



## ACTUALIZACIÓN SOBRE FÁRMACOS ANESTÉSICOS LOCALES

**Carolina Valdivia, Juan Carlos Juárez**

Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Vall d'Hebron

### Resumen

Los anestésicos locales bloquean los canales de Na<sup>+</sup> dependientes de voltaje e impiden la conducción del impulso nervioso. Principalmente, se usan para suprimir los impulsos nociceptivos, es decir, para eliminar la sensación de dolor, sea durante procesos quirúrgicos o en el tratamiento del dolor. Así, los anestésicos locales tienen una amplia variedad de usos en la práctica clínica. La mayoría son fármacos con una gran experiencia de uso y que resultan muy eficaces. A pesar de esto, su inconveniente principal es la toxicidad, que puede llegar a ser fatal en determinadas circunstancias. Por este motivo, los últimos fármacos comercializados de este grupo terapéutico, ropivacaina y levobupivacaina, se diseñaron para intentar mejorar el perfil de seguridad. En este escenario, con los diferentes principios activos y la diversidad de indicaciones y formas de administración, se considera útil revisar y actualizar la información sobre los anestésicos locales disponibles hoy en día en nuestro entorno y sus indicaciones y usos principales en la práctica clínica.

**Palabras clave:** anestésicos locales, articaina, benzocaina, bupivacaina, levobupivacaina, lidocaina, mepivacaina, prilocaina, procaina, ropivacaina, tetracaina.

### Introducción y mecanismo de acción

En el año 1855 se aisló el primer anestésico local, la cocaína, y el 1884 Koller introdujo por primera vez los anestésicos locales en la práctica clínica, a pesar de que se tiene constancia que en la antigüedad ya se usaban ungüentos y aceites que contenían ciertas cantidades de sustancias con efecto anestésico local.<sup>1</sup> Hoy en día, el uso de los anestésicos locales es muy amplio, para una gran variedad de técnicas anestésicas y en diferentes indicaciones. Son fármacos que resultan eco-

nómicos y eficaces. Aun así, la seguridad es el aspecto más controvertido de los anestésicos locales, puesto que una intoxicación, sea por una dosis demasiado alta o por la administración accidental por vía intravenosa, puede llegar a resultar fatal. Por este motivo, los anestésicos locales desarrollados más recientemente han intentado mejorar el perfil de seguridad como ventaja principal respecto a los tradicionales. Conocer los datos de su eficacia puede ayudar a establecer cuáles son las moléculas más eficientes y a hacer un análisis de coste-efectividad en las diferentes indicaciones.

El mecanismo de acción de los anestésicos locales consiste en bloquear los canales de Na<sup>+</sup> dependientes de voltaje, e interrumpir reversiblemente la conducción del impulso nervioso en todo tipo de fibras nerviosas. Así es como suprimen los impulsos nociceptivos y la actividad eferente simpática de carácter vasoconstrictor. Además, a concentraciones más altas de las que se usan en la práctica clínica habitual, pueden llegar a bloquear los canales de K<sup>+</sup>, y alterar la repolarización y el potencial de reposo. En el ámbito electrofisiológico, disminuyen la velocidad de despolarización y, por lo tanto, la de conducción. Bloquean el canal en la forma inactiva y alargan su periodo refractario. Así reducen el número de potenciales de acción que el nervio transmite por unidad de tiempo, hasta que el bloqueo es completo y el nervio es incapaz de despolarizarse. Este efecto acaba cuando la concentración de anestésico local cae por debajo de una concentración crítica. La estructura química de los anestésicos locales consiste en un anillo aromático (normalmente benzénico) y una amina terciaria o secundaria, separados por una cadena intermedia que los une y que contiene un enlace de tipo éster o amida. El hecho que sea un tipo de enlace u otro afecta la farmacocinética y la toxicidad de los fármacos.

Los principios activos disponibles en nuestro medio tienen:

- un enlace de tipo éster, como por ejemplo benzocaina, procaina y tetracaina; o
- un enlace de tipo amida, como por ejemplo el articaina, bupivacaina, levobupivacaina, lidocaina, mepivacaina, prilocaina y la ropivacaina.

## Propiedades fisicoquímicas y farmacocinéticas

Todos los anestésicos locales son bases débiles, con valores de  $pK_a$  entre 7,5 y 9,0, lo cual implica que a pH fisiológico están ionizados en una gran proporción. La fracción no ionizada es la que atraviesa las vainas de mielina (fase lipídica) hasta llegar a la membrana axonal. Cuando la molécula de anestésico ya está en el interior del canal, la forma ionizada es la que interacciona con el receptor y lleva a cabo la actividad farmacológica.<sup>2</sup> La adición de bicarbonato sódico aumenta el pH de las soluciones e incrementa la proporción de moléculas en forma no ionizada.

