



## ACTUALITZACIÓ SOBRE FÀRMACS ANESTÈSICS LOCALS

**Carolina Valdivia, Juan Carlos Juárez**

Servei de Farmàcia, Hospital Universitari Vall d'Hebron

### Resum

Els anestèsics locals bloquegen els canals de Na<sup>+</sup> dependents de voltatge i impedeixen la conducció de l'impuls nerviós. Principalment, s'usen per suprimir els impulsos nociceptius, és a dir, per eliminar la sensació de dolor, sigui durant processos quirúrgics o en el tractament del dolor.

Així, els anestèsics locals tenen una àmplia varietat d'usos a la pràctica clínica. La majoria són fàrmacs amb una gran experiència d'ús i que resulten molt eficaços. Malgrat això, el seu inconvenient principal és la toxicitat, que pot arribar a ser fatal en determinades circumstàncies. Per aquest motiu, els últims fàrmacs comercialitzats d'aquest grup terapèutic, la ropivacaïna i la levobupivacaïna, es van dissenyar per tal d'intentar millorar el perfil de seguretat.

En aquest escenari, amb els diferents principis actius i la diversitat d'indicacions i formes d'administració, es creu útil revisar i actualitzar la informació sobre els anestèsics locals disponibles avui dia en el nostre entorn i les seves indicacions i usos principals a la pràctica clínica.

**Paraules clau:** anestèsics locals, articaïna, benzocaïna, bupivacaïna, levobupivacaïna, lidocaïna, mepivacaïna, prilocaïna, procaïna, ropivacaïna, tetracaïna.

### Introducció i mecanisme d'acció

L'any 1855 es va aïllar el primer anestèsic local, la cocaïna, i el 1884 Koller va introduir per primer cop els anestèsics locals a la pràctica clínica, tot i que es té constància que a l'antiguitat ja es feien servir ungüents i olis que contenien certes quantitats de substàncies amb efecte anestèsic local.<sup>1</sup> Avui dia, l'ús dels anes-

tèsics locals és molt ampli, per a una gran varietat de tècniques anestèsiques i en diferents indicacions. Són fàrmacs que resulten econòmics i eficaços. Així i tot, la seguretat és l'aspecte més controvertit dels anestèsics locals, ja que una intoxicació, sigui per una dosi massa alta o per l'administració accidental per via intravenosa, pot arribar a resultar fatal. Per aquest motiu, els anestèsics locals desenvolupats més recentment han intentat millorar el perfil de seguretat com a avantatge principal respecte els tradicionals. Conèixer les dades de la seva eficàcia pot ajudar a establir quines són les molècules més eficients i a fer-ne un anàlisi de cost-efectivitat en les diferents indicacions.

El mecanisme d'acció dels anestèsics locals consisteix a bloquejar els canals de Na<sup>+</sup> dependents de voltatge, i interrompre reversiblement la conducció de l'impuls nerviós en tot tipus de fibres nervioses. Així és com suprimeixen els impulsos nociceptius i l'activitat eferent simpàtica de caràcter vasoconstrictor. A més, a concentracions més altes de les que s'usen a la pràctica clínica habitual, poden arribar a bloquejar els canals de K<sup>+</sup>, i alterar la repolarització i el potencial de repòs. En l'àmbit electrofisiològic, disminueixen la velocitat de despolarització i, per tant, la de conducció. Bloquegen el canal en la forma inactiva i allarguen el seu període refractari. Així redueixen el nombre de potencials d'acció que el nervi transmet per unitat de temps, fins que el bloqueig és complet i el nervi és incapaç de despolaritzar-se. Aquest efecte acaba quan la concentració d'anestèsic local cau per sota d'una concentració crítica.

L'estructura química dels anestèsics locals consisteix en un anell aromàtic (normalment benzènic) i una amina terciària o secundària, separats per una cadena intermèdia que els uneix i que conté un enllaç de tipus **èster** o **amida**. El fet que sigui un tipus d'enllaç o un altre afecta la farmacocinètica i la toxicitat dels fàrmacs.

El principis actius disponibles al nostre medi tenen:  
- un enllaç de **tipus èster**, com ara la benzocaïna, la

- procaïna i la tetracaïna; o
- un enllaç de **tipus amida**, com ara l'articaïna, la bupivacaïna, la levobupivacaïna, la lidocaïna, la mepivacaïna, la prilocaïna i la ropivacaïna.

## Propietats fisicoquímiques i farmacocinètiques

Tots els anestèsics locals són bases dèbils, amb valors de  $pK_a$  entre 7,5 i 9,0, la qual cosa implica que a pH fisiològic estan ionitzats en una gran proporció. La fracció no ionitzada és la que travessa les beines de mielina (fase lipídica) fins a arribar a la membrana axonal. Un cop la molècula d'anestèsic ja és a l'interior del canal, la forma ionitzada és la que interacciona amb el receptor i porta a terme l'activitat farmacològica.<sup>2</sup> L'addició de bicarbonat sòdic augmenta el pH de les solucions i incrementa la proporció de molècules en forma no ionitzada.

La major part dels anestèsics locals estan constituïts per la mescla racèmica dels estereoisòmers S(-) i R(+). Ambdós estereoisòmers tenen les mateixes propietats fisicoquímiques, però poden interactuar de manera diferent amb els receptors. Per exemple, l'enantiòmer S(-) de la bupivacaïna resulta menys cardiotòxic i neurotòxic que l'R(+), tot conservant la mateixa potència anestèsica i durada de l'efecte.<sup>3</sup>

Els factors més importants que caracteritzen les propietats farmacocinètiques dels diferents anestèsics locals són la liposolubilitat, la unió a proteïnes plasmàtiques i la  $pK_a$ . Així:

- la liposolubilitat condiona la potència de l'anestèsic. Com més liposoluble, més potent;
- el grau d'unió a proteïnes plasmàtiques condiona la durada d'acció. Com més unit a proteïnes plasmàtiques, la durada d'acció és més llarga; i
- finalment, la  $pK_a$  condiona la latència. Com més similar al pH fisiològic, menys temps de latència.

