los tejidos a los 30 min de soltar el torniquete; los pulmones fijan también grandes cantidades de los anestésicos locales (Arthur, 1987).

Algunos de los anestésicos locales ordinarios (*p. ej.*, tetracaína) son ésteres. Se hidrolizan e inactivan primordialmente por acción de una esterasa plasmática, probablemente colinesterasa plasmática. El hígado participa también en la hidrólisis de estos fármacos. Como el líquido cefalorraquídeo contiene poca o ninguna esterasa, la anestesia producida por la inyección intratecal de un agente anestésico persistirá hasta que éste se haya absorbido en la sangre.

En general, el retículo endoplásmico hepático degrada a los anestésicos locales enlazados con amidas, y las reacciones iniciales consisten en N-desalquilación e hidrólisis subsecuente (Arthur, 1987). Sin embargo, en el caso de la prilocaina la etapa inicial es hidrolítica, con formación de metabolitos de la *o*-toluidina que pueden producir metahemoglobinemia. Deberá tenerse precaución con el empleo amplio de los anestésicos locales ligados con amidas en los pacientes que experimentan hepatopatía grave. Los anestésicos locales enlazados con amidas se fijan en grado extenso (55 a 95%) con proteínas plasmáticas, en particular la glucoproteína α_1 -ácida. Son muchos los factores

que incrementan la concentración de esta proteína plasmática (cáncer, intervenciones quirúrgicas, traumatismos, infarto del miocardio, tabaquismo, uremia) o la disminuyen (anticonceptivos orales). Esto da por resultado cambios en la cantidad de anestésico que llega al hígado para su metabolismo, e influye así en la toxicidad general. También se producen cambios relacionados con la edad en la fijación de los anestésicos locales en proteínas. El neonato es relativamente deficiente en proteínas plasmáticas que se fijan a los anestésicos locales y, por tanto, manifiesta mayor susceptibilidad a la toxicidad. Las proteínas plasmáticas no son los únicos determinantes de la disponibilidad de los anestésicos locales. La captación pulmonar puede desempeñar también una función de importancia en la distribución de los anestésicos locales ligados con amidas por el cuerpo (Arthur, 1987).

COCAINA

Propiedades químicas. Como se señaló en la introducción, la cocaína se encuentra en abundancia en las hojas de la coca y es un éster del ácido benzoico y de la metilecgonina. La ecgonina es la base alcohólica amínica estrechamente relacionada con la tropina, alcohol amínico de la atropina. Tiene la misma estructura básica que los anestésicos locales sintéticos (fig. 15-1).

Acciones farmacológicas y preparados. Las acciones clínicamente deseables de la cocaína son bloqueo de los impulsos nerviosos, a causa de sus propiedades anestésicas locales, y vasoconstricción local, secundaria a inhibición de la recaptación de noradrenalina. Han disminuido de manera sostenida las aplicaciones clínicas de la cocaína, su toxicidad y su potencial de abuso. Su alta toxicidad se debe al bloqueo de la captación de catecolaminas en los sistemas nerviosos tanto central como periférico. Sus propiedades eufóricas se deben primordialmente a la inhibición de la captación de catecolaminas, en particular la dopamina, a nivel de las sinapsis del sistema nervioso central. Otros anestésicos locales no bloquean la captación de noradrenalina ni producen sensibilización a las catecolaminas, vasoconstricción o midriasis, fenómenos característicos con la cocaína. En la actualidad, la cocaína se emplea primordialmente para producir anestesia tópica de las vías respiratorias superiores, sitio en el que sus propiedades vasoconstrictora y anestésica local combinadas, ofrecen anestesia y enjutamiento de la mucosa con un solo agente. El clorhidrato de cocaína se usa en solución en concentraciones de 1, 4 o 10% para aplicación tópica. Para la mayor parte de las aplicaciones se prefiere el preparado al 1 o al 4%, con el fin de reducir la toxicidad. Por su potencial de abuso, la cocaína se encuentra en la lista de la Drug Enforcement Agency de fármacos del tipo II.

LIDOCAINA

La lidocaina (XYLOCAINE), que apareció en el mercado en 1948, es en la actualidad el anestésico local de mayor uso. En la figura 15-1 se ilustra su estructura química.

Acciones farmacológicas. Ya se han descrito las acciones farmacológicas que la lidocaína tiene en común con otros agentes anestésicos locales. La lidocaína produce una anestesia más rápida, más intensa, de mayor duración y más extensa que una concentración igual de procaína. A diferencia de esta última, es una aminoetilamida y es el miembro prototípico de esta clase de agentes anestésicos locales. Es una buena elección en el caso de individuos sensibles a los anestésicos locales de tipo estérico.

Absorción, destino y eliminación. La lidocaína se absorbe con rapidez después de su administración parenteral y desde las vías digestivas y respiratorias. Aunque es eficaz cuando se emplea sin algún vasoconstrictor, en presencia de adrenalina disminuyen su tasa de absorción y su toxicidad, y suele prolongarse su acción. Se desalquila en el hígado por acción de oxidases de función mixta hasta monoetilglicinxilidida y glicinxilidida, que se pueden metabolizar aún más hasta monoetilglicina y xilidida. Tanto la monoetilglicinxilidida como la glicinxilidida conservan la actividad anestésica local. En el ser humano, cerca de 75% de la xilidida se excreta por la orina como el metabolito ulterior 4-hidroxi-2,6-dimetilanalanina (Arthur, 1987).

Toxicidad. Los efectos adversos de la lidocaína que se observan al incrementar la dosis consisten en somnolencia, zumbidos, disgeusia, mareos y fasciculaciones. Conforme se incrementa la dosis, sobrevendrán convulsiones, coma y depresión respiratoria con paro. Suele producirse depresión cardiovascular de importancia clínica en concentraciones séricas de lidocaína que producen efectos notables en el SNC. Los metabolitos *monoetilglicinxilidida* y *glicinxilidida* pueden contribuir a la producción de algunos de estos efectos adversos.

Aplicaciones clínicas. La lidocaína tiene una gran amplitud de aplicaciones clínicas como anestésico local; es útil en casi cualquier aplicación en la que se necesita un anestésico local de duración intermedia. Se emplea también como agente antiarrítmico (cap. 35).

BUPIVACAÍNA

Acciones farmacológicas. La *bupivacaína* (MARCAINE, SENSORCAINE), que se aprobó para aplicación clínica en 1963, es un anestésico local amídico muy usual hoy en día. Su estructura es semejante a la de la lidocaína, salvo en que el grupo que contiene a la amina es una butilpiperidina (fig. 15-1). Es un agente poderoso capaz de producir anestesia de larga duración. Su acción prolongada, aunada a su tendencia a producir bloqueo más sensorial que motor, ha convertido a este fármaco en un agente preferente para producir anestesia prolongada durante el trabajo de parto o el periodo posoperatorio. Puede utilizarse para brindar varios días de analgesia eficaz aprovechando catéteres permanentes y venoclisis ya instaladas.

Toxicidad. La bupivacaína (y la etidocaína, véase más adelante) son más cardiotóxicas en dosis equiefícales que la lidocaína. Desde el punto de vista clínico, esto se manifiesta por arritmias ventriculares graves y depresión del miocardio después de administración intravascular inadvertida de grandes dosis del fármaco. La cardiotoxicidad incrementada de la bupivacaína se debe, tal vez, a factores múltiples. Lidocaína y bu-

pivacaína bloquean a los canales del Na^+ cardiacos con rapidez durante la sístole. Sin embargo, la bupivacaína se disocia con mucho mayor lentitud que la lidocaína durante la diástole, de modo que persiste bloqueada una fracción importante de los canales del Na^+ al final de la diástole (a frecuencias cardíacas fisiológicas) con bupivacaína (Clarkson y Hondeghem, 1985). Por tanto, el bloqueo producido por la bupivacaína es acumulativo y mucho mayor que el que cabría esperar por su potencia anestésica local. Al menos una parte de la toxicidad cardíaca de la bupivacaína se puede mediar de manera central, puesto que la inyección directa de pequeñas cantidades de bupivacaína en el bulbo raquídeo puede producir arritmias ventriculares malignas (Thomas y col., 1986). La cardiotoxicidad inducida por el fármaco puede ser muy difícil de tratar, y su gravedad se incrementa en presencia de acidosis, hipercarbia e hipoxemia.

OTROS ANESTÉSICOS LOCALES SINTÉTICOS

El número de anestésicos locales sintéticos es tan grande que resulta impráctico considerarlos a todos aquí. Algunos son demasiado tóxicos para aplicarse en inyección. Su uso se restringe a la aplicación oftálmica (cap. 65) o tópica sobre mucosas o piel (cap. 64). Sin embargo, muchos anestésicos locales son adecuados para la infiltración o la inyección, a fin de producir bloqueo nervioso; algunos son útiles también para la aplicación tópica. A continuación se exponen las categorías principales de anestésicos locales.

Anestésicos locales adecuados para inyección

Clorprocaina. La *clorprocaina* (MESACAIN), anestésico estérico local introducido en el ejercicio clínico en 1952, es un derivado clorado de la procaína (fig. 15-1). Sus principales ventajas son iniciación rápida de una acción que dura poco, y toxicidad aguda reducida, a causa de su metabolismo rápido (semidesintegración plasmática de cerca de 25 s). El entusiasmo por su empleo ha sido templado por los informes de bloqueo sensorial y motor prolongado después de la administración epidural o subaracnoidea de grandes dosis. Esta toxicidad parece haber sido consecuencia del pH bajo y la utilización de metabisulfito de sodio como conservador en los primeros preparados de este agente. No se han publicado informes de neurotoxicosis con los preparados más nuevos de la clorprocaina, que contienen EDTA cálcico como conservador, aunque estos preparados tampoco se recomiendan para la administración introrraquídea. Se ha informado también una incidencia mayor que la esperada de dorsalgia muscular después de la anestesia epidural con 2-clorprocaina (Stevens y col., 1993). Se piensa que esta dorsalgia es causada por tetania de los músculos pararraquídeos, que puede ser consecuencia de fijación del Ca^{2+} por el EDTA incluido como conservador; la incidencia de la dorsalgia parece relacionarse con el volumen de fármaco inyectado y con su empleo para la infiltración cutánea.