La mayor parte de los anestésicos locales están constituidos por la mezcla racémica de los estereoisómeros S(-) y R(+). Ambos estereoisómeros tienen las mismas propiedades fisicoquímicas, pero pueden interactuar de manera diferente con los receptores. Por ejemplo, el enantiómero S(-) de bupivacaina resulta menos cardiotoxico y neurotóxico que el R(+), conservando la misma potencia anestésica y duración del efecto.<sup>3</sup>

Los factores más importantes que caracterizan las propiedades farmacocinéticas de los diferentes anestésicos locales son la liposolubilidad, la unión a proteínas plasmáticas y el  $pK_a$ . Así:

- a) la liposolubilidad condiciona la potencia del anestésico. Cuanto más liposoluble, más potente;
- b) el grado de unión a proteínas plasmáticas condiciona la duración de acción. Cuanto más unido a proteínas plasmáticas, la duración de acción es más larga; y
- c) finalmente, el  $pK_a$  condiciona la latencia. Cuanto más similar al pH fisiológico, menos tiempo de latencia.

A pesar de esto, al aumentar la dosis, la concentración y el volumen de la solución administrada disminuye el tiempo de latencia y el bloqueo resulta más intenso y con una duración más larga.<sup>4</sup>

La **absorción** depende de la dosis del fármaco y de la vascularización del tejido (gradualmente, de más a menos, según la vía de administración: intravenosa > traqueal > intracostal > paracervical > epidural > plexo braquial > ciática > subcutánea). Hay que destacar que la vía intravenosa sólo se utiliza para el bloqueo regional intravenoso (técnica de Bier) y, en el caso de lidocaina, en su indicación como antiarítmico. En el resto de situaciones, la administración intravenosa está contraindicada y puede tener consecuencias fatales si se produce accidentalmente. La absorción a través de la piel intacta es prácticamente nula. Sólo determinadas formulaciones, como la mezcla eutéctica de prilocaina y lidocaina (EMLA, del inglés *eutectic mixture of lidocaine and prilocaine*), o métodos espe-

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

	Procaina	Tetracaina
Inicio de efecto (minutos)	2-5 (i.l.) 15-25 (epi.)	<15 (i.l.) 20-30 (epi.)
Duración del efecto (horas)	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
Unión a proteínas plasmáticas	5,8%	75,6 %
$t_{1/2}$	7,7 minutos	-
Metabolismo	Ésterasas plasmáticas	Ésterasas plasmáticas y metabolismo hepático
Excreción	Renal	Renal

(No se incluye la benzocaina, a pesar de ser un éster, ya que su uso se limita a la aplicación tópica oral).

**Tabla 2.** <sup>1,2,3</sup> Resumen de las características fisicoquímicas i farmacocinéticas más destacables (i.l.,infiltración local; epi., epidural; esp., espinal).

	Bupivacaina	Lidocaina	Mepivacaina	Articaina	Prilocaina	Ropivacaina	Levobupivacaina
Tiempo de latencia (minutos)	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.)
Duración del efecto (horas)	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
Coefficiente de reparto	27,5-30	2,9	0,8	17	0,9	2,9	45-60
Unión a proteínas plasmáticas	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 (neonatos)	1,8 h	1,9-3,2 h	20 min	-	1,8 h	1,3 h	
Metabolismo hepático	Sí	Sí	Sí	Sí	-	Sí	Sí
Excreción	Renal	Renal	Renal	Renal	Renal	Renal	Renal

ciales de liberación, como la electroforesis, facilitan la absorción. La absorción varía según la dosis, la concentración y el lugar de inyección (**Tablas 1 y 2**). La adición de vasoconstrictores, como la epinefrina, reduce la absorción sistémica del anestésico local. Esto puede ser útil cuando el tejido donde se tiene que administrar el anestésico está muy vascularizado. Algunos anestésicos locales se combinan con epinefrina, que produce vasoconstricción local y hace que disminuya la velocidad de absorción. El objetivo es, por un lado, conseguir concentraciones más altas del anestésico local al lugar de administración durante un periodo más largo y, por la otra, reducir la posibilidad de producir efectos adversos sistémicos. Los anestésicos locales que están disponibles con epinefrina, en diferentes presentaciones comerciales y a diferentes concentraciones, son articaina, bupivacaina, lidocaina y mepivacaina.

En cuanto a la **distribución** del fármaco, hay que destacar que depende de sus características fisicoquímicas, del coeficiente de liposolubilidad y de la unión a proteínas plasmáticas. Los anestésicos locales atraviesan las barreras hematoencefálica y placentaria por difusión simple, un fenómeno que es más importante cuando la unión del fármaco a proteínas plasmáticas es menor.

El **metabolismo** y la **eliminación** dependen de la estructura química del fármaco. Así:

- la pseudocolinesterasa plasmática hidroliza los fármacos con enlace de tipo éster. En pacientes con deficiencia de pseudocolinesterasa se puede acumular el fármaco y causar toxicidad; y
- los fármacos con enlace de tipo amida se metabolizan al hígado. Los metabolitos se eliminan por la orina y, en una pequeña proporción, por las heces.

## Usos clínicos

Los anestésicos locales se utilizan con diferentes dosis y concentraciones según la vía de administración, la vascularización de la zona, la técnica anestésica empleada, la duración del efecto deseado y la condición física del paciente. A continuación se describen algunos tipos de anestesia según las diferentes vías de administración.

**Infiltración local:** consiste en la inyección intradérmica o subcutánea del anestésico local en el área que se tiene que intervenir. Suelen ser necesarias dosis relativamente altas para anestesiarse zonas pequeñas. El inicio de acción es rápido.