Malgrat això, en augmentar la dosi, la concentració i el volum de la solució administrada disminueix el temps de latència i el bloqueig resulta més intens i amb una durada més llarga.<sup>4</sup>

L'**absorció** depèn de la dosi del fàrmac i de la vascularització del teixit (gradualment, de més a menys, segons la via d'administració: intravenosa > traqueal > intracostal > paracervical > epidural > plexe braquial > ciàtica > subcutània). Cal destacar que la via intravenosa només s'utilitza per al bloqueig regional intravenós (tècnica de Bier) i, en el cas de la lidocaïna, en la seva indicació com antiarítmic. En la resta de situacions, l'administració intravenosa està contraindicada i pot tenir conseqüències fatals si es produeix accidentalment. L'absorció a través de la pell intacta és pràcticament nul·la. Només deter-

**Taula I.<sup>1,2,3</sup> (i.l., infiltració local; epi., epidural; esp., espinal).**

	Procaïna	Tetracaïna
Inici d'efecte (minuts)	2-5 (i.l.) 15-25 (epi.)	<15 (i.l.) 20-30 (epi.)
Durada de l'efecte (hores)	0,25-1 (i.l.) 0,5-1,5 (epi.)	2-3 (i.l.) 3-5 (epi.) 1,25-3 (esp.)
$pK_a$	9,1	8,5
Unió a proteïnes plasmàtiques	5,8%	75,6 %
$t_{1/2}$	7,7 minuts	-
Metabolisme	Esterases plasmàtiques	Esterases plasmàtiques i metabolisme hepàtic
Excreció	Renal	Renal

(No s'hi inclou la benzocaïna, tot i ser un èster, ja que el seu ús es limita a l'aplicació tòpica oral).

**Taula II.<sup>1,2,3</sup> Resum de les característiques fisicoquímiques i farmacocinètiques més destacables (i.l., infiltració local; epi., epidural; esp., espinal).**

	Bupivacaïna	Lidocaïna	Mepivacaïna	Articaïna	Prilocaïna	Ropivacaïna	Levobupivacaïna
Temps de latència (minuts)	5 (i.l.) 10-20 (epi.)	< 2 (i.l.) 5-15 (epi.)	3 – 5 (i.l.) 5-15 (epi.)	1-3 (amb epinefrina)	< 2 (i.l.) 5-15 (epi.)	10-30 (epi.)	~ 10 (epi.)
Durada de l'efecte (hores)	2-4 (i.l.) 3-5 (epi.) 1,25-2,5 (esp.)	0,5-1 (i.l.) 1-3 (epi.) 0,5-1,5 (esp.)	0,75 – 1,5 (i.l.) 1-3 (epi.) 0,5-1,5 (esp.)	1 (amb epinefrina)	≥ 1 (i.l.) 1-3 (epi.)	0,5-6 (epi.)	~ 8 (epi.)
$pK_a$	8,1	7,9	7,6	7,8	7,9	8	8,1
Coeficient de repartiment	27,5-30	2,9	0,8	17	0,9	2,9	45-60
Unió a proteïnes plasmàtiques	95%	64%	75%	95%	55%	94%	95%
Vd (l/kg)	2,5	0,8-1,3	1,25	1,67	-	1	1
$t_{1/2}$	3,5 h (adults)						
8,1 h (neonats)	1,8 h	1,9-3,2 h	20 min	-	1,8 h	1,3 h	
Metabolisme hepàtic	Sí	Sí	Sí	Sí	-	Sí	Sí
Excreció	Renal	Renal	Renal	Renal	Renal	Renal	Renal

minades formulacions, com la mescla eutèctica de prilocaïna i lidocaïna (EMLA, de l'anglès *eutectic mixture of lidocaine and prilocaine*), o mètodes especials d'alliberament, com l'electroforesi, faciliten l'absorció. L'absorció varia segons la dosi, la concentració i el lloc d'injecció (**taules I i II**). L'addició de vasoconstrictors, com l'epinefrina, redueix l'absorció sistèmica de l'anestèsic local. Això pot ser útil quan el teixit en què s'ha d'administrar l'anestèsic està molt vascularitzat. Alguns anestèsics locals es combinen amb epinefrina, que produeix vasoconstricció local i fa que disminueixi la velocitat d'absorció. L'objectiu és, per una banda, aconseguir concentracions més altes de l'anestèsic local al lloc d'administració durant un període més llarg i, per l'altra, reduir la possibilitat de produir efectes adversos sistèmics. Els anestèsics locals que estan disponibles amb epinefrina, en diferents presentacions comercials i a diferents concentracions, són l'articaïna, la bupivacaïna, la lidocaïna i la mepivacaïna.

Quant a la **distribució** del fàrmac, cal destacar que depèn de les seves característiques fisicoquímiques, del coeficient de liposolubilitat i de la unió a proteïnes plasmàtiques. Els anestèsics locals travessen les barreres hematoencefàlica i placentària per difusió simple, un fenomen que és més important quan la unió del fàrmac a proteïnes plasmàtiques és menor.

El **metabolisme** i l'**eliminació** depenen de l'estructura química del fàrmac. Així:

- la pseudocolinesterasa plasmàtica hidrolitza els fàrmacs amb enllaç de **tipus èster**. En pacients amb deficiència de pseudocolinesterasa es pot acumular el fàrmac i causar toxicitat; i
- els fàrmacs amb enllaç de **tipus amida** es metabolitzen al fetge. Els metabòlits s'eliminen per l'orina i, en una petita proporció, per la femta.

## Usos clínics

Els anestèsics locals s'utilitzen amb diferents dosis i concentracions segons la via d'administració, la vascularització de la zona, la tècnica anestèsica emprada, la durada de l'efecte desitjat i la condició física del pacient. A continuació es descriuen alguns tipus d'anestèsia segons les diferents vies d'administració.