Etidocaína. La *etidocaína* (DURANEST), introducida en clínica en 1972, es una aminoamida de acción prolongada (fig. 15-1). Su inicio de acción es más inmediato que el de la bupivacaína, y es equivalente al de la lidocaína, pero la duración del efecto es semejante a la de la primera. En comparación con la bupivacaí-

na, la etidocaína produce bloqueo motor preferencial. Por tanto, aunque tiene utilidad para operaciones quirúrgicas que requieren relajación intensa de músculo esquelético, su aplicación en el trabajo de parto o para analgesia posoperatoria es limitada. Su toxicidad cardiaca es semejante a la de la bupivacaína (véase antes).

Mepivacaína. La *mepivacaína* (CARBOCAINE, otros preparados), aparecida en 1957, es una aminoamida de acción intermedia (fig. 15-1). Sus propiedades farmacológicas son similares a las de la lidocaína. Sin embargo, la mepivacaína es más tóxica para el neonato y, por tanto, no se emplea para la anestesia obstétrica. La toxicidad incrementada de la mepivacaína en el neonato se relaciona, no con su metabolismo más lento en el individuo de esta edad, sino con el atrapamiento de iones que produce, a causa del pH más bajo de la sangre neonatal y la pK_a de la mepivacaína. A pesar de su metabolismo lento en el neonato, parece tener un índice terapéutico ligeramente más alto en el adulto que la lidocaína. El inicio de su acción es semejante al de la lidocaína, y su duración un poco más prolongada (cerca de 20%) que la de la lidocaína en ausencia de vasoconstrictor coadministrado. La mepivacaína no es eficaz como anestésico tópico.

Prilocaina. La *prilocaina* (CITANEST) es una aminoamida de acción intermedia (fig. 15-1), con un perfil farmacológico semejante al de la lidocaína. Las diferencias principales consisten en que produce poca vasodilatación y, por tanto, se puede emplear sin vasoconstrictor si se desea, y su volumen incrementado de distribución reduce su toxicidad para el SNC, lo que la convierte en un agente adecuado para los bloqueos regionales intravenosos (véase más adelante). Es un agente único entre los anestésicos locales por su tendencia a producir metahemoglobinemía. Este efecto es consecuencia del metabolismo del anillo aromático hasta *o*-toluidina. El desarrollo de metahemoglobinemía depende de la dosis total administrada, y suele manifestarse después de una dosis de 8 mg/kg. En personas sanas, la metahemoglobinemía no suele ser problema. Si es necesario, se puede tratar mediante administración intravenosa de azul de metileno (1 a 2 mg/kg). La metahemoglobinemía después de la administración de prilocaina ha limitado su uso en la anestesia obstétrica, porque complica la valoración del neonato. Además, la metahemoglobinemía es más frecuente en neonatos, a causa de la resistencia disminuida de la hemoglobina fetal a las tensiones oxidantes y a la inmadurez de las enzimas del neonato, que reconvierten a la metahemoglobina hacia el estado ferroso.

Ropivacaína. La toxicidad cardiaca de la bupivacaína estimuló el interés por crear un anestésico local de larga duración que fuera menos tóxico. El resultado de esta búsqueda fue el desarrollo de una nueva aminoetilamida, la *ropivacaína* (fig. 15-1), *S*-enantiómero de la 1-propil-2',6'-pipecoloxilidida. El *S*-enantiómero, al igual que la mayor parte de los anestésicos locales con centro quirral, se eligió porque tiene menor toxicidad que el isómero *R*. Esto se debe, posiblemente, a la captación más lenta, que da por resultado concentraciones sanguíneas más bajas de una dosis determinada. La ropivacaína es un poco menos potente que la bupivacaína para producir anestesia. Parece ser menos cardiotóxica en diversos modelos animales que las dosis equieficas de bupivacaína. En estudios clínicos, la ropivacaína pa-

rece ser adecuada para las anestesias tanto epidural como regional, con una acción de duración semejante a la que manifiesta la bupivacaína. Tiene interés el que parece respetar más aún a las fibras de conducción motora que la bupivacaína.

Procaína. La *procaína* (NOVOCAIN), que se introdujo en el ejercicio clínico en 1905, fue el primer anestésico local sintético y es un aminoéster (fig. 15-1). Aunque antes se administraba mucho, hoy su aplicación se limita a la anestesia por infiltración y, en ocasiones, para producir bloqueo nervioso con fines diagnósticos. Esto se debe a su baja potencia, la lentitud de su inicio de acción y la duración breve de ésta. Aunque su toxicidad es bastante baja, se hidroliza in vivo para producir ácido paraaminobenzoico, que inhibe la acción de las sulfamidas. Por tanto, no deben darse grandes dosis a pacientes que están tomando fármacos del grupo de las sulfamidas.

Tetracaína. La *tetracaína* (PONTOCAINE), que inició su aplicación clínica en 1932, es un aminoéster de larga acción (fig. 15-1). Es mucho más potente y de acción más prolongada que la procaína. La tetracaína es más tóxica, porque se metaboliza con mayor lentitud que los otros ésteres anestésicos locales de uso frecuente. En la actualidad se usa extensamente para la anestesia raquídea, cuando se requiere un fármaco de acción prolongada. La tetracaína se incorpora también en diversos preparados anestésicos tópicos. Con la aparición de la bupivacaína, es raro que hoy se utilice la tetracaína para los bloqueos nerviosos periféricos, por su lento inicio de acción y su toxicidad.

Anestésicos locales utilizados principalmente para anestesiar las mucosas y la piel

Algunos anestésicos son demasiado irritantes o muy ineficaces para aplicarse en el ojo. Sin embargo, son útiles como anestésicos tópicos en piel y mucosas. Estos preparados tienen eficacia para el alivio sintomático del prurito anal y genital, la erupción por ortigas y otras muchas dermatosis agudas y crónicas. En ocasiones se combinan con un glucocorticoide o un antihistamínico, y se cuenta con ellos en diversos preparados comerciales.

La *dibucaina* (NUPERCAINAL) es un derivado de la quinolina. Su toxicidad ocasionó que se retirara del mercado estadounidense como preparado inyectable; sin embargo, conserva gran popularidad fuera de Estados Unidos como anestésico raquídeo. En la actualidad se cuenta con este agente en presentaciones de crema y de pomada para aplicación dermatológica.

El *clorhidrato de diclonina* (DYCLONE) tiene una acción que se inicia con rapidez y un efecto de duración equivalente al de la procaína. Se absorbe por piel y mucosas. El compuesto se emplea en solución, a una concentración de 0.5 o 1.0% para la anestesia tópica durante la endoscopia, para el dolor de la mucositis bucal consecutivo a radioterapia o quimioterapia, y para procedimientos anogenitales.

El *clorhidrato de pramoxina* (ANUSOL, TRONOTHANE, otros preparados) es un agente anestésico de superficie que no es un éster del benzoato. Su estructura química diferente (fig. 15-1) puede ser útil para reducir el peligro de reacciones de sensibilidad cruzada en pacientes alérgicos a otros anestésicos locales. La pramoxina produce anestesia superficial satisfactoria, y se tol-

ra razonablemente bien en piel y mucosas. Es demasiado irritante para aplicarse en el ojo o la nariz. Se cuenta con diversos preparados para uso tópico, que por lo general contienen pramoxina al 1 por ciento.

Anestésicos de solubilidad baja

Algunos anestésicos locales son poco solubles en agua y, por tanto, se absorben con demasiada lentitud para ser tóxicos. Se pueden aplicar directamente en heridas y superficies ulceradas, sitios en los que permanecen durante períodos largos para producir acción anestésica sostenida. Desde el punto de vista químico, son ésteres del ácido paraaminobenzoico que carecen del grupo aminoterminal presente en los anestésicos locales descritos antes. El miembro más importante de la serie es la *benzocaína* (etilaminobenzoato; AMERCAINE ANESTHETIC, otros preparados). La benzocaína es similar desde el punto de vista estructural a la procaína; la diferencia consiste en que carece de grupo dietilamina terminal (fig. 15-1). Se ha incorporado en gran número de preparados tópicos. Se ha informado que la benzocaína produce metahemoglobinemía (véase en el texto lo referente a metahemoglobinemía causada por la prilocaina); en consecuencia, deben obedecerse con todo cuidado las recomendaciones posológicas.

Anestésicos locales restringidos en gran medida al uso oftalmológico

La anestesia de córnea y conjuntiva se puede lograr con facilidad mediante aplicación tópica de anestésicos locales. Sin embargo, la mayor parte de los anestésicos locales ya descritos son demasiado irritantes para aplicación oftálmica. El primer anestésico local utilizado en oftalmología, la cocaína, tiene la desventaja de producir midriasis y esfacelo corneal, y ha perdido aceptación. Los dos compuestos de mayor uso en la actualidad son *proparacaína* (ALCAINE, OPHTHAINE, otros preparados) y tetracaína (fig. 15-1). Además de ser menos irritante durante la administración, la proparacaína presenta la ventaja de tener muy poca semejanza antigenética con los demás anestésicos locales del grupo del benzoato. Por tanto, en ocasiones se puede emplear en sujetos sensibles a los anestésicos locales del tipo de los aminoésteres.