**Bloqueo nervioso:** inyección del anestésico local alrededor de un nervio o plexo nervioso próximo al área quirúrgica. Este tipo de anestesia es preferible a la infiltración cuando la administración de anestésico por infiltración pueda producir alteraciones locales que dificulten la operación o cuando hagan falta dosis altas por esta vía. Los bloqueos regionales permiten utilizar dosis más pequeñas y reducir el riesgo de toxicidad.

También permiten anestesiarse áreas más grandes que con la infiltración local. Requiere más precaución, puesto que hay riesgo de laceración del nervio o de inyección intravascular accidental.

**Anestesia y analgesia epidural:** inyección del anestésico local en el espacio epidural, por encima de la duramadre, bloqueando así las terminaciones nerviosas en la salida de la médula espinal. Por lo tanto, se anestesiarse aquella zona corporal que esté inervada por los nervios afectados por la anestesia. Esta vía requiere dosis más elevadas que la vía intratecal.

**Anestesia y analgesia intratecal o espinal:** inyección subaracnoidal del anestésico local, directamente en el líquido cefalorraquídeo. Produce una anestesia profunda y extensa con una pequeña cantidad de anestésico. Produce un bloqueo de la transmisión de impulsos más allá del nivel que está anestesiado. El inicio de acción es más rápido que con la anestesia epidural. Se utiliza en intervenciones desde el abdomen hasta las extremidades inferiores. Una de las complicaciones es la aparición de hipotensión por disminución del tono simpático.

En esta vía de administración hay que tener en cuenta las características básicas de la preparación, es decir, la densidad relativa del anestésico local respecto a la densidad del líquido cefalorraquídeo (LCR). La densidad del LCR es de 1.003-1.009 kg/l a 37 °C. En determinadas situaciones se utilizan presentaciones hiperbáricas de anestésicos locales, es decir, que tienen una densidad superior a la del LCR. Estas preparaciones se consiguen añadiendo glucosa a la solución y tienen la ventaja de presentar un inicio de acción más rápido y un bloqueo de duración más corta si se compara con las preparaciones isobáricas, cosa que puede ser interesante en intervenciones de corta duración. Además, esta vía permite localizar la acción del anestésico en zonas determinadas al modificar la postura del paciente. Los anestésicos locales disponibles en presentaciones hiperbáricas son bupivacaina, lidocaina y mepivacaina (ver la tabla 5).

Los posibles efectos secundarios de la anestesia espinal en adultos son el dolor de espalda, el dolor de cabeza debido a la punción dural y los síntomas neurológicos transitorios (SNT) que se caracterizan por un dolor de leve a grave en las nalgas y las piernas. Estos SNT aparecen dentro de las primeras 24 h posteriores a la intervención y pueden durar, en la mayoría de los casos, hasta dos días.

**Anestesia regional intravenosa (técnica de Bier):** inyección intravenosa en una vena de una extremidad previamente ensangrentada por compresión y que se evita que pase a la circulación sistémica mediante la aplicación de un torniquete. Cuando ha finalizado la intervención, se libera el torniquete gradualmente para evitar el paso rápido del anestésico a la circulación sistémica y la consiguiente toxicidad.

Anestesia tópica: los anestésicos locales no atraviesan la piel intacta, pero puede haber una absorción significativa si hay lesiones a la piel. Destaca la mezcla eutéctica de prilocaina y lidocaina (EMLA), que se puede emplear en piel intacta y en lesiones ulcerosas. Es especialmente útil en pediatría para anestésicar la zona antes de insertar agujas. En algunos países también están disponibles los parches transdérmicos de lidocaina, indicados en el tratamiento del dolor postherpético, pero en nuestro país sólo se pueden conseguir como medicación extranjera. Además, lidocaina y benzocaina se usan como anestésicos tópicos bucales, en diferentes presentaciones comerciales, pero aquí no los trataremos con detalle puesto que son clínicamente poco relevantes.

## Toxicidad y efectos adversos

Destacan, principalmente:

- Reacciones alérgicas: los anestésicos locales pueden producir reacciones anafilácticas o anafilactoides, que son especialmente frecuentes con los de tipos éster, puesto que, al metabolizarse, dan lugar al ácido paraaminobenzoico. Además, presentan sensibilización cruzada con otros productos químicos como los tintes para los cabellos, algunas tintas y productos cosméticos.

- Toxicidad tisular y miotoxicidad: si se utilizan concentraciones altas y, sobre todo, después de realizar bloqueos periféricos continuos, infiltraciones de heridas, inyecciones en puntos neurálgicos y bloqueos peribulbares o retrobulbares.<sup>5</sup>

- Toxicidad sistémica: afecta al **SNC** y el **sistema cardiovascular**. Se produce cuando se logran concentraciones plasmáticas altas, sea por inyección accidental intravascular directa o intratecal, o por administración de dosis altas.