**Infiltració local:** consisteix en la injecció intradèrmica o subcutània de l'anestèsic local en l'àrea que s'ha d'intervenir. Solen ser necessàries dosis relativament altes per anestesiar zones petites. L'inici d'acció és ràpid.

**Bloqueig nerviós:** injecció de l'anestèsic local al voltant d'un nervi o plexe nerviós pròxim a l'àrea quirúrgica. Aquest tipus d'anestèsia és preferible a la infiltració quan l'administració d'anestèsic per infiltració pugui produir alteracions locals que dificultin l'operació o quan calguin dosis altes per aquesta via. Els bloqueigs regionals permeten utilitzar dosis més petites i reduir el risc de toxicitat. També permeten anestesiar àrees més grans que amb la infiltració lo-

cal. Requereix més precaució, ja que hi ha risc de laceració del nervi o d'injecció intravascular accidental.

**Anestèsia i analgèsia epidural:** injecció de l'anestèsic local en l'espai epidural, per sobre de la duramàter, bloquejant així les terminacions nervioses en la sortida de la medulla espinal. Per tant, s'anestesia aquella zona corporal que estigui innervada pels nervis afectats per l'anestèsia. Aquesta via requereix dosis més elevades que la via intratecal.

**Anestèsia i analgèsia intratecal o espinal:** injecció subaracnoïdal de l'anestèsic local, directament en el líquid cefaloraquídi. Produeix una anestèsia profunda i extensa amb una petita quantitat d'anestèsic. Produeix un bloqueig de la transmissió d'impulsos més enllà del nivell que està anestesiada. L'inici d'acció és més ràpid que amb l'anestèsia epidural. S'utilitza en intervencions des de l'abdomen fins a les extremitats inferiors. Una de les complicacions és l'aparició d'hipotensió per disminució del to simpàtic.

En aquesta via d'administració cal tenir en compte les característiques bàriques de la preparació, és a dir, la densitat relativa de l'anestèsic local respecte a la densitat del líquid cefaloraquídi (LCR). La densitat de l'LCR és de 1.003-1.009 kg/l a 37 °C. En determinades situacions s'utilitzen presentacions hiperbàriques d'anestèsics locals, és a dir, que tenen una densitat superior a la de l'LCR. Aquestes preparacions s'aconsegueixen afegint glucosa a la solució i tenen l'avantatge de presentar un inici d'acció més ràpid i un bloqueig de durada més curta si es compara amb les preparacions isobàriques, cosa que pot ser interessant en intervencions de curta durada. A més, aquesta via permet localitzar l'acció de l'anestèsic en zones determinades en modificar la postura del pacient. Els anestèsics locals disponibles en presentacions hiperbàriques són la bupivacaïna, la lidocaïna i la mepivacaïna (vegeu la taula V).

Els possibles efectes secundaris de l'anestèsia espinal en adults són el mal d'esquena, el mal de cap degut a la punció dural i els símptomes neurològics transitoris (SNT) que es caracteritzen per un dolor de lleu a greu a les natges i les cames. Aquests SNT apareixen dins de les primeres 24 h posteriors a la intervenció i poden durar, en la majoria dels casos, fins a dos dies.

**Anestèsia regional intravenosa (tècnica de Bier):** injecció intravenosa en una vena d'una extremitat prèviament ensangonada per compressió i que s'evita que passi a la circulació sistèmica mitjançant l'aplicació d'un torniquet. Quan ha finalitzat la intervenció, s'allibera el torniquet gradualment per evitar el pas ràpid de l'anestèsic a la circulació sistèmica i la consegüent toxicitat.

**Anestèsia tòpica:** els anestèsics locals no travessen la pell intacta, però hi pot haver una absorció significativa si hi ha lesions a la pell. Destaca la mescla eutèctica de prilocaïna i lidocaïna (EMLA), que es pot emprar en pell intacta i en lesions ulceroses. És especialment útil en pediatria per anestesiar la zona abans d'inserir-

hi agulles. En alguns països també estan disponibles els pegats transdèrmics de lidocaïna, indicats en el tractament del dolor postherpètic, però al nostre país només es poden aconseguir com a medicació estrangera. A més, la lidocaïna i la benzocaïna es fan servir com anestèsics tòpics bucals, en diferents presentacions comercials, però aquí no els tractarem amb detall ja que són clínicament poc rellevants.

## Toxicitat i efectes adversos

Hi destaquen, principalment:

- Reaccions al·lèrgiques: els anestèsics locals poden produir reaccions anafilàctiques o anafilactoides, que són especialment freqüents amb els de tipus èster, ja que, en metabolitzar-se, donen lloc a l'àcid paraaminobenzoic. A més, presenten sensibilització creuada amb altres productes químics com els tints per als cabells, algunes tintes i productes cosmètics.

- Toxicitat tissular i miotoxicitat: si s'utilitzen concentracions altes i, sobretot, després de realitzar bloqueigs perifèrics continus, infiltracions de ferides, injeccions en punts neuràlgics i bloqueigs peribulbars o retrobulbars.<sup>5</sup>

- Toxicitat sistèmica: afecta l'**SNC** i el **sistema cardiovascular**. Es produeix quan s'assoleixen concentracions plasmàtiques altes, sigui per injecció accidental intravascular directa o intratecal, o per administració de dosis altes.

- L'SNC és més susceptible a l'acció dels anestèsics locals. En intoxicacions de lleus a moderades es caracteritza per una hiperexcitació de l'SNC que produeix entumiment oral i lingual, atordiment, acúfens, inquietud i verborrea, dificultat per pronunciar paraules, nistagmes, calfreds, espasmes musculars i convulsions generalitzades. En intoxicacions greus, es produeix una depressió generalitzada de l'SNC amb coma, aturada respiratòria i mort.
- La toxicitat sobre el sistema cardiovascular es manifesta amb les concentracions plasmàtiques més altes. El bloqueig dels canals de Na<sup>+</sup> allarga el període refractari, augmenta el llindar d'excitació ventricular, allarga el temps de conducció intracardíac, augmenta l'amplitud del QRS i disminueix l'inotropisme. La toxicitat cardiovascular es manifesta amb palpitations, arítmies, taquicàrdia, taquipneia, hipertensió, pal·lidesa i cianosi.