En aplicación oftálmica, estos anestésicos locales se instilan de una sola gota a la vez. Si la anestesia es incompleta, se aplican gotas sucesivas hasta obtener resultados satisfactorios. La duración de la anestesia depende, sobre todo, de lo vascularizado que esté el tejido; por consiguiente, es más prolongada en la córnea normal y menos en la conjuntiva inflamada. En este último caso se requieren instilaciones repetidas para conservar la anestesia adecuada todo el tiempo que dure el procedimiento. La administración de anestesia tópica en el ojo, a largo plazo, se ha vinculado con retraso de la cicatrización y formación de hoyuelos y esfacelos sobre el epitelio corneal, además de predisposición del ojo a la lesión inadvertida. Por tanto, el paciente no debe administrarse por sí solo estos fármacos. Véase en el capítulo 65, lo referente al modo de administración del fármaco, la farmacocinética y los aspectos de toxicidad propios de la aplicación oftálmica.

Estas toxinas son dos de los venenos más potentes que se conocen; la dosis letal mínima de cada una en el ratón es de cerca de 8 µg/kg. Ambas toxinas son causa de envenenamiento mortal en el ser humano. La tetrodotoxina se encuentra en las góndolas y otros tejidos viscerales de algunos peces del orden *Tetraodontiformes* (a los cuales pertenece el pez *fugu* japonés, o pez globo). Se encuentra también en la piel de algunos reptiles de la familia *Salamandridae* y de la rana de Costa Rica *Atelopus*. La saxitoxina, y posiblemente algunas toxinas relacionadas, son sustancias que elaboran los dinoflagelados *Gonyaulax catanella* y *Gonyaulax tamerensis*, y que se retienen en los tejidos de las almejas y otros crustáceos que se alimentan de estos microorganismos. Si se satisfacen las condiciones de temperatura y luz, *Gonyaulax* puede multiplicarse con tanta rapidez que produce cambios del color del océano; de ahí el término *marea roja*. Los crustáceos que se alimentan de *Gonyaulax* en esta época se vuelven extremadamente tóxicos para el ser humano, y son la causa de los brotes periódicos de envenenamiento paralítico por mariscos (Kao, 1972; Ritchie, 1980). Aunque las toxinas son diferentes desde el punto de vista químico entre sí, su mecanismo de acción es indistinguible (Ritchie, 1980). Ambas toxinas, en concentraciones nanomolares, bloquean de manera específica la boca exterior del poro de los canales de Na⁺ en las membranas de las células excitables. Como resultado, se bloquea el potencial de acción. El sitio receptor de estas toxinas está constituido por residuos de aminoácidos en el segmento SS2 de la subunidad α del canal del Na⁺ (fig. 15-3) en los cuatro dominios (Terlau y col., 1991; Catterall, 1992). No todos los canales del Na⁺ son igualmente sensibles a la tetrodotoxina. Los canales de los miocitos cardíacos son resistentes, y se expresa un canal del Na⁺ resistente a la tetrodotoxina cuando se desnerva el músculo estriado. Al parecer, la causa de la hipotensión característica del envenenamiento con tetrodotoxina es el bloqueo de los nervios vasomotores, junto con relajación del músculo liso vascular (Kao, 1972). Ambas toxinas producen la muerte por parálisis de los músculos respiratorios; por tanto, el tratamiento de los casos graves de envenenamiento requiere ventilación artificial. Está indicado también efectuar lavado gástrico oportuno y tratamiento para brindar apoyo a la presión arterial. Si el paciente sobrevive al envenenamiento paralítico por mariscos durante 24 h, el pronóstico será bueno (Ogura, 1971; Schantz, 1971).

APLICACIONES CLÍNICAS DE LOS ANESTÉSICOS LOCALES

La anestesia local es la pérdida de la sensibilidad en una parte del cuerpo, sin pérdida del conocimiento o trastorno del control central de las funciones vitales. Tiene dos ventajas principales. La primera es que se evitan las perturbaciones fisiológicas propias de la anestesia general; la segunda es que se pueden modificar de manera beneficiosa las reacciones neurofisiológicas al dolor y al estrés. Como se mencionó, los anestésicos locales entrañan el peligro de producir efectos adversos. La elección de un anestésico local y el cuidado en su aplicación son los aspectos

determinantes primarios de dicha toxicidad. Hay relaciones deficientes entre la cantidad del anestésico local injectado y las concentraciones plasmáticas máximas del mismo en adultos. La concentración sérica depende también del sitio de inyección. Es máximo en los bloqueos interpleurales o intercostales, y mínimo en caso de infiltración subcutánea. Por tanto, las dosis recomendadas sirven sólo como pautas generales de referencia.

En los párrafos siguientes nos ocuparemos de las consecuencias farmacológicas y fisiológicas del uso de los anestésicos locales clasificados, según el método de administración. En textos de anestesiología se encontrará una descripción más amplia de su empleo y su administración (*p. ej.*, Cousins y Bridenbaugh, 1995).

Anestesia tópica

La anestesia de las mucosas de nariz, boca, garganta, árbol traqueobronquial, esófago y vías genitourinarias se puede lograr mediante aplicación directa de soluciones acuosas de sales de muchos anestésicos locales, o de suspensiones de anestésicos locales poco solubles. Se usan con mayor frecuencia tetracaína (2%), lidocaína (2 a 10%) y cocaína (1 a 4%). La cocaína se aplica sólo en nariz, nasofaringe, boca, garganta y oído. Tiene la ventaja única de producir vasoconstricción, lo mismo que anestesia. La retracción de las mucosas disminuye la hemorragia operatoria a la vez que facilita la observación quirúrgica. Se puede lograr una vasoconstricción equivalente con otros anestésicos locales mediante adición de un vasoconstrictor en concentración baja; por ejemplo, fenilefrina (0.005%). La adrenalina en aplicación tópica no tiene un efecto local importante, y no prolonga lo que dura la acción de los anestésicos locales aplicados en las mucosas, a causa de su penetración deficiente. Las dosificaciones totales *máximas* seguras para la anestesia tópica en un adulto sano de 70 kg son de 500 mg en el caso de la lidocaína, 200 mg en el de la cocaína, y 50 mg en el de la tetracaína.

Se produce un efecto anestésico máximo después de la aplicación tópica de cocaína o de lidocaína en plazo de dos a cinco min (tres a ocho min en el caso de la tetracaína), y la anestesia dura 30 a 45 min (30 a 60 min en el caso de la tetracaína). La anestesia es totalmente superficial; no se extiende hacia los tejidos submucosos. Esta técnica no alivia el dolor ni el malestar articulares causados por inflamación o lesión traumática subdérmicas.

Los anestésicos locales se absorben con rapidez en la circulación después de aplicación tópica en las mucosas o la piel denudada. Por tanto, debe recordarse que la anestesia tópica siempre entraña el riesgo de reacciones tóxicas generales. Se ha producido intoxicación general incluso después del empleo de anestésicos locales para controlar al malestar que acompaña a la "dermatosis del pañal" grave en los lactantes. La absorción es particularmente rápida cuando se aplican anestésicos locales en el árbol traqueobronquial. Las concentraciones sanguíneas después de la instilación de anestésicos locales en las vías respiratorias son casi las mismas que las que ocurren después de la inyección intravenosa. Se describieron con anterioridad los anestésicos de superficie para la piel y la córnea, y también se comentan en los capítulos 64 y 65, respectivamente.

La aparición reciente de una mezcla eutéctica de lidocaína (2.5%) y prilocaina (2.5%) (EMLA) salva la brecha entre la anestesia tópica y la de infiltración. La eficacia de esta combinación reside en que la mezcla de prilocaina y lidocaína tiene un punto de fusión más bajo que el de cualquier compuesto por sí solo, y en que a temperatura ambiente es un aceite que puede penetrar la piel intacta. La crema EMLA produce anestesia hasta una profundidad máxima de 5 mm, y se aplica en la piel intacta bajo un apósito oclusivo, que debe dejarse colocado durante una hora por lo menos. Es eficaz para procedimientos que afectan la piel y los tejidos subcutáneos superficiales (*p. ej.*, punción venosa y obtención de injerto cutáneo). Los anestésicos locales componentes se absorberán en la circulación general, y entrañarán el peligro de producir efectos tóxicos (*véase* antes). Se cuenta con guías de referencia para calcular la cantidad máxima de crema que se puede aplicar en una zona de la piel que se deja cubierta. No debe aplicarse en mucosas ni en piel con abrasiones, puesto que la absorción rápida a través de estas superficies puede occasionar intoxicación general.

Anestesia por infiltración

La anestesia por infiltración es la inyección directa de un anestésico local en los tejidos, sin tomar en consideración la trayectoria de los nervios cutáneos. La anestesia por infiltración puede ser tan superficial que incluya sólo la piel, o puede abarcar también tejidos más profundos, como los órganos intraabdominales, cuando se infiltran también éstos.

La duración de la anestesia por infiltración se puede casi duplicar mediante la adición de adrenalina (5 µg/ml) a la solución inyectable; este fármaco disminuye, además, las concentraciones máximas de los anestésicos locales en la sangre. Sin embargo, no deben inyectarse soluciones que contengan adrenalina en los tejidos irrigados por arterias terminales; por ejemplo, dedos de manos y pies, orejas, nariz y pene. La vasoconstricción intensa producida por la adrenalina puede causar gangrena. Por el mismo motivo, debe evitarse la adrenalina en las soluciones que se inyectan por vía intracutánea. Como se absorbe también en la circulación, debe evitarse su uso en quienes no se desea la estimulación adrenérgica.