- El SNC es más susceptible a la acción de los anestésicos locales. En intoxicaciones de leves a moderadas se caracteriza por una hiperexcitación del SNC que produce entumecimiento oral y lingual, aturdimiento, acúfenos, inquietud y verborrea, dificultad para pronunciar palabras, nistagmos, escalofríos, espasmos musculares y convulsiones generalizadas. En intoxicaciones graves, se produce una depresión generalizada del SNC con coma, parada respiratoria y muerte.
- La toxicidad sobre el sistema cardiovascular se manifiesta con las concentraciones plasmáticas más altas. El bloqueo de los canales de Na<sup>+</sup> alarga el periodo refractario, aumenta el umbral de excitación ventricular, alarga el tiempo de conducción intracardiaco, aumenta la amplitud del QRS y disminuye el inotropismo. La toxicidad cardiovascular se manifiesta con palpitations, arritmias, taquicardia, taquipnea, hipertensión, palidez y cianosis.

- Metahemoglobinemia: especialmente con prilocaina, cuando la dosis es superior a 500 mg. Esto es espe-

cialmente peligroso en embarazadas, puesto que la sangre fetal no reduce bien la metahemoglobina.

## Posicionamiento terapéutico

Los anestésicos locales bupivacaina, lidocaina, mepivacaina, prilocaina, procaina y tetracaina son fármacos con mucha experiencia de utilización. La ropivacaina y levobupivacaina son enantiómeros S(-) puros, que se han desarrollado más recientemente con el objetivo de conseguir un mejor perfil de seguridad. Las características que se esperan de un anestésico local varían considerablemente según la técnica anestésica escogida, el procedimiento quirúrgico o analgésico que se tenga que llevar a cabo y las condiciones del paciente. Hay que destacar que ningún fármaco reúne las características necesarias para ser útil en todas las situaciones clínicas. En cada situación se usará aquel que más se ajuste a las necesidades del momento.

1. **Ésteres del ácido aminobenzoico:** en la tabla 1 se muestran las características fisicoquímicas y farmacocinéticas más destacables.

**Procaina:** se utiliza en infiltración (puntos neurálgicos en tratamiento del dolor) y para bloquear nervios periféricos, pero su uso está limitado por el inicio de acción lento, la duración corta y el potencial alergogénico. Otros anestésicos locales, como lidocaina, son preferibles a procaina debido a estas limitaciones.<sup>6</sup> En cuanto al daño muscular, Foster y Carlson observaron que procaina era el anestésico local que menos producía, mientras que bupivacaina era el que producía más.<sup>7</sup>

**Tetracaina:** es eficaz como anestésico tópico en piel y membranas mucosas, y en oftalmología. Además, es eficaz en anestesia espinal, por su inicio de acción rápido y la duración mediana de la anestesia. En cambio, su toxicidad y un inicio de acción más lento limitan la utilización de este fármaco en anestesia regional. Hoy en día, se utiliza básicamente como anestésico tópico y como coadyuvante en preparados lubricantes urológicos. Su uso en anestesia espinal ha quedado desplazado por otros anestésicos que no presentan un riesgo tan alto de producir reacciones anafilácticas.

**Benzocaina:** Es muy poco potente, muy poco hidrosoluble y presenta una absorción muy baja, y por lo tanto hoy en día es clínicamente muy poco relevante. Su uso se limita a preparados tópicos, sea para trastornos osteomusculares o especialidades tópicos bucales.

2. **Amidas del ácido aminobenzoico:** en este grupo se incluyen los principios activos de bupivacaina, lidocaina, mepivacaina, articaina, prilocaina, la ropivacaina y levobupivacaina. Se pueden clasificar en agentes de duración corta o larga. El prototipo de corta duración es lidocaina y bupivacaina lo es de larga duración. En la tabla 2 se muestran las características farmacológicas más destacables.

lidocaina: se utiliza en la anestesia por infiltración local y en el bloqueo nervioso. También en la anestesia epidural y el espinal, a pesar de que son vías que no se recogen en la ficha técnica. La eficacia clínica de lidocaina en sus diferentes indicaciones presenta un alto grado de recomendación y evidencia (ver tabla 3). Lidocaina también es útil en su administración tópica para facilitar la intubación endotraqueal y evitar dolor de cuello en el postoperatorio.<sup>8</sup> Lidocaina tópica sobre la piel es ampliamente utilizada en su presentación como mezcla eutéctica con prilocaina (Crema EMLA®). También se usa en preparados para la aplicación tópica uretral, en procedimientos endouretrales.

En cuanto a su administración por vía intratecal, en una revisión sistemática, Zaric et. al. concluyeron que el riesgo de aparición de síntomas neurológicos transitorios (SNT) y complicaciones neurológicas después de la administración de lidocaina en anestesia espinal era más alto en comparación con la administración otros anestésicos locales como bupivacaina, prilocaina, procaina y mepivacaina.<sup>9</sup> La administración de lidocaina 5% por vía espinal se ha asociado a la aparición de síndromes de cola de caballo y radiculitis. Es el anestésico local que se utiliza más frecuentemente para llevar a cabo la anestesia regional intravenosa (técnica de Bier), a pesar de que también se han usado con éxito otros como prilocaina, mepivacaina, procaina y bupivacaina.<sup>10</sup> Además de su acción como anestésico local, lidocaina puede tener efecto anticóncil cuando su concentración plasmática esta dentro del intervalo 0,5 4,0 µg/ml. En cambio, a concentraciones superiores (8 µg/ml) puede causar convulsiones. También es un fármaco que se usa como antiaritmico, a concentraciones plasmáticas bajas.