- Metahemoglobinèmia: especialment amb la prilocaïna, quan la dosi és superior a 500 mg. Això és especialment perillós en embarassades, ja que la sang fetal no redueix bé la metahemoglobina.

## Posicionament terapèutic

Els anestèsics locals bupivacaïna, lidocaïna, mepivacaïna, prilocaïna, procaïna i tetracaïna són fàrmacs amb molta experiència d'utilització. La ropivacaïna

i la levobupivacaïna són enantiòmers S(-) purs, que s'han desenvolupat més recentment amb l'objectiu d'aconseguir un millor perfil de seguretat. Les característiques que s'esperen d'un anestèsic local varien considerablement segons la tècnica anestèsica escollida, el procediment quirúrgic o analgèsic que s'hagi de dur a terme i les condicions del pacient. Cal destacar que cap fàrmac reuneix les característiques necessàries per ser útil en totes les situacions clíniques. En cada situació es farà servir aquell que més s'ajusti a les necessitats del moment.

1. **Èsters de l'àcid aminobenzoic:** en la taula I es mostren les característiques fisicoquímiques i farmacocinètiques més destacables.

**Procaïna:** s'utilitza en infiltració (punts neuràlgics en tractament del dolor) i per bloquejar nervis perifèrics, però el seu ús està limitat per l'inici d'acció lent, la durada curta i el potencial al·lèrgic. Altres anestèsics locals, com la lidocaïna, són preferibles a la procaïna a causa d'aquestes limitacions.<sup>6</sup> Pel que fa al dany muscular, Foster i Carlson van observar que la procaïna era l'anestèsic local que menys en produïa, mentre que la bupivacaïna era el que en produïa més.<sup>7</sup>

**Tetracaïna:** és eficaç com a anestèsic tòpic en pell i membranes mucoses, i en oftalmologia. A més, és eficaç en anestèsia espinal, pel seu inici d'acció ràpid i la durada mitjana de l'anestèsia. En canvi, la seva toxicitat i un inici d'acció més lent limiten la utilització d'aquest fàrmac en anestèsia regional. Avui dia, s'utilitza bàsicament com a anestèsic tòpic i com a coadjuvant en preparats lubricants urològics. El seu ús en anestèsia espinal ha quedat desplaçat per altres anestèsics que no presenten un risc tan alt de produir reaccions anafilàctiques.

**Benzocaïna:** És molt poc potent, molt poc hidrosoluble i presenta una absorció molt baixa, i per tant avui dia és clínicament molt poc rellevant. El seu ús es limita a preparats tòpics, sigui per a trastorns osteomusculars o especialitats tòpiques bucals.

2. **Amides de l'àcid aminobenzoic:** en aquest grup s'inclouen els principis actius de la bupivacaïna, la lidocaïna, la mepivacaïna, l'articaïna, la prilocaïna, la ropivacaïna i la levobupivacaïna. Es poden classificar en agents de durada curta o llarga. El prototip de curta durada és la lidocaïna i la bupivacaïna ho és de llarga durada. En la taula II es mostren les característiques farmacològiques més destacables.

**Lidocaïna:** s'utilitza en l'anestèsia per infiltració local i en el bloqueig nerviós. També en l'anestèsia epidural i l'espinal, tot i que són vies que no es recullen en la fitxa tècnica. L'eficàcia clínica de la lidocaïna en les seves diferents indicacions presenta un alt grau de recomanació i evidència (vegeu la taula III).

La lidocaïna també és útil en la seva administració

tòpica per facilitar la intubació endotraqueal i evitar dolor de coll en el postoperatori.<sup>8</sup> La lidocaïna tòpica sobre la pell és àmpliament utilitzada en la seva presentació com a mescla eutèctica amb prilocaïna (Crema EMLA®). També s'usa en preparats per a l'aplicació tòpica uretral, en procediments endouretrals.

Quant a la seva administració per via intratecal, en una revisió sistemàtica, Zaric et al. van concloure que el risc d'aparició de símptomes neurològics transitoris (SNT) i complicacions neurològiques després de l'administració de lidocaïna en anestèsia espinal era més alt en comparació de l'administració d'altres anestèsics locals com la bupivacaïna, la prilocaïna, la procaïna i la mepivacaïna.<sup>9</sup> L'administració de lidocaïna 5% per via espinal s'ha associat a l'aparició de síndromes de cua de cavall i radiculitis. És l'anestèsic local que s'utilitza més freqüentment per portar a terme l'anestèsia regional intravenosa (tècnica de Bier), tot i que també s'hi han fet servir amb èxit altres com la prilocaïna, la mepivacaïna, la procaïna i la bupivacaïna.<sup>10</sup> A més a més de la seva acció com a anestèsic local, la lidocaïna pot tenir efecte anticòmic quan la seva concentració plasmàtica és dins de l'interval 0,5-4,0 µg/ml. En canvi, a concentracions superiors (8 µg/ml) pot causar convulsions. També és un fàrmac que s'usa com antiarítmic, a concentracions plasmàtiques baixes.

**Prilocaïna:** és un anestèsic local amb propietats farmacocinètiques molt similars a la lidocaïna, tot i que és menys vasodilatador. S'utilitza en infiltració local, bloqueig de nervis perifèrics i anestèsia

epidural. Diversos estudis han demostrat la seva eficàcia en anestèsia regional intravenosa. No obstant això, pot causar metahemoglobinèmia relacionada amb la dosi, tot i que a la pràctica és molt poc freqüent.

**Articaïna:** s'utilitza principalment en anestèsia per a procediments odontològics. Totes les presentacions comercials disponibles incorporen epinefrina amb una concentració de 0,005 mg/ml. Es caracteritza per un inici ràpid de l'efecte anestèsic (període de latència d'1-3 minuts), un efecte analgèsic intens i bona tolerabilitat local. La durada de l'efecte en l'anestèsia polpar d'injectable és d'almenys 45 minuts i en anestèsia de teixits tous és de 120-240 minuts.

