

Farmacología de los Anestésicos Locales

J.M. de Carlos¹, M.A. Viamonte²

¹Servicio de Anestesia y Reanimación. Hospital Virgen del Camino

²Licenciada en Farmacia. Doctoranda Dpto. Ciencias de la Salud. UPNA

DEFINICIÓN

Los anestésicos locales (AL) son fármacos que, aplicados en concentración suficiente en su lugar de acción, impiden la conducción de impulsos eléctricos por las membranas del nervio y el músculo de forma transitoria y predecible, originando la pérdida de sensibilidad en una zona del cuerpo¹.

FISIOLOGÍA BÁSICA DE LA TRANSMISIÓN NERVIOSA

La membrana neural en estado de reposo mantiene una diferencia de voltaje de 60-90 mV entre las caras interna y externa. Es el potencial de reposo. Se mantiene por un mecanismo activo dependiente de energía que es la bomba Na-K, que introduce iones K⁺ en el interior celular y extrae iones Na⁺ hacia el exterior^{2,3}. En esta situación los canales de sodio no permiten el paso de este ion a su través, están en estado de reposo (Fig. 1).

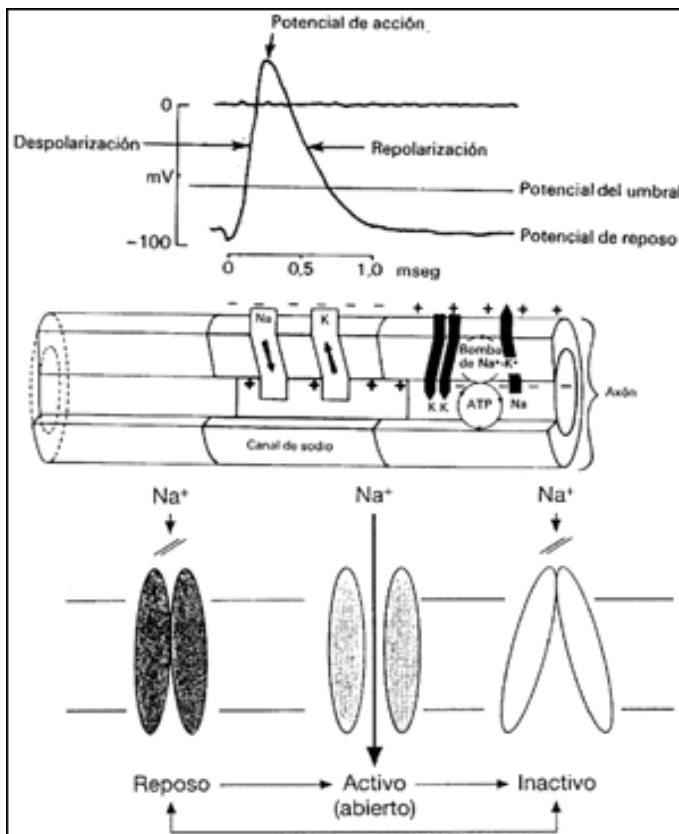


Figura 1. Fisiología de la transmisión nerviosa (Tomado de Cousins⁴).

La membrana se halla polarizada.

Al llegar un estímulo nervioso, se inicia la despolarización de la membrana. El campo eléctrico generado activa los canales de sodio (estado activo), lo que permite el paso a su través de iones Na^+ , que masivamente pasa al medio intracelular. La negatividad del potencial transmembrana se hace positiva, de unos 10 mV. Cuando la membrana está despolarizada al máximo, disminuye la permeabilidad del canal de sodio, cesando su paso por él de iones Na^+ (estado inactivo). Entonces, el canal de potasio aumenta su permeabilidad, pasando este ion por gradiente de concentración, del interior al exterior.

Posteriormente se produce una restauración a la fase inicial. Los iones son transportados mediante la bomba Na-K, el Na^+ hacia el exterior y el K^+ hacia el interior. Es la repolarización de la membrana, pasando el canal de sodio de estado inactivo a estado de reposo. Estos movimientos iónicos se traducen en cambios en el potencial eléctrico transmembrana, dando lugar al llamado potencial de acción, que se propaga a lo largo de la fibra nerviosa.

Todo este proceso de despolarización-repolarización dura 1 mseg, la despolarización un 30% de este tiempo, mientras que la repolarización es más lenta.

MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS ANESTÉSICOS LOCALES

Los AL impiden la propagación del impulso nervioso disminuyendo la permeabilidad del canal de sodio, bloqueando la fase inicial del potencial de acción²⁻⁷. Para ello los anestésicos locales deben atravesar la membrana nerviosa, puesto que su acción farmacológica fundamental la lleva a cabo uniéndose al receptor desde el lado citoplasmático de la misma (Fig. 2). Esta acción se verá influenciada por:

1. El tamaño de la fibra sobre la que actúa (fibras $\text{A}\alpha$ y β , motricidad y tacto, menos afectadas que las γ y C, de temperatura y dolor).
2. La cantidad de anestésico local disponible en el lugar de acción.
3. Las características farmacológicas del producto.

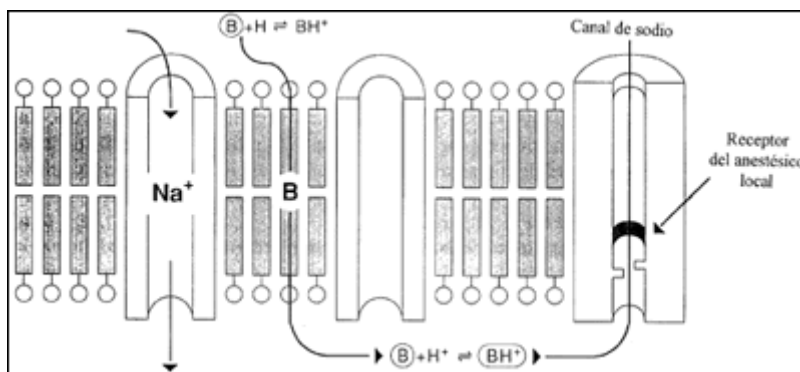


Figura 2. Mecanismo de acción de los anestésicos locales. B= Base (fracción no ionizada, liposoluble); BH= Cation (fracción ionizada, hidrosoluble). (Tomado de Cousins⁴).

Esto explica el "bloqueo diferencial" (bloqueo de fibras sensitivas de dolor y temperatura sin bloqueo de fibras motoras), y también nos determinará la llamada "concentración mínima inhibitoria", que es la mínima concentración del anestésico local necesaria para bloquear una determinada fibra nerviosa.

Finalmente, otro factor que influye sobre la acción de los anestésicos locales es la "frecuencia del impulso", que ha llevado a postular la hipótesis del receptor modulado. Esta hipótesis sugiere que los anestésicos locales se unen con mayor afinidad al canal de sodio cuando éste se halla en los estados abierto o inactivo (es decir, durante la fase de despolarización) que cuando se halla en estado de reposo, momento en el que se disocia del mismo. Las moléculas de anestésico local que se unen y se disocian rápidamente del canal de sodio (lidocaína) se verán poco afectadas por este hecho, mientras que moléculas que se disocian lentamente del mismo (bupivacaína) verán su acción favorecida cuando la frecuencia de estimulación es alta, puesto que no da tiempo a los receptores a recuperarse y estar disponibles (en estado de reposo). Este fenómeno tiene repercusión a nivel de las fibras cardiacas, lo que explican la cardiotoxicidad de la bupivacaína.

La cronología del bloqueo será:

- aumento de la temperatura cutánea, vasodilatación (bloqueo de las fibras B)
- pérdida de la sensación de temperatura y alivio del dolor (bloqueo de las fibras Aδ y C)
- pérdida de la propiocepción (fibras Aγ)
- pérdida de la sensación de tacto y presión (fibras Aβ)
- pérdida de la motricidad (fibras Aα)

La reversión del bloqueo se producirá en orden inverso.

La sensación dolorosa está vehiculizada por las fibras tipo Aδ y las fibras tipo C.

ESTRUCTURA QUÍMICA DE LOS ANESTÉSICOS LOCALES

Todos los anestésicos locales responden a una estructura química^{1,4} superponible, que se puede dividir en cuatro subunidades (Fig. 3):

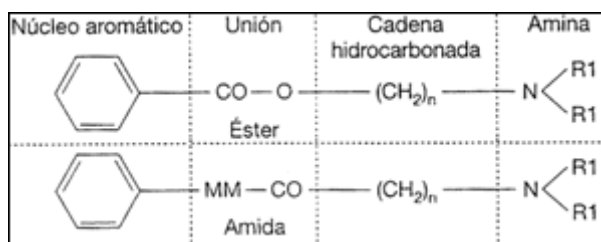


Figura 3. Estructura química de los AL. (Tomado de Cousins⁴).