Los anestésicos locales empleados con mayor frecuencia para la anestesia de infiltración son lidocaína (0.5 a 1.0%), procaína (0.5 a 1.0%) y bupivacaína (0.125 a 0.25%). Cuando se utilizan sin adrenalina, se pueden administrar al adulto hasta 4.5 mg/kg de lidocaína, 7 mg/kg de procaína y 2 mg/kg de bupivacaína. Cuando se añade adrenalina se pueden incrementar estas cantidades en una tercera parte.

La ventaja de la anestesia por infiltración y otras técnicas anestésicas regionales consiste en que es posible lograr una anestesia satisfactoria sin alterar las funciones corporales normales. La desventaja principal de esta técnica anestésica consiste en que deben emplearse cantidades relativamente grandes del fármaco para anestesiar zonas relativamente pequeñas. Esto no constituye un problema en las operaciones menores. Cuando se efectúa una operación mayor, la cantidad de anestésico local que se requiere vuelve muy probables las reacciones tóxicas generales. La cantidad de anestésico que se necesita para anestesiar una zona se puede reducir en grado importante con incremento notable de la duración de la anestesia mediante bloqueo específico de los nervios que inervan la región de interés. Esto se pue-

de hacer a uno de diversos niveles: subcutáneo, de los nervios principales o de las raíces raquídeas.

Anestesia de bloqueo de campo

La anestesia de bloqueo de campo se produce mediante inyección subcutánea de una solución de anestésico local, de manera que se anestesia la región distal al sitio de inyección. Por ejemplo, la infiltración subcutánea de la porción proximal de la superficie palmar del antebrazo da por resultado un área extensa de anestesia cutánea que se inicia en un sitio 2 a 3 cm distal al sitio de inyección. El mismo principio puede aplicarse con beneficio particular en el cuero cabelludo, la pared abdominal anterior y la extremidad inferior.

Los fármacos que se emplean en las concentraciones y las dosis recomendadas son los mismos que para la anestesia por infiltración. La ventaja de la anestesia de bloqueo de campo consiste en que se puede utilizar menos fármaco para brindar una zona más grande de anestesia que cuando se recurre a la anestesia por infiltración. Desde luego, es esencial conocer bien la neuroanatomía para que esta técnica anestésica dé buenos resultados.

Anestesia de bloqueo nervioso

La inyección de una solución de anestésico local en el interior de nervios o plexos nerviosos individuales, o sobre ellos, produce incluso zonas mayores de anestesia que las dos técnicas antes descritas. El bloqueo de nervios periféricos mixtos y de plexos nerviosos anestesia también, por lo general, a los nervios somáticos motores, con lo que se produce relajación del músculo estriado, fenómeno de utilidad para algunos procedimientos quirúrgicos. Las áreas de bloqueo sensorial y motor suelen iniciarse en un sitio varios centímetros distal al sitio de la inyección. Los bloqueos del plexo braquial tienen utilidad particular para procedimientos en la extremidad superior y el hombro. Los bloqueos de nervios intercostales son eficaces para la anestesia y la relajación de la pared abdominal anterior. El bloqueo del plexo cervical es apropiado para las operaciones del cuello. Los bloqueos de los nervios ciático y femorales tienen utilidad para las operaciones en sitios distales respecto de la rodilla. Otros bloqueos nerviosos útiles antes de los procedimientos quirúrgicos son los de nervios individuales a nivel de la muñeca y del tobillo, los efectuados en nervios individuales como el mediano o el cubital a nivel del codo, y los de los pares craneales sensoriales.

Son cuatro los aspectos determinantes principales de la iniciación de la anestesia sensorial después de la inyección cerca a un nervio, a saber: proximidad de la inyección en relación con el nervio, concentración y volumen del fármaco, grado de ionización del fármaco, y tiempo. Los anestésicos locales nunca se inyectan de manera intencional en el nervio, puesto que esta maniobra es dolorosa y puede producir lesión del mismo. Más bien, el agente anestésico se deposita lo más cerca posible del nervio. Por tanto, el anestésico local debe difundirse desde el sitio en que se inyecta hacia el nervio, sobre el cual actúa. La tasa de difusión dependerá principalmente de la concentración del fármaco, su grado de ionización (puesto que los anestésicos locales ionizados se difunden con mayor lentitud), su naturaleza hidrófoba, y las características físicas de los tejidos que rodean

al nervio. Las concentraciones más altas de un anestésico local darán por resultado iniciación más rápida del bloqueo nervioso periférico. Sin embargo, la utilidad de usar concentraciones más altas está limitada por la toxicidad general, lo mismo que por la toxicidad neural directa de las soluciones anestésicas locales concentradas. Los anestésicos locales con valores de pK_a más baja tienden a iniciar con mayor rapidez su acción a una concentración determinada, porque se encuentra ionizada una cantidad mayor del fármaco a pH neutro. Por ejemplo, la iniciación de la acción de la lidocaína se produce en plazo de tres minutos; 35% de este fármaco se encuentra en forma básica a un pH de 7.4. En contraste, el inicio de acción de la bupivacaína requiere cerca de 15 min; sólo se encuentra en forma básica 10% de la bupivacaína a este pH. Cabría esperar que el incremento de la cualidad hidrófoba acelerara la iniciación al aumentar la penetración del anestésico en el tejido nervioso. Sin embargo, también incrementará su fijación en los lípidos tisulares. Más aún, los anestésicos locales más hidrófobos son también más potentes (y tóxicos) y, por tanto, deben emplearse en concentraciones más bajas, con decremento del gradiente de concentración para la difusión. Los factores tisulares desempeñan, del mismo modo, una función en la tasa a la que se inician los efectos del anestésico. Puede ser importante la cantidad de tejido conectivo que debe penetrarse en un plexo nervioso, en comparación con los nervios aislados, y puede servir para disminuir o incluso impedir la difusión adecuada del anestésico local hacia las fibras nerviosas.

La duración de la anestesia de bloqueo de nervio depende de las características físicas del anestésico local empleado y de la presencia o ausencia de agentes vasoconstrictores. Características físicas de importancia especial son solubilidad en lípidos y fijación en proteínas. En general, los anestésicos locales se pueden clasificar en tres categorías: los que tienen acción breve (20 a 45 min) sobre los nervios periféricos mixtos, como procaina, los de acción intermedia (60 a 120 min), como lidocaína y mepivacaína, y los de acción prolongada (400 a 450 min), como bupivacaína, etidocaína, ropivacaína y tetracaína. La duración del bloqueo de los anestésicos locales de acción intermedia, como lidocaína, se puede prolongar mediante adición de adrenalina (5 µg/ml). El grado de prolongación del bloqueo en los nervios periféricos después de la adición de adrenalina parece relacionarse con las propiedades vasodilatadoras intrínsecas del anestésico local y, por tanto, es más pronunciado con lidocaína.

Los tipos de fibras nerviosas que se bloquean cuando se inyecta un anestésico local sobre un nervio periférico mixto dependen de la concentración empleada del fármaco, el tamaño de las fibras nerviosas, la distancia internodal y la frecuencia y el patrón de la transmisión de los impulsos nerviosos (véase antes). Tienen, del mismo modo, importancia los factores anatómicos. Un nervio periférico mixto o un tronco nervioso están constituidos por nervios individuales rodeados por un epineurio de revestimiento. El riego vascular suele estar localizado de manera central. Cuando se deposita un anestésico local sobre un nervio periférico, se difunde desde la superficie exterior hacia la parte central a lo largo de un gradiente de concentración (DeJong, 1993; Winnie y col., 1977). En consecuencia, los nervios localizados en el manto exterior del nervio mixto son los primeros en bloquearse. Estas fibras suelen estar distribuidas hacia estructuras anatómicas más proximales que las situadas cerca del centro

del nervio mixto, y suelen ser motoras. Si el volumen y la concentración de la solución de anestésico local depositada sobre el nervio son suficientes, este anestésico acabará por difundirse hacia el interior en cantidades también suficientes para bloquear incluso las fibras localizadas a nivel más central. Las cantidades menores del fármaco bloquearán sólo los nervios del manto, y las fibras centrales más pequeñas y sensibles. Más aún, como la eliminación de los anestésicos locales se produce primordialmente en la parte central de un nervio mixto o de un tronco nervioso, sitio del riego vascular, la duración del bloqueo de los nervios de localización central es más breve que la ejercida sobre las fibras situadas más hacia la periferia.

La elección del anestésico local, lo mismo que la cantidad y la concentración administradas, dependerán de los nervios y los tipos de fibras que se desea bloquear, la duración requerida de la anestesia y el tamaño y el estado de salud del paciente. Para los bloqueos de dos a cuatro horas de duración se puede emplear lidocaína (1.0 a 1.5%) en las cantidades que se han recomendado (véase "Anestesia por infiltración"). La mepivacaína (hasta 7 mg/kg de solución a una concentración de 1.0 a 2.0%) produce una anestesia que dura tanto como la producida por lidocaína. Puede usarse bupivacaína (2 a 3 mg/kg de solución con concentración de 0.25 a 0.375%) cuando se requiere una acción más duradera. La adición de 5 µg/ml de adrenalina prolonga la duración y vuelve más baja la concentración plasmática de los anestésicos locales de acción intermedia.