**Prilocaina:** es un anestésico local con propiedades farmacocinéticas muy similares a lidocaina, a pesar de que es menos vasodilatador. Se utiliza en infiltración local, bloqueo de nervios periféricos y anestesia epidural. Varios estudios han demostrado su eficacia en anestesia regional intravenosa. Sin embargo, puede causar metahemoglobinemia relacionada con la dosis, a pesar de que en la práctica es muy poco frecuente.

**Articaina:** se utiliza principalmente en anestesia para procedimientos odontológicos. Todas las presentaciones comerciales disponibles incorporan epinefrina con una concentración de 0,005 mg/ml. Se caracteriza por un inicio rápido del efecto anestésico (periodo de latencia de 1-3 minutos), un efecto analgésico intenso y buena tolerabilidad local. La duración del efecto en la anestesia pulpar por vía inyectable es de al menos 45 minutos y en anestesia de tejidos blandos de 120-240 minutos.

**Mepivacaina:** presenta un inicio de acción rápido y una duración de acción mediana. Es ligeramente vasoconstrictora. Se utiliza para la infiltración, el bloqueo de nervios periféricos y la anestesia epidural y espinal. Mepivacaina podría ser el fármaco de elección, por su duración de acción corta, en la anestesia epidural obstétrica inmediata antes del parto y en cirugía ambulatoria. También puede resultar útil en pacientes obstétricas con antecedentes de hipertensión o enfermedad cardíaca, puesto que, en general, no requiere el uso de un vasoconstrictor (ver tabla 3). A pesar de tener un perfil similar a lidocaina, mepivacaina presenta una incidencia de SNT mucho más baja después de procedimientos de anestesia espinal.<sup>11</sup>

**Tabla 3.<sup>20,21</sup> Concentraciones y dosis máximas segun las diferentes técnicas y vias de administración de los anestésicos locales** (Dmax, dosi máxima; Dmax+epi, dosi maxima administrada juntamente con epinefrina; \*Vía no indicada en la ficha técnica pero que se usa en la práctica clínica habitual; ¥ No hay disponible ninguna presentación comercial en nuestro pais; FT, fitxa tecnica).

	Procaina	Bupivacaina	Lidocaina	Mepivacaina	Prilocaina	Ropivacaina	Levobupivacaina
Infiltración local	1%-2% Dmáx: 400 mg Dmáx:+epi: 600 mg	0,25%-0,50% Dmáx: 175 mg Dmáx:+epi: 225 mg	0,5%-1,0% Dmáx: 300mg Dmáx:+epi: 500 mg	0,5%-1,0% Dmáx: 300 mg Dmáx:+epi: 500 mg	0,5%-1,0% Dmáx: 500 mg Dmáx:+epi: 600 mg	0,25%-0,50%* Dmáx: 225 mg	2.5 mg/ml Dmáx: 150 mg
Regional intravenosa	-	-	0,25%-0,50% Dmáx:+epi: 500 mg	-	0,25%-0,50% Dmáx: 600 mg	Contraindicada en FT	Contraindicada en FT
Bloqueo nervioso	2% Dmáx: 1.000 mg	0,25%-0,50% Dmáx: 175 mg Dmáx+epi: 225 mg	1%-2% Dmáx: 300mg Dmáx+epi: 500 mg	1,0%-1,5% Dmáx: 300 mg Dmáx+epi: 500 mg	1%-2% Dmáx: 500 mg Dmáx+epi: 600 mg	2% (analgésia) 7,5% (anestésia) Dmáx: 300 mg	2,5-5,0 mg/ml 7,5 mg/ml (bloqueo peribulbar) Dmáx: 150 mg
Epidural	2% Dmáx: 1.000 mg	<b>Analgésia</b> 0,125%0,250% <b>Anestésia</b> 0,25%-0,75% Dmáx: 175 mg Dmáx+epi: 225 mg	1%-2% Dmáx: 300mg Dmáx+epi: 500 mg	1%-2% Dmáx: 300 mg Dmáx+epi: 500 mg	1%-3% Dmáx: 400 mg Dmáx+epi: 600 mg	<b>Analgésia</b> 2% <b>Anestésia</b> 7,5%-10% Dmáx: 200 mg	<b>Analgésia</b> 1,25 mg/ml (perfusión) 2,50 mg/ml (embolada) <b>Anestésia</b> 5,0 – 7,5 mg/ml Dmáx: 150 mg Dmáx 24h (perfusión continua): 400 mg
Espinal	10% Dmáx: 200 mg	0,50%-0,75%* Dmáx: 20 mg	2,5%-5,0% Dmáx: 100 mg	4%¥ Dmáx: 100 mg	-	0,50%*-0,75%* Dmáx: 22,5 mg	5 mg/ml Dmáx: 15 mg
Tópica	-	-	2,5%-5,0%	-	2,5%	-	-