Subunidad 1: núcleo aromático

Es el principal responsable de la liposolubilidad de la molécula. Está formada por un anillo benzénico sustituido. La adición de más grupos a este nivel aumentará la liposolubilidad.

Subunidad 2: unión éster o amida

Es el tipo de unión del núcleo aromático con la cadena hidrocarbonada y determinará el tipo de degradación que sufrirá la molécula: los amino-ésteres son metabolizados por las pseudocolinesterasas plasmáticas y los amino-amidas a nivel hepático, siendo estas últimas más resistentes a las variaciones térmicas.

Subunidad 3: cadena hidrocarbonada

Generalmente es un alcohol con dos átomos de carbono. Influye en la liposolubilidad de la molécula que aumenta con el tamaño de la cadena, en la duración de acción y en la toxicidad.

Subunidad 4: grupo amina

Es la que determina la hidrosolubilidad de la molécula y su unión a proteínas plasmáticas y lo forma una amina terciaria o cuaternaria. Según los sustituyentes del átomo de nitrógeno variará el carácter hidrosoluble de la molécula.

Otra característica de estas moléculas, excepto la de lidocaína, es la existencia de un carbono asimétrico, lo que provoca la existencia de dos esteroisómeros "S" o "R", que pueden tener propiedades farmacológicas diferentes en cuanto a capacidad de bloqueo nervioso, toxicidad o de ambos. En general las formas "S" son menos tóxicas. La mayoría de preparados comerciales están disponibles en forma racémica de anestésico local, excepto la ropivacaína, constituida tan solo por el enantiómero S-ropivacaína.

La clasificación según su estructura química se recoge en la tabla 1.

Tabla 1. Clasificación de los AL.

Tipo éster	Tipo amida
- cocaína	- lidocaína
- benzocaína	- mepivacaína
- procaína	- prilocaína
- tetracaína	- bupivacaína
- 2-cloroprocaína	- etidocaína
	- ropivacaína

PROPIEDADES FÍSICAS. RELACIÓN ENTRE ESTRUCTURA Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Los anestésicos locales son moléculas pequeñas, con un PM comprendido entre los 220 y 350 Daltons^{1,4}. Al aumentar el PM de la molécula, se aumenta la potencia anestésica

intrínseca hasta que se alcanza un máximo, a partir del cual un posterior aumento del PM reduce la potencia anestésica.

Aumentando el tamaño de las sustituciones alquilo a nivel del núcleo aromático, de la cadena intermedia o del grupo amina, se incrementa la lipofilia y con ello aumenta la potencia y la duración de acción.

La modificación de la molécula también induce cambios en la capacidad de unirse a las proteínas plasmáticas, lo que determina en parte la potencia y duración de acción.

Los anestésicos locales son bases débiles, escasamente solubles e inestables en agua, por lo que deben combinarse con un ácido fuerte (CIH) para obtener una sal estable y soluble en agua a pH 4-7. Aquellas preparaciones comerciales que contienen adrenalina tienen un pH más ácido a causa de la presencia del agente antioxidante bisulfito de sodio, que se añade para conservar la adrenalina. También los anestésicos locales tipo éster son rápidamente hidrolizados en medio alcalino por lo que sus preparaciones tienen un pH menor.

La hidrosolubilidad está directamente relacionada con el grado de ionización e inversamente relacionada con la liposolubilidad.

CARACTERÍSTICAS DE LOS ANESTÉSICOS LOCALES

Las principales características que definen a los anestésicos locales^{1,4} son:

Potencia anestésica

Determinada principalmente por la lipofilia de la molécula, ya que para ejercer su acción farmacológica, los anestésicos locales deben atravesar la membrana nerviosa constituida en un 90% por lípidos. Existe una correlación entre el coeficiente de liposolubilidad de los distintos anestésicos locales y su potencia anestésica.