Las concentraciones máximas de los anestésicos locales en la sangre dependen de la cantidad inyectada, las características físicas del anestésico local y el empleo o no de adrenalina. Dependen también de la tasa de flujo sanguíneo hacia el sitio de la inyección y del área de superficie expuesta al anestésico local. Esto tiene importancia particular para la aplicación segura de la anestesia de bloqueo de nervio, puesto que el peligro de reacciones generales se relaciona también con las concentraciones séricas máximas del fármaco libre. Por ejemplo, las concentraciones máximas de la lidocaína en la sangre después de la inyección de 400 mg sin adrenalina para los bloqueos de nervio intercostal promedian 7 µg/ml; la misma cantidad de lidocaína empleada para el bloqueo del plexo braquial produce concentraciones máximas en la sangre de cerca de 3 µg/ml (Covino y Vasallo, 1976). La cantidad de anestésico local que puede inyectarse debe ajustarse, por tanto, según el sitio anatómico en que se encuentra el nervio o nervios que se van a bloquear, para volver mínimos los efectos adversos. La adición de adrenalina puede disminuir en 20 a 30% las concentraciones plasmáticas máximas. Los bloqueos nerviosos múltiples (*p. ej.*, bloqueos intercostales) o los efectuados en regiones muy vascularizadas requieren reducción de la cantidad de anestésico que se puede administrar con seguridad, porque están incrementadas el área de superficie para la absorción o la tasa de ésta.

Anestesia regional intravenosa (bloqueo de Bier)

Esta técnica se basa en la utilización de los vasos sanguíneos para hacer llegar la solución anestésica local hacia los troncos y las terminaciones nerviosas. En esta técnica, se deja isquémica la extremidad con un vendaje de Esmarch (elástico), y se insufla un torniquete localizado a nivel proximal, hasta una presión de 100 a 150 mm Hg por arriba de la presión arterial sistólica. Se retira el vendaje de Esmarch y se inyecta el anestésico local en

una vena previamente canulada. Es característico el logro de anestesia completa de la extremidad en plazo de cinco a 10 min. El dolor producido por el torniquete y el peligro de lesión isquémica del nervio limitan la insuflación del torniquete a dos horas o menos. Sin embargo, debe conservarse insuflado durante 15 a 30 min por lo menos, para impedir que entren en la circulación cantidades tóxicas del anestésico local después de desinsuflarlo. El fármaco preferido para esta técnica es la lidocaína, en dosis de 40 a 50 ml (0.5 ml/kg en niños) de solución al 0.5% sin adrenalina. Para la anestesia regional intravenosa en adultos, cuando se usa una solución al 0.5% sin adrenalina, la dosis administrada no debe pasar de 4 mg/kg. Algunos clínicos prefieren la prilocaina (0.5%) a la lidocaína, por su índice terapéutico más alto. Lo más atrayente de esta técnica es su simplicidad. Sus desventajas principales consisten en que se puede emplear sólo en unas cuantas regiones anatómicas, se recupera pronto la sensibilidad (es decir, reaparece el dolor) con rapidez después de la desinsuflación del torniquete, y la desinsuflación prematura o la falla de éste pueden dar lugar a la administración de concentraciones tóxicas del anestésico local (*p. ej.*, 50 ml de solución de lidocaína al 0.5% contienen 250 mg de este fármaco). Por este último motivo, y como la mayor duración de su acción no ofrece ninguna ventaja, no se recomiendan para esta técnica los anestésicos locales más cardiotóxicos bupivacaína y etidiocaina. La anestesia regional intravenosa se utiliza con mayor frecuencia para las operaciones del antebrazo y la mano, pero se puede adaptar también para el pie y la parte distal de la pierna.

Anestesia raquídea

Ocurre anestesia raquídea después de la inyección de un anestésico local en el líquido cefalorraquídeo (LCR) del espacio lumbar. Fue Bier, en 1899, quien efectuó y describió esta técnica por primera vez en seres humanos. Por diversos motivos, incluso la capacidad para producir anestesia de una parte considerable del cuerpo con una dosis de anestésico local que produce concentraciones plasmáticas insignificantes, sigue siendo una de las formas de anestesia más usuales. En la mayoría de los adultos la médula espinal termina por arriba de la segunda vértebra lumbar. Entre este punto y la terminación del saco tecal, a nivel del sacro, las raíces lumbares y sacras están bañadas en LCR. Por tanto, en esta región hay un volumen relativamente grande de LCR dentro del cual se puede inyectar el fármaco, y, por tanto, volver mínimo el potencial de traumatismo nervioso directo.

Se presentará aquí una descripción breve de los efectos fisiológicos de los anestésicos raquídeos y los aspectos relacionados con la farmacología de los anestésicos locales. Salen del alcance de esta obra la ejecución de la técnica y la descripción extensa de las consecuencias fisiológicas de la anestesia raquídea (véanse Greene y Brull, 1993; Cousins y Bridenbaugh, 1995).

Efectos fisiológicos de la anestesia raquídea. La mayor parte de los efectos fisiológicos adversos de la anestesia raquídea son consecuencia del bloqueo simpático producido por el anestésico local a nivel de las raíces nerviosas raquídeas. Es indispensable conocer a fondo estos efectos fisiológicos, para lograr una aplicación segura y eficaz de la anestesia raquídea. Aunque algunos de estos efectos pueden ser dañinos y requerirán tratamiento, otros pueden ser beneficiosos para el paciente o mejorar

las condiciones operatorias. La mayor parte de las fibras simpáticas dejan la médula espinal entre T1 y L2 (cap. 6, fig. 6-1). Aunque el anestésico local se inyecta por debajo de estos niveles en la porción lumbar del saco dural, se observa difusión del anestésico local en sentido cefálico con todos los volúmenes inyectados, salvo los más pequeños. Esta difusión en sentido cefálico tiene importancia considerable en el campo de la anestesia raquídea, y se encuentra potencialmente bajo el control de gran número de variables, de las cuales la posición del paciente y la baricidad (densidad del fármaco en relación con la densidad del LCR) son los más importantes (Greene, 1983). El grado de bloqueo simpático se relaciona con la altura de la anestesia; en muchos casos el nivel del bloqueo simpático es de varios segmentos raquídeos hacia arriba, puesto que las fibras simpáticas preganglionares son más sensibles al bloqueo por las concentraciones bajas del anestésico local. Los efectos del bloqueo simpático abarcan tanto las acciones (en estos momentos parcialmente sin oposición) del sistema nervioso parasimpático, lo mismo que la reacción de la porción no bloqueada del sistema nervioso simpático. Por tanto, conforme se incrementa el nivel del bloqueo simpático, se vuelven cada vez más dominantes las acciones del sistema nervioso parasimpático y disminuyen los mecanismos compensadores del sistema nervioso simpático no bloqueado. Conforme son más las fibras nerviosas simpáticas que dejan la médula a nivel de T1 o por debajo, se observan menos efectos adicionales del bloqueo simpático con los niveles cervicales de anestesia raquídea. Las consecuencias del bloqueo simpático variarán entre los pacientes en función de la edad, la condición física y el estado patológico. Es de interés que el bloqueo simpático durante la anestesia raquídea parece carecer de consecuencias en niños sanos.

Desde el punto de vista clínico, los efectos más importantes del bloqueo simpático durante la anestesia raquídea se ejercen en el aparato cardiovascular. Se producirá cierta vasodilatación a todos los niveles de bloqueo raquídeo, salvo los más bajos. La vasodilatación será más notable sobre el lado venoso que sobre el lado arterial de la circulación, lo que dará por resultado acumulación de sangre en los vasos de capacitancia venosa. Esta reducción del volumen circulatorio de sangre es bien tolerada a niveles bajos de anestesia raquídea en pacientes sanos. Al incrementarse el nivel del bloqueo, este efecto se vuelve más notable y el retorno venoso queda dependiente de la gravedad. Si el bloqueo venoso disminuye demasiado, disminuirán de manera precipitada el gasto cardíaco y la perfusión de los órganos. El retorno venoso se puede incrementar mediante inclinación ligera (10 a 15°) de la cabeza o elevación de las piernas. Se bloquearán las fibras aceleradoras cardiacas, que salen de la médula espinal entre los niveles T1 a T4, a niveles altos de bloqueo raquídeo. Esto es dañino en pacientes que dependen del tono simpático alto para conservar el gasto cardíaco (*p. ej.*, durante la insuficiencia cardiaca congestiva o la hipovolemia), y además elimina uno de los mecanismos de compensación disponibles para conservar la perfusión orgánica durante la vasodilatación. Por tanto, conforme asciende el nivel del bloqueo raquídeo, la tasa del trastorno cardiovascular se puede acelerar si no se observa con cuidado y se trata de la manera adecuada. Puede ocurrir también asistolia repentina, al parecer por pérdida de la inervación simpática bajo la presencia continua de la actividad parasimpática a nivel del nodo sinoauricular (Caplan y col., 1988). En la situación clínica ordinaria, la presión arterial es un marcador sustitutivo del gasto

cardíaco y la perfusión orgánica. Suele justificarse el tratamiento de la hipotensión cuando la presión arterial disminuye en cerca de 30% a partir de los valores *en reposo*. El tratamiento tiene como finalidad conservar la perfusión y la oxigenación cerebrales y cardíacas. Para lograr estas finalidades, son opciones la administración de oxígeno y de líquidos, la manipulación de la posición del paciente como se mencionó, y la administración de sustancias vasoactivas. En particular, lo típico es dar al paciente una dosis de saturación (500 a 1 000 ml) de líquido antes de la administración de la anestesia raquídea, con la intención de prevenir algunos de los efectos adversos del bloqueo raquídeo. Como la causa ordinaria de la hipotensión es la disminución del retorno venoso, complicado posiblemente por disminución de la frecuencia cardíaca, se opta por fármacos vasoactivos con propiedades vasoconstrictoras y cronotrópicas preferentes. Por este motivo, un fármaco de uso común es la efedrina, en dosis de 5 a 10 mg por vía intravenosa. Además del empleo de efedrina para tratar los efectos adversos del bloqueo simpático, con frecuencia se administran agonistas del receptor α_1 -adrenérgico de acción directa, como fenilefrina (cap. 10), ya sea en forma de dosis de saturación o de administración continua.