**Tabla 4. Presentaciones de los anestésicos locales de tipo éster**

Principio activo	Presentación comercial	Laboratorio
<b>PROCAINA</b>	Procaina 2% 10 ml amp.	Serra
	Procaina 2% 5 ml amp.	Serra
	Procaina 1% 10 ml amp.	Serra
	Procaina 1% 5 ml amp.	Serra
	Procaina 2% 10 ml amp.	Anestesia Local Braun Sin Adrenalina
<b>TETRACAINA</b>	Tetracaina 1% 20 ml vial	Anestesia Tópica Braun Sin Adrenalina
	Tetracaina 1% 20 ml vial	Anestesia Tópica Braun Con Adrenalina
	Tetracaina 0,75% Pomada 25 g	Lubricante Urológico Organon®

**Bupivacaina:** anestésico local de larga duración, útil en la producción de anestesia local o regional y analgesia para procedimientos quirúrgicos, odontológicos, diagnósticos y obstétricos. Es cuatro veces más potente que lidocaina y su duración de acción es entre dos y tres veces superior. Como el  $pK_a$  también es más alto, el tiempo de latencia también es largo. Las propiedades anestésicas y analgésicas prolongadas de bupivacaina disminuyen la incidencia y la intensidad del dolor postquirúrgico, y así se reduce la necesidad de analgésicos postoperatorios. Sin embargo, la diferencia en la duración del bloqueo producido por estos fármacos también depende de la concentración del anestésico que se usa. Hay que destacar que la eficacia clínica de bupivacaina en sus diferentes indicaciones presenta un alto grado de evidencia (ver la tabla 3).

El principal inconveniente que presenta bupivacaina es la cardiotoxicidad, que en algunos casos puede ser fatal, generalmente por inyección intravascular accidental.<sup>12</sup> Los anestésicos locales tienen la capacidad de bloquear los canales de  $K^+$  y aumentar el intervalo QT, y se ha visto que bupivacaina tiene una actividad más marcada sobre este tipo de receptores en comparación con levobupivacaina y la ropivacaina.<sup>13</sup> A pesar de la cardiotoxicidad potencial, bupivacaina, a una concentración de 0,125% a 0,500%, es el anestésico local de elección en anestesia obstétrica. De hecho, se considera que bupivacaina es el anestésico local de elección en una gran variedad de procedimientos y, especialmente, en anestesia espinal, donde el riesgo de efectos sistémicos es despreciable debido a las dosis bajas utilizadas en este procedimiento.

En cuanto a la potencia, en comparación con los nuevos anestésicos locales de larga duración como levobupivacaina y la ropivacaina, numerosos estudios sugieren que el orden de potencia es el siguiente: bupivacaina > levobupivacaina > ropivacaina.<sup>14</sup> En administración epidural, Peduto et. al. observaron que levobupivacaina al 0,50% y ropivacaina al 0,75% producían un bloqueo epidural similar.<sup>15</sup> Casati et. al. observaron que, administradas a la misma concentración (0,5%), la ropivacaina producía bloqueos motores inadecuados durante la cirugía con más frecuencia que levobupivacaina y bupivacaina.<sup>16</sup>

**Ropivacaina:** se comercializa el enantiómero S(-) puro, puesto que presenta una duración de acción más larga y menos toxicidad que el R. Las indicaciones de ropivacaina incluyen la anestesia en cirugía (bloqueo epidural para cirugía, bloqueo de

troncos nerviosos y bloqueo periférico) y el **tratamiento del dolor agudo** (perfusión epidural continua o administración en embolada intermitente durante el postoperatorio en dolor de parto, bloqueos periféricos, bloqueo nervioso periférico con perfusión continua o inyecciones). También está indicada en pediatría para el tratamiento del dolor agudo perioperatorio- y postoperatorio, y en neonatos y niños hasta 12 años de edad (bloqueos periféricos, bloqueo nervioso periférico con perfusión continua o inyecciones). La vía intratecal o espinal, a pesar de no estar descrita en la ficha técnica del fármaco, se utiliza en la práctica clínica a las concentraciones de 0,50% y 0,75%.

El perfil farmacocinético y farmacodinámico de la ropivacaina es similar al de bupivacaina, y las comparaciones clínicas sugieren que la eficacia también es similar en los diferentes ámbitos de aplicación. Como se ha comentado, la ventaja potencial de la ropivacaina es su riesgo más bajo en cuanto a cardiotoxicidad y efectos adversos en el sistema nervioso central, puesto que es menos lipófila que bupivacaina. Hasta ahora, los estudios realizados para evaluar los efectos cardiotóxicos y neurológicos de la ropivacaina son relativamente pequeños, y hay que llevar a cabo estudios más grandes para determinar si este anestésico realmente ofrece una ventaja significativa en cuanto al perfil toxicológico durante el uso terapéutico rutinario o en pacientes con enfermedad cardiovascular.