**Mepivacaïna:** presenta un inici d'acció ràpid i una durada d'acció mitjana. És lleugerament vasoconstrictora. S'utilitza per a la infiltració, el bloqueig de nervis perifèrics i l'anestèsia epidural i espinal. La mepivacaïna podria ser el fàrmac d'elecció, per la seva durada d'acció curta, en l'anestèsia epidural obstètrica immediata abans del part i en cirurgia ambulatoria. També pot resultar útil en pacients obstètrics amb antecedents d'hipertensió o malaltia cardíaca, ja que, en general, no requereix l'ús d'un vasoconstrictor (vegeu la taula III). Tot i tenir un perfil similar a la lidocaïna, la mepivacaïna presenta una incidència de SNT molt més baixa després de procediments d'anestèsia espinal.<sup>11</sup>

**Bupivacaïna:** anestèsic local de llarga durada, útil en la producció d'anestèsia local o regional i

**Taula III.<sup>20,21</sup> Concentracions i dosis màximes segons les diferents tècniques i vies d'administració dels anestèsics locals** (Dmàx, dosi màxima; Dmàx+epi, dosi màxima administrada juntament amb epinefrina; \*Via no indicada en la fitxa tècnica però que es fa servir a la pràctica clínica habitual; \*No hi ha disponible cap presentació comercial al nostre país; FT, fitxa tècnica).

	Procaïna	Bupivacaïna	Lidocaïna	Mepivacaïna	Prilocaïna	Ropivacaïna	Levobupivacaïna
Infiltració local	1%-2% Dmàx: 400 mg Dmàx+epi: 600 mg	0,25%-0,50% Dmàx: 175 mg Dmàx+epi: 225 mg	0,5%-1,0% Dmàx: 300mg Dmàx+epi: 500 mg	0,5%-1,0% Dmàx: 300 mg Dmàx+epi: 500 mg	0,5%-1,0% Dmàx: 500 mg Dmàx+epi: 600 mg	0,25%-0,50%* Dmàx: 225 mg	2.5 mg/ml Dmàx: 150 mg
Regional intravenosa	-	-	0,25%-0,50% Dmàx+epi: 500 mg	-	0,25%-0,50% Dmàx: 600 mg	Contraindicada en FT	Contraindicada en FT
Bloqueig nerviós	2% Dmàx: 1.000 mg	0,25%-0,50% Dmàx: 175 mg Dmàx+epi: 225 mg	1%-2% Dmàx: 300mg Dmàx+epi: 500 mg	1,0%-1,5% Dmàx: 300 mg Dmàx+epi: 500 mg	1%-2% Dmàx: 500 mg Dmàx+epi: 600 mg	2% (analgèsia) 7,5% (anestèsia) Dmàx: 300 mg	2,5-5,0 mg/ml 7,5 mg/ml (bloqueig peribulbar) Dmàx: 150 mg
Epidural	2% Dmàx: 1.000 mg	<b>Analgèsia</b> 0,125%-0,250% <b>Anestèsia</b> 0,25%-0,75% Dmàx: 175 mg Dmàx+epi: 225 mg	1%-2% Dmàx: 300mg Dmàx+epi: 500 mg	1%-2% Dmàx: 300 mg Dmàx+epi: 500 mg	1%-3% Dmàx: 400 mg Dmàx+epi: 600 mg	<b>Analgèsia</b> 2% <b>Anestèsia</b> 7,5%-10% Dmàx: 200 mg	<b>Analgèsia</b> 1,25 mg/ml (perfusió) 2,50 mg/ml (embolada) <b>Anestèsia</b> 5,0 – 7,5 mg/ml Dmàx: 150 mg Dmàx 24h (perfusió contínua): 400 mg
Espinal	10% Dmàx: 200 mg	0,50%-0,75%* Dmàx: 20 mg	2,5%-5,0% Dmàx: 100 mg	4% <sup>‡</sup> Dmàx: 100 mg	-	0,50%*-0,75%* Dmàx: 22,5 mg	5 mg/ml Dmàx: 15 mg
Tòpica	-	-	2,5%-5,0%	-	2,5%	-	-

**Taula IV. Presentacions dels anestèsics locals de tipus èster**

Principi actiu	Presentació comercial	Laboratori
<b>PROCAÏNA</b>	Procaïna 2% 10 ml amp.	Serra
	Procaïna 2% 5 ml amp.	Serra
	Procaïna 1% 10 ml amp.	Serra
	Procaïna 1% 5 ml amp.	Serra
	Procaïna 2% 10 ml amp.	Anestesia Local Braun Sin Adrenalina
<b>TETRACAÏNA</b>	Tetracaïna 1% 20 ml vial	Anestesia Tòpica Braun Sin Adrenalina
	Tetracaïna 1% 20 ml vial	Anestesia Tòpica Braun Con Adrenalina
	Tetracaïna 0,75% Pomada 25 g	Lubricante Urològic Organon®

analgèsia per a procediments quirúrgics, odontològics, diagnòstics i obstètrics. És quatre vegades més potent que la lidocaïna i la seva durada d'acció és entre dues i tres vegades superior. Com el  $pK_a$  també és més alt, el temps de latència també és llarg. Les propietats anestèsiques i analgèsiques perllongades de la bupivacaïna disminueixen la incidència i la intensitat del dolor postquirúrgic, i així es redueix la necessitat d'analgèsics postoperatoris. No obstant això, la diferència en la durada del bloqueig produït per aquests fàrmacs també depèn de la concentració de l'anestèsic que es fa servir. Cal destacar que l'eficàcia clínica de la bupivacaïna en les seves diferents indicacions presenta un alt grau de recomanació i evidència (vegeu la taula III).