Un efecto beneficioso de la anestesia raquídea mediado en parte por el sistema nervioso simpático es el que ocurre en el intestino. Las fibras simpáticas que se originan entre T5 y L1 inhiben el peristaltismo; por tanto, su bloqueo genera contracción del intestino delgado. En consecuencia, lo anterior, aunado a la musculatura abdominal flácida, produce condiciones operatorias excelentes para algunos tipos de cirugía intestinal. Los efectos de la anestesia raquídea en el aparato respiratorio se encuentran mediados principalmente por efectos en la musculatura estriada. La parálisis de los músculos intercostales reducirá la capacidad del paciente para toser y expulsar las secreciones, lo que puede ser un efecto adverso en un paciente bronquítico o enfisematoso, y puede causar disnea. Debe observarse que el paro respiratorio durante la anestesia raquídea rara vez se debe a parálisis de los nervios frénicos o a concentraciones tóxicas del anestésico local en el LCR del cuarto ventrículo. Es mucho más probable que la causa sea isquemia bulbar secundaria a la hipotensión.

Farmacología de la anestesia raquídea. En Estados Unidos, los fármacos utilizados con mayor frecuencia para la anestesia raquídea son lidocaína, tetracaína y bupivacaína. En ocasiones se usa procaína para los bloqueos diagnósticos cuando se quiere una acción breve. La elección del anestésico local depende primordialmente de lo que se desea que dure la anestesia. Las guías generales indican emplear lidocaína para los procedimientos breves, bupivacaína para los intermedios a prolongados, y tetracaína para los prolongados. Como se mencionó, los factores que contribuyen a la distribución de los anestésicos locales en el LCR han recibido mucha atención por su importancia para determinar la altura del bloqueo. Los factores farmacológicos de mayor importancia consisten en cantidad y, posiblemente, volumen del fármaco inyectado, y su baricidad. La rapidez de la inyección de la solución anestésica local puede influir también en la altura del bloqueo, del mismo modo que la posición del paciente (*véase* más adelante) puede influir en la tasa de distribución del agente anestésico y en la altura del bloqueo que se logre. En el caso de un preparado determinado de anestésico local, la administración de cantidades crecientes produce un incremento bastante prede-

cible del nivel de bloqueo obtenido. Por ejemplo, 100 mg de lidocaína, 20 mg de bupivacaína o 12 mg de tetracaína solerán dar por resultado un bloqueo sensorial a nivel de T4. Se pueden encontrar cuadros más completos de estos valores en textos estándar de anestesiología. A menudo se añade adrenalina a los anestésicos raquídeos, para incrementar la duración o la intensidad del bloqueo. El efecto de la adrenalina en la duración del bloqueo depende de la técnica empleada para medir dicha duración. Una medición usual de la duración del bloqueo es el tiempo que se requiere para que el bloqueo desaparezca en dos dermatomas a partir de la altura máxima del mismo, en tanto que una segunda medición es lo que dura el bloqueo a cierto nivel especificado, de manera característica L1. En la mayor parte de los estudios, la adición de 200 µg de adrenalina a la solución de tetracaína prolonga la duración del bloqueo según ambas mediciones. Sin embargo, la adición de adrenalina a la lidocaína o la bupivacaína no afecta a la primera medición de la duración, pero prolonga el bloqueo a niveles más bajos. En diferentes situaciones clínicas puede ser más importante una u otra medición de lo que dura la anestesia, lo cual debe recordarse cuando se decide añadir adrenalina a los anestésicos raquídeos locales. No está claro el mecanismo de acción de los vasoconstrictores para prolongar la anestesia raquídea. Se ha supuesto que estos agentes disminuyen el flujo sanguíneo en la médula espinal, con lo que se vuelve más baja la depuración del anestésico local desde el LCR, pero esto no se ha demostrado de manera convincente. En cambio, se ha comprobado que la adrenalina, al actuar por vía de los receptores α_2 -adrenérgicos, disminuye la transmisión nociceptiva en la médula espinal; es posible que esta acción contribuya a los efectos del fármaco mencionado.

Baricidad del fármaco y posición del paciente. De la baricidad del anestésico local inyectado dependerá la dirección de la migración del mismo dentro del saco dural. Las soluciones hiperbáricas tenderán a asentarse en las posiciones más bajas del saco, en tanto que las soluciones hipobáricas tenderán a emigrar en la dirección opuesta. Las soluciones isobáricas solerán quedarse en la vecindad del sitio en que se inyecten, y se difundirán con lentitud en todas direcciones. Es de importancia crucial considerar la posición del paciente durante el procedimiento de bloqueo y después del mismo, y elegir un anestésico local de la baricidad apropiada para que el bloqueo tenga buenos resultados durante algunos procedimientos quirúrgicos. Por ejemplo, el bloqueo en silla de montar (perineal) se efectúa mejor con un anestésico hiperbárico en la posición sentada, si el paciente se conserva en dicha posición hasta que el nivel anestésico ha quedado "fijo". Por otra parte, para el bloqueo en silla de montar en la posición prona en navaja de muelle, lo apropiado será un anestésico local hipobárico. Lidocaína y bupivacaína se encuentran en el mercado en preparados tanto isobáricos como hiperbáricos y, si se desea, se pueden diluir con agua estéril libre de conservador para volverlos hipobáricos.

Complicaciones de la anestesia raquídea. Son raros en extremo los déficit neurológicos persistentes después de la anestesia raquídea. Deberá efectuarse una valoración concienzuda de todo déficit que se sospeche, en colaboración con un neurólogo. Las secuelas neurológicas pueden ser tanto inmediatas como tardías. Posibles causas son introducción de sustancias extrañas (como desinfectantes o talco) en el espacio subaracnoideo, in-

fección, hematoma o traumatismo mecánico directo. Salvo para el drenaje de un absceso o un hematoma, el tratamiento suele ser ineficaz; por tanto, es necesario evitar estos problemas y prestar atención cuidadosa a los detalles mientras se efectúa anestesia raquídea. Las concentraciones altas de anestésico local pueden producir bloqueo irreversible. Después de la administración las soluciones anestésicas locales se diluyen con rapidez, y llegan pronto en concentraciones no tóxicas. Sin embargo, se ha planteado preocupación de que la lidocaína al 5% (es decir, 180 mM) en solución glucosada al 7.5% pueda ser neurotóxica al administrarse a través de catéteres permanentes de luz pequeña en regiones en las que está estancado el LCR (Rigler y col., 1991). En ocasiones se considera que está contraindicada la anestesia raquídea en pacientes con enfermedad preexistente de la médula espinal. No existe ninguna prueba experimental en favor de esta hipótesis. De todas maneras, es prudente evitar la anestesia raquídea en los pacientes con enfermedades progresivas de la médula espinal. Sin embargo, esta anestesia puede ser de mucha utilidad en los pacientes con lesión crónica fija de la médula espinal.

Una secuela más frecuente después de cualquier punción lumbar, incluso para la anestesia raquídea, es la cefalalgia postural con características clásicas. La incidencia de cefalalgia disminuye conforme aumenta la edad del paciente y disminuye el diámetro de la aguja. El tratamiento suele ser conservador, con reposo en cama y analgésicos. Si fracasan estas medidas, podrá efectuarse un " parche " de sangre epidural; este procedimiento suele tener buenos resultados para aliviar las cefalalgias subsiguientes a la punción dural, aunque quizás se requiera un segundo parche. Si dos parches sanguíneos epidurales logran aliviar la cefalalgia, deberá reconsiderarse el diagnóstico de cefalalgia subsiguiente a punción dural. Se ha aconsejado también la administración de cafeína por vía intravenosa (500 mg en forma de sal de benzoato, a lo largo de cuatro horas) para tratar la cefalalgia subsiguiente a punción dural. Sin embargo, la eficacia de la cafeína es menor que la del parche sanguíneo, y el alivio suele ser transitorio.

Valoración de la anestesia raquídea. La anestesia raquídea es una técnica segura y eficaz. Su utilidad es máxima durante las operaciones que se efectúan en la parte baja del abdomen, las extremidades inferiores y el perineo. En muchos casos se combina con medicación intravenosa para brindar sedación y amnesia. Las perturbaciones fisiológicas vinculadas con la anestesia raquídea baja suelen producir un daño potencial menor que las que acompañan a la anestesia general; esta afirmación no se aplica a la anestesia raquídea alta. El bloqueo simpático que conllevan los niveles de anestesia raquídea suficientes para operaciones de las partes medias y superiores del abdomen, aunado a la dificultad de lograr anestesia visceral, es de un grado tal que pueden lograrse condiciones operatorias igualmente satisfactorias y más seguras al combinar al anestésico raquídeo con un anestésico general "ligero", o mediante administración de un anestésico general y un agente de bloqueo neuromuscular.

Anestesia epidural

Esta anestesia se administra mediante inyección del anestésico local en el espacio epidural, que es el limitado por el ligamento amarillo por detrás, el periostio raquídeo a los lados y la dura-

madre por delante. La anestesia epidural se puede efectuar en el hiato sacro (anestesia caudal), o en las regiones lumbar, torácica o cervical de la columna. Su gran aplicación actual se originó en el desarrollo de catéteres que se pueden colocar en el espacio epidural, y que permiten la infusión continua o la administración repetida de dosis de saturación de anestésicos locales. El sitio primario de acción de los anestésicos locales administrados por vía epidural son las raíces nerviosas raquídeas; sin embargo, pueden actuar en la médula espinal y en los nervios paravertebrales.