En general, el bloqueo motor producido por la ropivacaina tiende a ser menos intenso y de menor duración que el producido por bupivacaina a la misma concentración. El bloqueo sensorial que producen es similar, cosa que sugiere un uso preferencial de la ropivacaina en los procedimientos en que no se desea un bloqueo motor muy intenso, como en la anestesia y analgesia obstétrica y en el control del dolor postoperatorio. Zink et al. observaron que la actividad miotóxica de la ropivacaina es inferior a la de bupivacaina y levobupivacaina, a pesar de que el patrón de las lesiones es muy similar.<sup>17</sup>

**Levobupivacaina:** es el estereoisómero S(-) puro de bupivacaina de inicio rápido y de larga duración. Su ventaja principal respecto a bupivacaina es que, a igualdad de eficacia y según los ensayos clínicos disponibles, produce menos toxicidad cardíaca y neurológica. En un estudio aleatorizado con cegado doble, cruzado con voluntarios sanos (n = 14), levobupivacaina intravenosa causó menos efectos inotrópicos negativos que bupivacaina. La velocidad de infusión de los dos fármacos

fue de 10 mg/min y los dos a una concentración de 0,5%. Levobupivacaina produjo un descenso mucho menor en la media del índice de accidente vascular cerebral (-5,14 respecto a -11,86 ml/min,  $p = 0,001$ ), el índice de aceleración (-0,09 respecto a -0,2 s,  $p = 0,01$ ) y la fracción de eyección (-2,5% respecto a -4,29 %,  $p = 0,02$ ). Los dos medicamentos provocaron un aumento leve de los intervalos PR y QTc.<sup>18</sup>

Levobupivacaina es útil para la anestesia local o regional y la analgesia para los procedimientos obstétricos y quirúrgicos, por medio de una variedad de técnicas que incluyen la infiltración local, el bloqueo de nervios periféricos, etc.

En cuanto a sus ventajas respecto a la ropivacaina, un estudio aleatorizado con cegado doble y cruzado con voluntarios sanos comparaba las dosis de levobupivacaina y ropivacaina que producen los primeros síntomas de toxicidad en el SNC y el sistema cardiovascular. Se observó que ambos fármacos eran igualmente tóxicos cuando eran administrados a las mismas dosis y concentraciones.<sup>19</sup> Así, según este ensayo en fase I, la ropivacaina y levobupivacaina tienen un perfil de seguridad similar. A pesar de esto, no hay estudios en fase III que

tengan como variable principal la seguridad de los dos fármacos.

Hay que destacar que todos estos principios activos están indicados en la población pediátrica, excepto mepivacaina.

## Conclusiones

Con la evidencia científica disponible se puede concluir lo siguiente:

- Procaina se utiliza principalmente en infiltraciones locales para el tratamiento del dolor (puntos neurálgicos o dolorosos). Hay que destacar que actualmente se trata del único anestésico por vía parenteral del grupo de los ésteres.
- Tetracaina, en su formulación tópica aplicable en mucosas, sin efectos adversos destacables, resulta de elección en urología.
- El uso principal de benzocaina se reduce a la aplicación en cremas tópicas sobre la piel, cremas hemorroidales y comprimidos dispersables para la cavidad oral.
- Lidocaina, bupivacaina y mepivacaina son anestésicos locales de amplia versatilidad y el uso de

**Tabla 5. Presentaciones de los anestésicos locales de tipo amida**

Principio activo	Presentación comercial	Laboratorio
<b>ARTICAINA</b>	Todas las presentaciones contienen epinefrina*	*
<b>BUPIVACAINA</b>	Bupivacaina 0,25% 5 ml Bupivacaina 0,25% 10 ml Bupivacaina 0,25% 20 ml Bupivacaina 0,5% 5 ml Bupivacaina 0,5% 10 ml Bupivacaina 0,5% 20 ml Bupivacaina 0,75% 2 ml Bupivacaina 0,75% 5 ml Bupivacaina 0,75% 10 ml Bupivacaina hiperbárica 0,5% 2 ml Bupivacaina hiperbárica 0,5% 4 ml	Braun Braun, Inibsa Braun Braun Braun, Inibsa Braun Inibsa Braun Braun, Inibsa Braun Braun, Inibsa
<b>LEVOPUIVACAINA</b>	Levobupivacaina 0,625 mg/ml bossa 100 ml Levobupivacaina 1,25 mg/ml bossa 200 ml Levobupivacaina 1,25 mg/ml bossa 100 ml* Levobupivacaina 2,5 mg/ml 10 ml Levobupivacaina 5 mg/ml 10 ml Levobupivacaina 7,5 mg/ml 10 ml	Chirocane Chirocane Chirocane Chirocane Chirocane Chirocane
<b>LIDOCAINA</b>	Lidocaina 1% 10 ml Lidocaina 2% 5 ml Lidocaina 2% 10 ml Lidocaina 5% 5 ml Lidocaina 5% 10 ml	Braun, Fresenius Kabi, Normon Braun Braun, Fresenius Kabi, Normon Braun Braun, Fresenius Kabi, Normon
<b>MEPIVACAINA</b>	Mepivacaina 1% 10 ml Mepivacaina 2% 5 ml Mepivacaina 2% 10 ml Mepivacaina 2% 2 ml Mepivacaina 3% 1,8 ml	Braun, Normon, Scandinibsa Braun Braun, Normon, Scandinibsa Normon, Scandinibsa Isogaine, Kin, Normon, Scandinibsa
<b>PRILOCAINA</b>	Prilocaina hiperbárica 5% 2 ml	Braun
<b>ROPIVACAINA</b>	Ropivacaina 10 mg/ml 10 ml Ropivacaina 2 mg/ml 10 ml Ropivacaina 7,5 mg/ml 10 ml Ropivacaina 2 mg/ml 100 ml bossa Ropivacaina 2 mg/ml 200 ml bossa	Naropin Naropin Naropin Naropin Naropin

\*Para simplificar la tabla, no se incluyen las presentaciones comerciales de la articaína, ya que se comercializa en múltiples concentraciones y cantidades variables de epinefrina (para más información consultar <[www.portlafarma.com](http://www.portlafarma.com)>).