Un factor que incide en la potencia anestésica es el poder vasodilatador y de redistribución hacia los tejidos, propiedad intrínseca de cada anestésico local (la lidocaína es más vasodilatadora que la mepivacaína y la etidocaína más liposoluble y captada por la grasa que la bupivacaína).

Duración de acción

Está relacionada primariamente con la capacidad de unión a las proteínas de la molécula de anestésico local. En la práctica clínica, otro factor que contribuye notablemente a la duración de acción de un anestésico local es su capacidad vasodilatadora.

Latencia

El inicio de acción de los anestésicos locales está condicionado por el pKa de cada fármaco. El porcentaje de un determinado anestésico local presente en forma básica, no ionizada, cuando se inyecta en un tejido a pH 7,4 es inversamente proporcional al pKa de ese anestésico local. Por lo tanto, fármacos con bajo pKa tendrán un inicio de acción rápido y fármacos con mayor pKa lo tendrán más retardado.

Otro factor que influye en la latencia es la concentración utilizada de anestésico local, por lo que fármacos con baja toxicidad y que pueden utilizarse a concentraciones elevadas, como la 2-clorprocaína, tienen un inicio de acción más rápido que el que se pudiera esperar con un pKa de 9.

BLOQUEO DIFERENCIAL SENSITIVO-MOTOR

Hay algunos anestésicos locales con capacidad de producir un bloqueo preferentemente sensitivo, con menor o escasa afectación motora⁸. El ejemplo clásico es la bupivacaína, que utilizada a bajas concentraciones (< 0,25%) lo produce, mientras que a concentraciones del 0,5% pierde esta característica. Se debe a que por su alto pKa, pocas moléculas en forma no iónica estén disponibles para atravesar las gruesas membranas lipídicas de las fibras mielinizadas, mientras que es suficiente para atravesar la membrana de las fibras amielínicas.

FARMACOCINÉTICA DE LOS ANESTÉSICOS LOCALES^{1,9,10}

La absorción depende de:

Lugar de administración

Del grado de vascularización de la zona y de la presencia de tejidos a los que el anestésico local pueda fijarse. Los mayores niveles plasmáticos tras una única dosis se obtienen según este orden: interpleural > intercostal > caudal > paracervical > epidural > braquial > subcutánea > subaracnoidea.

Concentración y dosis

A igualdad del volumen, cuanto mayor sea la masa (mg) administrada, mayores niveles plasmáticos se alcanzarán. Por el contrario, si se mantiene la masa y disminuimos el volumen (mayor concentración), aumentarán los niveles plasmáticos por saturación de los receptores y mayor disponibilidad para que el anestésico local sea reabsorbido.

Velocidad de inyección

Una mayor velocidad de inyección produce mayores picos plasmáticos.

Presencia de vasoconstrictor

Su presencia, habitualmente adrenalina 1:200.000, disminuye la velocidad de absorción de ciertos anestésicos locales, ya que su acción neta dependerá del grado de vascularización de la zona y del poder vasodilatador del fármaco.

La distribución depende de:

La forma unida a las proteínas:

- a la α 1-glicoproteína ácida: de gran especificidad pero poca capacidad.
- a la albúmina: de baja especificidad pero de gran capacidad.

La α 1-glicoproteína ácida aumenta en estados neoplásicos, en dolor crónico, en traumatismos, en enfermedades inflamatorias, en uremia, en el postoperatorio y en el IAM. Al unirse a proteínas, disminuye la fracción libre. Por el contrario, disminuye en neonatos, embarazo y cirugía, por lo que favorece la forma libre y por tanto la toxicidad.

La forma libre ionizada

No apta para atravesar membranas

La forma no ionizada

Que atraviesa las membranas

La acidosis aumenta la fracción libre de fármaco no unida a proteínas, por lo que favorece la toxicidad.

Metabolismo

Es muy diferente según el tipo de familia de anestésico local que se trate.

Anestésicos locales tipo éster: por las pseudocolinesterasas plasmáticas, que producen hidrólisis del enlace éster, dando lugar a metabolitos inactivos fácilmente eliminados vía renal. Un metabolito principal es el ácido paraaminobenzóico (PABA), potente alergizante, responsable de reacciones anafilácticas.

Anestésicos locales tipo amida: poseen cinética bicompartmental o tricompartmental y su metabolismo es a nivel microsomal hepático, con diversas reacciones que conducen a distintos metabolitos, algunos potencialmente tóxicos como la ortotoluidina de la prilocaína, capaz de producir metahemoglobinemia.