El principal inconvenient que presenta la bupivacaïna és la cardiotoxicitat, que en alguns casos pot ser fatal, generalment per injecció intravascular accidental.<sup>12</sup> Els anestèsics locals tenen capacitat de bloquejar els canals de  $K^+$  i augmentar l'interval QT, i s'ha vist que la bupivacaïna té una activitat més marcada sobre aquest tipus de receptors en comparació de la levobupivacaïna i la ropivacaïna.<sup>13</sup> Malgrat la cardiotoxicitat potencial, la bupivacaïna, a una concentració de 0,125% a 0,500%, és l'anestèsic local d'elecció en anestèsia obstètrica. De fet, es considera que la bupivacaïna és l'anestèsic local d'elecció en una gran varietat de procediments i, especialment, en anestèsia espinal, on el risc d'efectes sistèmics és menyspreable a causa de les dosis baixes utilitzades en aquest procediment.

Pel que fa a la potència, en comparació dels nous anestèsics locals de llarga durada com la levobupivacaïna i la ropivacaïna, nombrosos estudis suggereixen que l'ordre de potència és el següent: bupivacaïna > levobupivacaïna > ropivacaïna.<sup>14</sup> En administració epidural, Peduto et al. van observar que la levobupivacaïna al 0,50% i la ropivacaïna al 0,75% produïen un bloqueig epidural similar.<sup>15</sup> Casati et al. van observar que, administrades a la mateixa concentració (0,5%), la ropivacaïna produïa bloqueigs motors inadequats durant la cirurgia amb més freqüència que la levobupivacaïna i la bupivacaïna.<sup>16</sup>

**Ropivacaïna:** es comercialitza l'enantiòmer S(-) pur, ja que presenta una durada d'acció més llarga i menys toxicitat que l'R. Les indicacions de la ropivacaïna inclouen **l'anestèsia en cirurgia** (bloqueig epidural per a cirurgia, bloqueig de troncs

nerviosos i bloqueig perifèric) i el **tractament del dolor agut** (perfusió epidural contínua o administració en embolada intermitent durant el postoperatori en dolor de part, bloqueigs perifèrics, bloqueig nerviós perifèric amb perfusió contínua o injeccions). També està indicada en pediatria per al tractament del dolor agut perioperatori- i postoperatori, i en nounats i nens fins a 12 anys d'edat (bloqueigs perifèrics, bloqueig nerviós perifèric amb perfusió contínua o injeccions). La via intratecal o espinal, tot i no estar descrita en la fitxa tècnica del fàrmac, s'utilitza a la pràctica clínica a les concentracions de 0,50% i 0,75%.

El perfil farmacocinètic i farmacodinàmic de la ropivacaïna és similar al de la bupivacaïna, i les comparacions clíniques suggereixen que l'eficàcia també és similar en els diferents àmbits d'aplicació. Com s'ha comentat, l'avantatge potencial de la ropivacaïna és el seu risc més baix quant a cardiotoxicitat i efectes adversos en el sistema nerviós central, ja que és menys lipòfila que la bupivacaïna. Fins ara, els estudis realitzats per avaluar els efectes cardiotòxics i neurològics de la ropivacaïna són relativament petits, i cal portar a terme estudis més grans per determinar si aquest anestèsic realment ofereix un avantatge significatiu quant al perfil toxicològic durant l'ús terapèutic rutinari o en pacients amb malaltia cardiovascular.

En general, el bloqueig motor produït per la ropivacaïna tendeix a ser menys intens i de menys durada que el produït per la bupivacaïna a la mateixa concentració. El bloqueig sensorial que produeixen és similar, cosa que suggereix un ús preferencial de la ropivacaïna en els procediments en què no es desitja un bloqueig motor molt intens, com en l'anestèsia i analgèsia obstètrica i en el control del dolor postoperatori. Zink et al van observar que l'activitat miotòxica de la ropivacaïna és inferior a la de la bupivacaïna i la levobupivacaïna, tot i que el patró de les lesions és molt similar.<sup>17</sup>

**Levobupivacaïna:** és l'estereoisòmer S(-) pur de la bupivacaïna d'inici ràpid i de llarga durada. El seu avantatge principal respecte a la bupivacaïna és que, a igualtat d'eficàcia i segons els assaigs clínics disponibles, produeix menys toxicitat cardíaca i neurològica. En un estudi aleatoritzat amb cegament doble, creuat amb voluntaris sans ( $n = 14$ ), la levobupivacaïna intravenosa va causar menys efectes inotròpics negatius que la bupivacaïna. La velocitat d'infusió de tots dos fàrmacs va ser de 10 mg/min i tots dos a una concentració de 0,5%. La

levobupivacaïna va produir un descens molt menor en la mitjana de l'índex d'accident vascular cerebral (-5,14 respecte a -11,86 ml/min,  $p = 0,001$ ), l'índex d'acceleració (-0,09 respecte a -0,2 s,  $p = 0,01$ ) i la fracció d'ejecció (-2,5% respecte a -4,29%,  $p = 0,02$ ). Tots dos medicaments van provocar un augment lleu dels intervals PR i QTc.<sup>18</sup>

La levobupivacaïna és útil per a l'anestèsia local o regional i l'analgèsia per als procediments obstètrics i quirúrgics, per mitjà d'una varietat de tècniques que inclouen la infiltració local, el bloqueig de nervis perifèrics, etc.

Pel que fa als seus avantatges respecte a la ropivacaïna, un estudi aleatoritzat amb cegament doble i creuat amb voluntaris sans comparava les dosis de levobupivacaïna i ropivacaïna que produeixen els primers símptomes de toxicitat en l'SNC i el sistema cardiovascular. S'hi va observar que ambdós fàrmacs eren igualment tòxics quan eren administrats a les mateixes dosis i concentracions.<sup>19</sup> Així, segons aquest assaig en fase I, la ropivacaïna i la levobupivacaïna tenen un perfil de seguretat similar. Malgrat això, no hi ha estudis en fase III que tinguin com a variable principal la seguretat dels dos fàrmacs.

