



Historia

La cocaína es señalada como el primero de este grupo de drogas, fue casualmente descubierta a finales del Siglo 19 por tener propiedades anestésicas tópicas proveniente de las hojas del arbusto de la coca (*Erythroxylon coca*). Durante muchos siglos los habitantes de la Cordillera Andina conocían las hojas de esta planta, la cual era masticada por los altos oficiales y nobles del Imperio Incaico o empelada con estrictas reglas en ritos religiosos.

El primero en aislar el principio activo fue Albert Neimann en 1860, quien decidió llamarlo Cocaína, él como muchos químicos de la época probaron que los cristales de este componente aislado al ponerlos en contacto con la lengua y mucosas causaba un adormecimiento. Un año más tarde de este descubrimiento muere Neimann y es el químico Wilhelm Lossen quien determinó la fórmula correcta.

Richard Willstätter y colegas sintetizan Cocaína artificial en Alemania para 1923.

Los posibles efectos anestésicos datan desde 1868, el Dr. Moreno y Maíz menciona en su tesis Doctoral la insensibilidad que genera soluciones de Cocaína al inyectarlas en ratas, cobayos y sapos. Un interesante trabajo sobre esta insensibilidad en modelo animal y en su persona, es publicado en 1880 por el Dr. Von Anrep.

Sigmund Freud, estudió las acciones fisiológicas de la cocaína, sus propiedades estimulantes y eufóricas, considerándola como un probable antídoto contra la adicción de morfina y alcohol. Carl Koller en 1884 la introduce en la práctica clínica como anestesia tópica para cirugía oftalmológica, la cual es luego ampliamente aceptada en todo el mundo. Rápidamente se demostró anestesia para otros tejidos, especialmente mucosas, con aplicación para cirugía rectal, urológica y otorrinolaringológica, pudiéndose decir que este es el inicio de la anestesia local y regional. El desarrollo de nuevas inyectoras y agujas derivó al bloqueo de plexos y nervios, iniciándose por Halsted quien las usó para cirugía de mamas. En 1898 Agust Bier introduce Cocaína en el espacio espinal, sin embargo le llamó más la atención la cefalea producida posterior a la punción lumbar que el efecto neurológico que esta causó en miembros inferiores.

Por los efectos tóxicos y adictivos de la Cocaína, nuevas drogas eran investigadas para reemplazarla. En 1904 Alfred Einhorn patenta un nuevo anestésico local con el nombre de Novocaína, luego rebautizada en los Estados Unidos durante la primera guerra mundial como Procaína, este agente ausente de potencia requería de altas concentraciones o agregarle adrenalina para alcanzar un bloqueo sensitivo idóneo, mientras que por otro lado reportes de alergias en algunos pacientes¹, señalaban que no era el anestésico local ideal. En la búsqueda de una droga sustituta, entre 1943 y 1946, Nissl Lofgren y Bengt Lundquist desarrollaron la Lidocaína, primera amida que se empleaba para anestesia regional. Luego en 1957 Eckenstam y colaboradores sintetizan la Mepivacaína y Bupivacaína, para 1969 Lofgren sintetiza la Prilocaína y en 1972 es desarrollada la Etidocaína por Adams y col. Más recientemente la Food and Drugs



Administración en 1996 aprueba el uso de Ropivacaína y para fecha muy cercana es introducida en anestesia regional una forma levógiara de la Bupivacaína, la Levobupivacaína.

Este avance en la anestesia, generó un cambio de cultura, el concepto de dolor, en el parto que era asociado a pecado original, la capacidad de soportar sufrimiento durante el mismo era considerado como un signo de entereza, mientras que en los hombres el negar dolor era asociado con virilidad.

Las moléculas desarrolladas en la actualidad compiten con sus desventajas y ventajas por un sitio, en uno de los segmentos de la anestesiología donde es más empleada la anestesia regional, la embarazada.

Definición

Son considerados Anestésicos Locales (A.L.), aquel grupo de drogas que pueden interrumpir la generación y transmisión de impulsos nerviosos de manera reversible.