Excreción

Se produce por vía renal, en su gran mayoría en forma de metabolitos inactivos más hidrosolubles, aunque un pequeño porcentaje puede hacerlo en forma inalterada. El aclaramiento renal depende de la capacidad del anestésico local de unirse a proteína y del pH urinario.

FACTORES DETERMINANTES DE LA ACCIÓN CLÍNICA

Propiedades fisico-químicas^{1,3,11-13}

- liposolubilidad: determina la potencia anestésica
- grado de unión a proteínas: determina la duración de acción
- pKa: condiciona la latencia

Adición de vasoconstrictor

Disminuye la tasa de absorción vascular del anestésico local. La concentración de adrenalina utilizada suele ser de 1:200.000. Concentraciones más altas son innecesarias, aumentando los efectos tóxicos del vasoconstrictor. Su adición aumenta la duración de acción de todos los anestésicos locales utilizados para infiltración o bloqueo de nervios periféricos. A nivel epidural afecta más a la lidocaína, procaína y mepivacaína que a la bupivacaína, prilocaína o etidocaína. La utilización de otros vasoconstrictores no ha dado mejores resultados

Volumen y concentración

Al aumentar la concentración aumenta la calidad de la analgesia y disminuye la latencia. El aumento de volumen tiene importancia para influir en la extensión de la analgesia.

Carbonatación

Al añadir dióxido de carbono a la solución anestésica se favorece su difusión a través de las membranas, disminuyendo la latencia y aumentando la profundidad del bloqueo. Se debe a la difusión del CO₂ intracelularmente con la consiguiente disminución del pH intracelular, lo que favorece la forma iónica activa, que es la que se une al receptor. Además el CO₂ puede por sí mismo producir depresión de la excitabilidad neuronal. Existe bastante controversia sobre su utilización en la práctica clínica habitual, ya que in vivo el CO₂ puede ser tamponado rápidamente.

Alcalinización

Se emplea para disminuir el tiempo de latencia. Al aumentar el pH de la solución aumenta la proporción de fármaco en forma básica, no iónica, mejorando la tasa de difusión a través de la membrana. El bicarbonato también produce un aumento de la P_{CO₂}, favoreciendo la acción. Los resultados clínicos son también controvertidos, siendo más eficaz con la lidocaína que con la bupivacaína. Además existe el riesgo de precipitación si el pH de la solución asciende por encima de 7. Además, si la solución contiene adrenalina, el incremento del pH puede activar a ésta. Debe añadirse 1 ml de bicarbonato 8,4% por cada 10 ml de lidocaína o mepivacaína y 0,1 ml de bicarbonato en cada 10 ml de bupivacaína.

Calentamiento

Los cambios de TTM influyen en el pKa del fármaco, ya que un aumento de TTM disminuye el pKa del anestésico local, con lo que aumenta la cantidad de fármaco no ionizado, con lo que disminuimos la latencia y mejora la calidad del bloqueo.

Combinación de fármacos

No se ha encontrado una asociación que haya demostrado las ventajas, incluso hay asociaciones que son negativas como la clorprocaína con bupivacaína, que resulta un bloqueo de duración menor. Con lidocaína y bupivacaína el efecto es ligeramente superior. En ningún caso hay que creer que la asociación disminuye los efectos tóxicos.

Encapsulación

Se consiguen formas de liberación más lentas, aunque son técnicas que no están totalmente desarrolladas y requieren estudios más numerosos.

Embarazo

Hay una sensibilidad aumentado al efecto de los anestésicos locales, tanto en gestantes a término como en el primer trimestre. Se sugiere que es debido a la progesterona, que puede sensibilizar las membranas de las fibras nerviosas.

Taquifilaxia

Este fenómeno consiste en la disminución del efecto clínico de un fármaco con las sucesivas reinyecciones obligando a un aumento de la dosificación y al acortamiento del intervalo de administración. Parece que está relacionado con cambios a nivel del pH intracelular, aunque también pudiera tener relación con un edema perineural, microhemorragias o irritación de las fibras nerviosas por la solución anestésica. Otra explicación pudiera estar en la sensibilización del sistema nervioso central a partir de impulsos nociceptivos repetidos.