Cal destacar que tots aquests principis actius estan indicats en la població pediàtrica, excepte la mepivacaïna.

## Conclusions

Amb l'evidència científica disponible es pot concloure el següent:

- La procaina s'utilitza principalment en infiltracions locals per al tractament del dolor (punts neuràlgics o dolorosos). Cal destacar que actualment es tracta de l'únic anestèsic per via parenteral del grup dels èsters.
- La tetracaïna, en la seva formulació tòpica aplicable en mucoses, sense efectes adversos destacables, resulta d'elecció en urologia.
- L'ús principal de la benzocaïna es redueix a l'aplicació en cremes tòpiques sobre la pell, cremes hemorroïdals i comprimits dispensables per a la cavitat oral.
- La lidocaïna, la bupivacaïna i la mepivacaïna són anestèsics locals d'àmplia versatilitat i l'ús dels quals està associat a una gran experiència, evidència i eficiència (resulten molt econòmics) en les

**Taula V. Presentació dels diferents anestèsics locals de tipus amida.**

Principi actiu	Presentació comercial	Laboratori
<b>ARTICAÏNA</b>	Totes les presentacions contenen epinefrina*	*
<b>BUPIVACAÏNA</b>	Bupivacaïna 0,25% 5 ml Bupivacaïna 0,25% 10 ml Bupivacaïna 0,25% 20 ml Bupivacaïna 0,5% 5 ml Bupivacaïna 0,5% 10 ml Bupivacaïna 0,5% 20 ml Bupivacaïna 0,75% 2 ml Bupivacaïna 0,75% 5 ml Bupivacaïna 0,75% 10 ml Bupivacaïna hiperbàrica 0,5% 2 ml Bupivacaïna hiperbàrica 0,5% 4 ml	Braun Braun, Inibsa Braun Braun Braun, Inibsa Braun Inibsa Braun Braun, Inibsa Braun Braun, Inibsa
<b>LEVOPUIVACAÏNA</b>	Levobupivacaïna 0,625 mg/ml bossa 100 ml Levobupivacaïna 1,25 mg/ml bossa 200 ml Levobupivacaïna 1,25 mg/ml bossa 100 ml* Levobupivacaïna 2,5 mg/ml 10 ml Levobupivacaïna 5 mg/ml 10 ml Levobupivacaïna 7,5 mg/ml 10 ml	Chirocane Chirocane Chirocane Chirocane Chirocane Chirocane
<b>LIDOCAÏNA</b>	Lidocaïna 1% 10 ml Lidocaïna 2% 5 ml Lidocaïna 2% 10 ml Lidocaïna 5% 5 ml Lidocaïna 5% 10 ml	Braun, Fresenius Kabi, Normon Braun Braun, Fresenius Kabi, Normon Braun Braun, Fresenius Kabi, Normon
<b>MEPIVACAÏNA</b>	Mepivacaïna 1% 10 ml Mepivacaïna 2% 5 ml Mepivacaïna 2% 10 ml Mepivacaïna 2% 2 ml Mepivacaïna 3% 1,8 ml	Braun, Normon, Scandinibsa Braun Braun, Normon, Scandinibsa Normon, Scandinibsa Isogaine, Kin, Normon, Scandinibsa
<b>PRILOCAÏNA</b>	Prilocaina hiperbàrica 5% 2 ml	Braun
<b>ROPIVACAÏNA</b>	Ropivacaïna 10 mg/ml 10 ml Ropivacaïna 2 mg/ml 10 ml Ropivacaïna 7,5 mg/ml 10 ml Ropivacaïna 2 mg/ml 100 ml bossa Ropivacaïna 2 mg/ml 200 ml bossa	Naropin Naropin Naropin Naropin Naropin

\*Per simplificar la taula, no s'hi inclouen les presentacions comercials de l'articaïna, ja que es comercialitza en múltiples concentracions i quantitats variables d'epinefrina (per a més informació consulteu <[www.portlafarma.com](http://www.portlafarma.com)>).

diferents indicacions i en diverses tècniques anestèsiques i analgèsiques.

- L'articaïna és una alternativa per a l'anestèsia en odontologia i cirurgia maxil·lofacial que es presenta en diferents concentracions i amb concentracions variables d'epinefrina.
- La prilocaïna és un anestèsic que resulta útil per als pacients de cirurgia ambulatoria, ja que el bloqueig que produeix és curt i amb una recuperació ràpida del pacient. Cal destacar que, malgrat el risc de metahemoglobinèmia que se li va atribuir inicialment, la incidència d'aquesta a la pràctica clínica és baixa quan el fàrmac s'usa a les dosis habituals.
- La ropivacaïna és una amida i un anestèsic d'última generació i llarga durada, amb una àmplia experiència d'utilització en diferents intervals de dosificació. La seva eficàcia és comparable a la de la levobupivacaïna i la bupivacaïna, i les dades actuals indiquen que la seva liposolubilitat més baixa fa que resulti menys cardiotòxica a concentracions equivalents.

Finalment, les presentacions hiperbàriques es destinen únicament a l'administració intratecal.

Després d'haver avaluat l'evidència científica sobre els diferents anestèsics locals, es pot apreciar que, tot i tractar-se d'un grup farmacològic bastant ampli, cadascun dels anestèsics locals, a les diferents concentracions disponibles, presenten diferents perfils que s'ajusten a les necessitats de cada tècnica o tractament, sempre partint de la base que no hi ha un anestèsic local «ideal».

## Bibliografia

1. Castillo Monsegur J, Carrero Cardenal E, Gomar Sancho C, Villalonga Morales A. Farmacologia en Anestesiologia. 2a ed. Fundació Europea para la Enseñanza de la Anestesiologia en la Formación Continuada. Madrid: Ergón, 2003.
2. Borgsdorf LR. Drug facts and Comparisons 2010. Saint Louis, Missouri: Facts & Comparisons, Wolters Kluwer Health, 2009.