La selección entre los fármacos disponibles para anestesia epidural es semejante a la que se efectúa para los bloqueos nerviosos mayores. Como sucede con la anestesia raquídea, la elección de fármacos que se van a emplear para la anestesia epidural depende primordialmente de la duración deseada de la anestesia. Sin embargo, cuando se coloca un catéter epidural se pueden administrar de manera repetida fármacos de acción breve, lo que brinda mejor control sobre lo que dura el bloqueo. Se emplea bupivacaína en concentraciones de 0.5 a 0.75% cuando se desea un bloqueo quirúrgico de larga duración. A causa de la mayor cardiotoxicidad en embarazadas, no ha recibido aprobación la solución al 0.75% para aplicación obstétrica. Se utilizan con frecuencia concentraciones más bajas, de 0.25, 0.125 o 0.0625% de bupivacaína, a menudo con 2 µg/ml de fentanil, para brindar analgesia durante el trabajo de parto. Son preparados útiles para lograr anestesia posoperatoria en ciertas situaciones clínicas. La etidocaína, en concentraciones de 1.0 o 1.5%, sirve para anestesia quirúrgica con relajación muscular excelente de larga duración. El anestésico local epidural de acción intermedia usado con mayor frecuencia es la lidocaína, en concentración de 2%. La clorprocaina, en concentraciones de 2 o 3%, brinda una acción anestésica de pronto inicio y duración breve. Sin embargo, su empleo en anestesia epidural se ha visto empañado por la controversia en cuanto a su capacidad potencial de producir complicaciones neurológicas si se inyecta accidentalmente en el espacio subaracnoidal (*véase* antes). La duración de la acción de los anestésicos locales administrados por vía epidural suele ser prolongada, y se disminuye su toxicidad general mediante adición de adrenalina. Esta última permite también identificar con mayor facilidad la inyección intravascular inadvertida, y modifica el efecto del bloqueo simpático durante la anestesia epidural.

Por cada agente anestésico, existe una relación entre el volumen inyectado por vía epidural y el nivel segmentario de la anestesia lograda. Por ejemplo, en pacientes no embarazadas y sanas de 20 a 40 años de edad, cada 1 a 1.5 ml de lidocaína al 2% producirá un segmento adicional de anestesia. La cantidad necesaria disminuirá al aumentar la edad, como también durante el embarazo, y en niños.

De la concentración del anestésico local dependerá el tipo de fibras nerviosas bloqueadas. Se usan las concentraciones más altas cuando se requiere bloqueo simpático, somatosensorial y motor somático. Las intermedias permiten la anestesia somatosensorial sin relajación muscular. Las concentraciones bajas bloquearán sólo las fibras simpáticas preganglionares. Por ejemplo, con la bupivacaína estos efectos podrían lograrse en concentraciones de 0.5, 0.25 y 0.0625%, respectivamente. Las concentraciones totales del fármaco que se pueden inyectar con seguridad en un momento dado son, aproximadamente, las mencionadas antes bajo los títulos "Anestesia de bloqueo nervioso"

y "Anestesia por infiltración". La ejecución de la anestesia epidural requiere una capacidad mucho mayor que la anestesia raquídea. En textos estándar de anestesiología se señalan en detalle la técnica de la anestesia epidural y los volúmenes, las concentraciones y los tipos de fármacos que se utilizan (*p. ej.*, Carpenter y Mackey, 1992; Cousins y Bridenbaugh, 1995).

Una diferencia importante entre las anestesias epidural y raquídea consiste en que la dosis de anestésico local que se emplee puede producir concentraciones altas en la sangre después de la absorción desde el espacio epidural. Las cifras máximas de lidocaína en la sangre después de la inyección de 400 mg (sin adrenalina) en el espacio epidural lumbar promedian 3 a 4 µg/ml; los niveles máximos de bupivacaína en la sangre promedian 1.0 µg/ml después de la inyección epidural lumbar de 150 mg. La adición de adrenalina (5 µg/ml) disminuye las concentraciones plasmáticas máximas en cerca de 25%. Las cifras sanguíneas máximas son una función de la dosis total administrada del fármaco, más que de la concentración o el volumen de la solución después de la inyección epidural (Covino y Vassallo, 1976). Se incrementa el riesgo de inyección intravascular inadvertida en la anestesia epidural, puesto que el espacio epidural contiene un plexo venoso rico.

Otra diferencia importante entre las anestesias epidural y raquídea es que no existe una zona de bloqueo simpático diferencial con la anestesia epidural; por tanto, el nivel de bloqueo simpático se acerca al del bloqueo sensorial. Como la anestesia epidural no produce la zona de bloqueo simpático diferencial que se observa durante la anestesia raquídea, cabría esperar que las reacciones cardiovasculares a la anestesia epidural fueran menos relevantes. En la práctica, no es esto lo que sucede; esta ventaja de la anestesia epidural se ve superada por las reacciones cardiovasculares a la concentración alta del anestésico en la sangre, que se producen durante la anestesia epidural. Esto es más manifiesto cuando, como sucede a menudo, se añade adrenalina a la inyección epidural. La concentración resultante de adrenalina en la sangre es suficiente para producir vasodilatación mediada por los receptores β_2 -adrenérgicos. Como consecuencia, disminuye la presión arterial, aunque se incrementa el gasto cardiaco a causa de los efectos inotrópicos y cronotrópicos positivos de la adrenalina (cap. 10). El resultado es hiperperfusión periférica e hipotensión. Se observan también diferencias en las reacciones cardiovasculares a niveles iguales de anestesias raquídea y epidural cuando se emplea un anestésico local, como lidocaína, sin adrenalina. Esta puede ser una consecuencia de los efectos directos de las concentraciones altas de lidocaína en el músculo liso vascular y el corazón. Sin embargo, la magnitud de las diferencias en las reacciones a niveles sensoriales iguales de las anestesias raquídea y epidural varía según el anestésico local utilizado para la inyección epidural (si se asume que no se usa adrenalina). Por ejemplo, los anestésicos locales como bupivacaína, que son muy solubles en lípidos, se distribuyen en menor grado en la circulación que los agentes menos liposolubles, como lidocaína.

Las concentraciones altas de anestésicos locales en la sangre durante la anestesia epidural tienen importancia especial cuando se aplica esta técnica para controlar el dolor durante el trabajo de parto y el parto. Los anestésicos locales cruzan la placenta, entran en la circulación fetal y, en concentraciones altas, pueden producir depresión del neonato (Scanlon y col., 1974). El grado en que lo hacen depende de dosificación, estado acidobásico,

nivel de fijación en proteínas en las sangres tanto materna como fetal (Tucker y col., 1970), flujo sanguíneo placentario y solubilidad del agente en el tejido fetal. Estas preocupaciones han disminuido por la tendencia al empleo de soluciones más diluidas de bupivacaína para la analgesia durante el trabajo de parto.

Analgesia epidural e intrarraquídea con opiáceos. Las cantidades pequeñas de opiáceos inyectados por vías intrarraquídea o epidural producen analgesia segmentaria (Yaksh y Rudy, 1976). Esta observación motivó la aplicación clínica de los opioides por vías raquídea y epidural durante procedimientos quirúrgicos, y para aliviar el dolor posoperatorio y crónico (Cousins y Mather, 1984). Como sucede con la anestesia local, la analgesia se confina a los nervios sensoriales que entran por el asta dorsal de la médula espinal en la vecindad de la inyección. Los receptores presinápticos de opioides inhiben la descarga de la sustancia P y otros neurotransmisores desde las vías aferentes primarias, en tanto que los receptores posinápticos de opioides disminuyen la actividad de ciertas neuronas del asta dorsal en los fascículos espinotalámicos (Willcockson y col., 1986; véanse también los caps. 6 y 23). Como la conducción en los nervios autonómicos, sensoriales y motores no se ve afectada por los opioides, de manera característica no se ven influidas por los opiáceos inyectados por vía raquídea los aspectos como presión arterial, función motora y percepción sensorial no nociceptiva. Se inhibe el reflejo de micción evocado por el volumen, lo que implica a los receptores de los opiáceos en esta vía refleja. Desde el punto de vista clínico, esto se manifiesta por retención urinaria. Otros efectos adversos consisten en prurito y náusea y vómito en personas susceptibles. Con las dosis de opiáceos que se usan en la actualidad son poco frecuentes depresión respira-

toria retrasada y sedación, posiblemente por difusión del opiáceo en sentido cefálico.

Los opiáceos administrados por vía raquídea no producen, por sí mismos, anestesia satisfactoria para procedimientos quirúrgicos. Por tanto, se ha observado que la principal aplicación de estos agentes es el tratamiento del dolor posoperatorio y crónico. En pacientes determinados, los opiáceos raquídeos o epidurales pueden brindar analgesia excelente después de operaciones quirúrgicas de tórax, abdomen, pelvis o extremidad inferior sin los efectos adversos que acompañan a las dosis altas de opiáceos utilizados por vía general. Para la analgesia posoperatoria, la administración raquídea de morfina en dosis de 0.2 a 0.5 mg solerá brindar 8 a 16 h de analgesia. La colocación de un catéter epidural y la administración de dosis repetidas de saturación o de una solución de opiáceos permitirá que se incremente la duración de la analgesia. Muchos opiáceos se han administrado por vía epidural. Se emplea a menudo morfina, a razón de 2 a 6 mg cada seis horas, para estas inyecciones, en tanto que para las soluciones se emplea fentanil, en dosis de 20 a 50 µg/hora, combinado en muchos casos con bupivacaína en dosis de 5 a 20 mg/hora. En el caso del dolor por cáncer, los opiáceos epidurales pueden brindar analgesia de varios meses de duración. La dosis epidural de morfina, por ejemplo, es mucho menor que la administrada por vía general, la que se requeriría para obtener una analgesia semejante. Esto reduce las complicaciones que suele tener la administración de dosis altas de opiáceos por vía general, en particular sedación y estreñimiento. Desafortunadamente, al igual que con los opiáceos por vía general, habrá tolerancia a los efectos analgésicos de los opiáceos epidurales, si bien ésta por lo general puede tratarse mediante incremento correspondiente de la dosis.