- los cuales está asociado a una gran experiencia, evidencia y eficiencia (resultan muy económicos) en las diferentes indicaciones y en varias técnicas anestésicas y analgésicas.
- El articaina es una alternativa para la anestesia en odontología y cirugía maxilofacial que se presenta en diferentes concentraciones y con concentraciones variables de epinefrina.
  - Prilocaina es un anestésico que resulta útil para los pacientes de cirugía ambulatoria, puesto que el bloqueo que produce es corto y con una recuperación rápida del paciente. Hay que destacar que, a pesar del riesgo de metahemoglobinemia que se le atribuyó inicialmente, la incidencia de esta en la práctica clínica es baja cuando el fármaco se usa a las dosis habituales.
  - La ropivacaina es una amida y un anestésico de última generación y larga duración, con una amplia experiencia de utilización en diferentes intervalos de dosificación. Su eficacia es comparable a la de levobupivacaina y bupivacaina, y los datos actuales indican que su liposolubilidad más baja hace que resulte menos cardiotoxicidad a concentraciones equivalentes.

Finalmente, las presentaciones hiperbáricas se destinan únicamente a la administración intratecal.

Desprendido de haber evaluado la evidencia científica sobre los diferentes anestésicos locales, se puede apreciar que, a pesar de tratarse de un grupo farmacológico bastante amplio, cada uno de los anestésicos locales, a las diferentes concentraciones disponibles, presentan diferentes perfiles que se ajustan a las necesidades de cada técnica o tratamiento, siempre partiendo de la base que no hay un anestésico local «ideal».

## Bibliografía

1. Castillo Monsegur J, Carrero Cardenal E, Gomar Sancho C, Villalonga Morales A. Farmacología en Anestesiología. 2a ed. Fundación Europea para la Enseñanza de la Anestesiología en la Formación Continuada. Madrid: Ergon, 2003.

- Borgsdorf LR. Drug facts and Comparisons 2010. Saint Louis, Missouri: Facts & Comparisons, Wolters Kluwer Health, 2009.
- Florez J, Armijo JA, Mediavilla A. Farmacología humana. 4a ed. Barcelona: Masson, 2003.
- Heavner JE. Local anesthetics. *Curr Opin Anaesthesiol* 2007; 20: 336-42.
- Zinc W, Graf BM. Local anesthetic myotoxicity. *Reg Anesth Pain Med* 2004; 29:333-40.
- DrugdexR System (Internet database) Greenwood Village, Colorado: Thomson Reuters (Healthcare) Inc. Actualizado periódicamente. Consultado: 20 de abril de 2010.
- Foster AH, Carlson BM. Myotoxicity of local anesthetics and regeneration of the damaged muscle fibers. *Anesth Analg* 1980; 59: 727-36.
- Yuu Tanaka, Takeo Nakayama, Mina Nishimori, Yuki Sato, Hitoshi Furuya. Lidocaina para la prevención del dolor de garganta en el posoperatorio (Revisión Cochrane traducida). A: Biblioteca Cochrane Plus 2009 Numero 3. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2009 Issue 3 Art no. CD004081. Chichester, Regne Unit: John Wiley & Sons, Ltd.).
- 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.
- Harris WH, Slater EM, Bell HM. Regional anesthesia by the intravenous route. *JAMA* 1965; 194: 1273-6.
- Liguori, GA, Zayas, VM, Chisholm, MF. Transient Neurologic Symptoms after Spinal Anesthesia with Mepivacaine and Lidocaine. *Anesthesiology* 1998; 88(3): 619-23.
- 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.
- Kawano T, Oshita S, Takahashi A, Tsutsumi Y, Tomiyama 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.
- Casati A, Putzu M. Bupivacaine, levobupivacaine and ropivacaine: are they clinically different? *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2005; 19: 247-68.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Miller RD. Miller's Anesthesia. Vol 1. 6a ed. Philadelphia: Elsevier/Churchill Livingstone, 2005; 586-91.
- Cousins MJ, Bridenbaugh PO. Bloqueos nerviosos en anestesia clínica y tratamiento del dolor. Barcelona: Doyma, 1991; 111-4.

Fecha de redacción: **Junio 2010**

En el próximo número: **Combinaciones de inhibidores del sistema renina angiotensina y bloqueantes de los canales del calcio en el tratamiento de la hipertensión 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>re</sup> José Gaspar, Pilar López, Carles Llor, Rosa Madrideojos, M<sup>re</sup> Antònia Mangués, Eduardo Mariño, Rosa Monteserín, Neus Rams, Cristina Roure, Emília Sánchez, Francesc Vila.

**Secretària tècnica:** Adela Perisé i Piquer

**CedimCat. Coordinador:** Josep Monrde 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>