3. Flórez J, Armijo JA, Mediavilla A. Farmacología humana. 4a ed. Barcelona: Masson, 2003.
4. Heavenr JE. Local anesthetics. Curr Opin Anaesthesiol 2007; 20: 336-42.
5. Zinc W, Graf BM. Local anesthetic myotoxicity. Reg Anesth Pain Med 2004; 29:333-40.
6. Drugdex® System (Internet database) Greenwood Village, Colorado: Thomson Reuters (Healthcare) Inc. Actualitzat periòdicament. Consultat: 20 d'abril de 2010.
7. Foster AH, Carlson BM. Myotoxicity of local anesthetics and regeneration of the damaged muscle fibers. Anesth Analg 1980; 59: 727-36.
8. Yuo Tanaka, Takeo Nakayama, Mina Nishimori, Yuki Sato, Hitoshi Furuya. Lidocaïna para la prevenció del dolor de garganta en el posoperatorio (Revisió Cochrane traduïda). A: Biblioteca Cochrane Plus 2009 Número 3. Oxford: Update Software Ltd. Disponible a: <http://www.update-software.com>. (Traduïda de The Cochrane Library, 2009 Issue 3 Art no. CD004081. Chichester, Regne Unit: John Wiley & Sons, Ltd.).
9. Zaric D, Christiansen C, Pace NL, Punjasawadwong Y. Transient neurologic symptom after spinal anesthesia with lidocaine versus other local anesthetics: a systematic review of randomized, controlled trials. Anesth Analg 2005; 100: 1811-6.
10. Harris WH, Slater EM, Bell HM. Regional anesthesia by the intravenous route. JAMA 1965; 194: 1273-6.
11. Liguori, GA, Zayas, VM, Chisholm, MF. Transient Neurologic Symptoms after Spinal Anesthesia with Mepivacaine and Lidocaine. Anesthesiology 1998; 88(3): 619-23.
12. Gristwood R, Bardsley H, Dickens J. Reduced cardiotoxicity of levobupivacaine compared with racemic bupivacaine (Marcaine): new clinical evidence. Expert Opin Invest Drug 1994; 3: 1209-12.
13. Kawano T, Oshita S, Takahashi A, Tsutsumi Y, Tomiyaama Y, Kithata H, et al. Molecular mechanisms of the inhibitory effects of bupivacaine, levobupivacaine, and ropivacaine on sarcolemmal adenosine triphosphate-sensitive potassium channels in the cardiovascular system. Anesthesiology 2004; 101: 390-8.
14. Casati A, Putzu M. Bupivacaine, levobupivacaine and ropivacaine: are they clinically different? Best Pract Res Clin Anaesthesiol 2005; 19: 247-68.
15. Peduto VA, Baroncini S, Montanini S, Proietti R, Rosignoli L, Tufano R, et al. A prospective, randomized, double-blind comparison of epidural levobupivacaine 0.5% with epidural ropivacaine 0.75% for lower limb procedures. Eur J Anaesthesiol 2003; 20: 979-83.
16. Casati A, Santorsola R, Aldegheri G, Ravasi F, Fanelli G, Berti M, et al. Intraoperative epidural anesthesia and postoperative analgesia with levobupivacaine for major orthopedic surgery: a double-blind randomised comparison of racemic bupivacaine and ropivacaine. J Clin Anesth 2003; 15: 126-31.
17. Zink W, Seig FC, Bohl JRE, Hacke N, Braun PM, Sinner B et al. The acute myotoxic effects of bupivacaine and ropivacaine after continuous peripheral nerve blockades. Anesth Analg 2003; 97: 1173-9.
18. Bardsley H, Gristwood R, Baker H, Watson N, Nimmo W. A comparison of the cardiovascular effects of levobupivacaine and rac-bupivacaine following intravenous administration to healthy volunteers. Br J Clin Pharmacol 1998; 46:245-9.
19. Stewart J, Kellet N, Castro D. The central nervous system and cardiovascular effects of levobupivacaine and ropivacaine in healthy volunteers. Anesth Analg 2003; 97: 412-6.
20. Miller RD. Miller's Anesthesia. Vol 1. 6a ed. Philadelphia: Elsevier/Churchill Livingstone, 2005; 586-91.
21. Cousins MJ, Bridenbaugh PO. Bloqueos nerviosos en anestesia clínica y tratamiento del dolor. Barcelona: Doyma, 1991; 111-4.

Data de redacció: **Juny 2010**

En el proper número: **Combinacions d'inhibidors del sistema renina angiotensina i bloquejadors dels canals del calci en el tractament de la hipertensió arterial**

### Butlletí d'informació terapèutica del Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya.

**Director:** David Elvira Martínez. **Coordinadora general:** Neus Rams i Pla.

**Coordinador editorial:** Xavier Bonafont i Pujol

**Comitè científic:** Maite Alay, Rafael Albertí, Xavier Bonafont, Fina Camós, Arantxa Catalán, Isabel Castro, Joan Costa, Laura Diego, Eduard Diogène, Begoña Eguileor, M<sup>a</sup> José Gaspar, Pilar López, Carles Llor, Rosa Madrdejós, M<sup>a</sup> Antònia Mangués, Eduardo Mariño, Rosa Monteserín, Neus Rams, Cristina Roure, Francesc Vila.

**Secretària tècnica:** Adela Perisé i Piquer

**CedimCat. Coordinador:** Josep Monterde i Junyent

**Composició i impressió:** Ampans - Dip. Legal B. 16.177-87

ISSN 0213-7801

**El Butlletí d'Informació Terapèutica és membre de la INTERNATIONAL SOCIETY OF DRUG BULLETINS**

Per a la reproducció total o parcial d'aquesta publicació, cal fer-ne la sol·licitud a la **Secretaria Tècnica de la Comissió d'Informació Terapèutica, Subdirecció General de Farmàcia i Productes Sanitaris**, Gran Via de les Corts Catalanes, 587, 08007 Barcelona.

Es poden consultar tots els números publicats des de l'any 1999 a:

<http://www.gencat.cat/salut/depsalut/html/ca/dir2250/spbit.htm>