BIBLIOGRAFIA

- Caplan, R.A., Ward, R.J., Posner, K., and Cheney, F.W. Unexpected cardiac arrest during spinal anesthesia: a closed claims analysis of predisposing factors. *Anesthesiology*, **1988**, 68:5-11.
- Catterall, W.A. Structure and function of voltage-sensitive ion channels. *Science*, **1988**, 242:50-61.
- Charnet, P., Labarca, C., Leonard, R.J., Vogelaar, N.J., Czyzyk, L., Gouin, E., Davidson, N., and Lester, H.A. An open-channel blocker interacts with adjacent turns of alpha-helices in the nicotinic acetylcholine receptor. *Neuron*, **1990**, 4:87-95.
- Clarkson, C.W., and Hondeghem, L.M. Mechanism for bupivacaine depression of cardiac conduction: fast block of sodium channels during the action potential with slow recovery from block during diastole. *Anesthesiology*, **1985**, 62:396-405.
- Cousins, M.J., and Mather, L.E. Intrathecal and epidural administration of opioids. *Anesthesiology*, **1984**, 61:276-310.
- Gasser, H.S., and Erlanger, J. The role of fiber size in the establishment of a nerve block by pressure or cocaine. *Am. J. Physiol.*, **1929**, 88:581-591.
- Narahashi, T., and Frazier, D.T. Site of action and active form of local anesthetics. *Neurosci. Res.*, **1971**, 4:65-99.
- Neher, E., and Steinbach, J.H. Local anesthetics transiently block currents through single acetylcholine receptor channels. *J. Physiol. (Lond.)*, **1978**, 277:153-176.
- Ragsdale, D.R., McPhee, J.C., Scheuer, T., and Catterall, W.A. Molecular determinants of state-dependent block of Na^+ channels by local anesthetics. *Science*, **1994**, 265:1724-1728.
- Rigler, M.L., Drasner, K., Krejcie, T.C., Yelich, S.J., Scholnick, F.T., De-Fontes, J., and Bohner, D. Cauda equina syndrome after continuous spinal anesthesia. *Anesth. Analg.*, **1991**, 72:275-281.
- Scanlon, J.W., Brown, W.U., Jr., Weiss, J.B., and Alper, M.H. Neurobehavioral responses of newborn infants after maternal epidural anesthesia. *Anesthesiology*, **1974**, 40:121-128.
- Stevens, R.A., Urmey, W.F., Urquhart, B.L., and Kao, T.C. Back pain after epidural anesthesia with chloroprocaine. *Anesthesiology*, **1993**, 78:492-497.
- Terlau, H., Heinemann, S.H., Stühmer, W., Pusch, M., Conti, F., Imoto, K., and Numa, S. Mapping the site of block by tetrodotoxin and saxitoxin of sodium channel II. *FEBS Lett.*, **1991**, 293:93-96.
- Thomas, R.D., Behbehani, M.M., Coyle, D.E., Denson, D.D. Cardiovascular toxicity of local anesthetics: an alternative hypothesis. *Anesth. Analg.*, **1986**, 65:444-450.
- Tucker, G.T., Boyes, R.N., Bridenbaugh, P.O., and Moore, D.C. Binding of anilide-type local anesthetics in human plasma. II. Implications in vivo, with special reference to transplacental distribution. *Anesthesiology*, **1970**, 35:304-314.
- Willcockson, W.S., Kim, J., Shin, H.K., Chung, J.M., and Willis, W.D. Actions of opioid on primate spinothalamic tract neurons. *J. Neurosci.*, **1986**, 6:2509-2520.
- Winnie, A.P., Tay, C.H., Patel, K.P., Ramanmurthy, S., and Durrani, Z. Pharmacokinetics of local anesthetics during plexus blocks. *Anesth. Analg.*, **1977**, 56:852-861.
- Yaksh, T.L., and Rudy, T.A. Analgesia mediated by a direct spinal action of narcotics. *Science*, **1976**, 192:1357-1358.

MONOGRAFIAS Y REVISIONES

- Arthur, G.R. Pharmacokinetics. In, *Local Anesthetics*. (Strichartz, G. R., ed.) *Handbook of Experimental Pharmacology*, Vol. 81. Springer-Verlag, Berlin, 1987, pp. 165–186.
- Butterworth, J.F., and Strichartz, G.R. The molecular mechanisms by which local anesthetics produce impulse blockade: a review. *Anesthesiology*, 1990, 72:711–734.
- Carpenter, R.L., and Mackey, D.C. Local anesthetics. In, *Clinical Anesthesia*, 2nd ed. (Barash, P.G., Cullen, B.F., and Stoelting, R.K., eds.) J.B. Lippincott, Philadelphia, 1992, pp. 509–541.
- Catterall, W.A. Cellular and molecular biology of voltage-gated sodium channels. *Physiol. Rev.*, 1992, 72:S15–S48.
- Courtney, K.R., and Strichartz, G.R. Structural elements which determine local anesthetic activity. In, *Local Anesthetics*. (Strichartz, G.R., ed.) *Handbook of Experimental Pharmacology*, Vol. 81. Springer-Verlag, Berlin, 1987, pp. 53–94.
- Cousins, M.J., and Bridenbaugh, P.O. (eds.). *Neural Blockade in Clinical Anesthesia and Management of Pain*, 3rd ed. J.B. Lippincott Co., Philadelphia, 1995.
- Covino, B.G. Toxicity and systemic effects of local anesthetic agents. In, *Local Anesthetics*. (Strichartz, G.R., ed.) *Handbook of Experimental Pharmacology*, Vol. 81. Springer-Verlag, Berlin, 1987, pp. 187–212.
- Covino, B.G., and Vassallo, H.G. *Local Anesthetics: Mechanisms of Action and Clinical Use*. Grune & Stratton, Inc., New York, 1976.
- DeJong, R.H. *Local Anesthetics*. Mosby Year Book, St. Louis, MO, 1993.
- Garfield, J.M., and Gugino, L. Central effects of local anesthetics. In, *Local Anesthetics*. (Strichartz, G.R., ed.) *Handbook of Experimental Pharmacology*, Vol. 81. Springer-Verlag, Berlin, 1987, pp. 253–284.
- Gintant, G.A., and Hoffman, B.F. The role of local anesthetic effects in the actions of antiarrhythmic drugs. In, *Local Anesthetics*. (Strichartz, G.R., ed.) *Handbook of Experimental Pharmacology*, Vol. 81. Springer-Verlag, Berlin, 1987, pp. 213–251.
- Greene, N.M. Uptake and elimination of local anesthetics during spinal anesthesia. *Anesth. Analg.*, 1983, 62:1013–1024.
- Greene, N.M., and Brull, S.J. *Physiology of Spinal Anesthesia*, 3rd ed. The Williams & Wilkins Co., Baltimore, 1993.
- Isom, L.L., De Jongh, K.S., and Catterall, W.A. Auxiliary subunits of voltage-gated ion channels. *Neuron*, 1994, 12:1183–1194.
- Kao, C.Y. Pharmacology of tetrodotoxin and saxitoxin. *Fed. Proc.*, 1972, 31:1117–1123.
- Ogura, Y. Fugu (puffer-fish) poisoning and the pharmacology of crystalline tetrodotoxin poisoning. In, *Neuropoisons: Their Pathophysiological Actions*. Vol. 1, *Poisons of Animal Origin*. (Simpson, L.L., ed.) Plenum Press, New York, 1971, pp. 139–156.
- Raymond, S.A., and Gissen, A.J. Mechanism of differential nerve block. In, *Local Anesthetics*. (Strichartz, G.R., ed.) *Handbook of Experimental Pharmacology*, Vol. 81. Springer-Verlag, Berlin, 1987, pp. 95–164.
- Ritchie, J.M. Tetrodotoxin and saxitoxin and the sodium channels of excitable tissues. *Trends Pharmacol. Sci.*, 1980, 1:275–279.
- Ritchie, J.M., and Greengard, P. On the mode of action of local anesthetics. *Annu. Rev. Pharmacol.*, 1966, 6:405–430.
- Schantz, E.J. Paralytic shellfish poisoning and saxitoxin. In, *Neuropoisons: Their Pathophysiological Actions*. Vol. 1, *Poisons of Animal Origin*. (Simpson, L.L., ed.) Plenum Press, New York, 1971, pp. 159–168.
- Strichartz, G.R., and Ritchie, J.M. The action of local anesthetics on ion channels of excitable tissues. In, *Local Anesthetics*. (Strichartz, G.R., ed.) *Handbook of Experimental Pharmacology*, Vol. 81. Springer-Verlag, Berlin, 1987, pp. 21–53.
- Zipf, H.F., and Dittmann, E.C. General pharmacological effects of local anesthetics. In, *Local Anesthetics*, Vol. 1. *International Encyclopedia of Pharmacology and Therapeutics*, Sect. 8. (Lechat, P., ed.) Pergamon Press, Ltd., Oxford, 1971, pp. 191–238.

Agradecimiento

Los autores expresan su agradecimiento a los doctores J. Murdoch Ritchie y Nicholas M. Greene, autores de este capítulo en la 8a edición de esta obra, parte de cuyo texto se conservó en esta última edición.