Estructura Química

Los anestésicos locales son moléculas Anfipáticas, que son aquellas que tiene tanto un lado Polar como No Polar², y poseen cuatro porciones a identificar

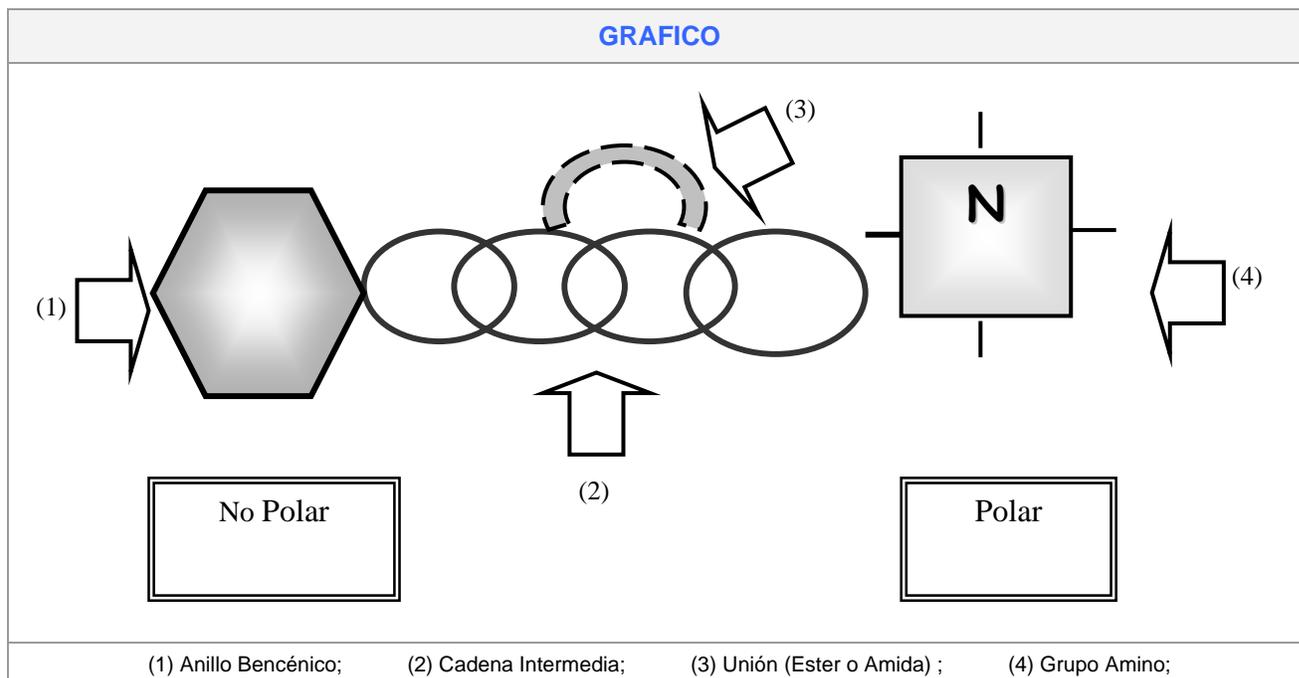




TABLA 1 Grupos químicos y porciones, características y funciones		
Grupo o Porción	Características	Funciones
Lipofílico 	<ul style="list-style-type: none"> ☞ En ésteres el precursor es el Ac. Benzoico ☞ En Amidas el precursor es la Anilina 	<ul style="list-style-type: none"> - Paso a través de la membrana celular - Relación directamente propor. con la potencia
Cadena Intermedia 	<ul style="list-style-type: none"> ☞ Debe tener una longitud de 3 a 7 átomos de carbono o entre 6 a 7 nm. ☐ < de 3 carbonos pierde actividad de A.L. y ☐ > de 8 carbonos pierde potencia 	<ul style="list-style-type: none"> <u>Alineación</u>, del grupo Amino con el canal del Sodio mientras la porción Lipofílica es mantenida dentro de la membrana
Unión 	Puede ser: <ul style="list-style-type: none"> ☞ Ester COOH ó ☞ Amida NH₂ 	<ul style="list-style-type: none"> Determina el sitio y tipo de metabolismo del A.L.
Hidrofílico 	<ul style="list-style-type: none"> ☞ Son Aminas terciarias derivadas del Amonio ☞ Corresponde a <u>Bases Débiles</u> ☞ Contienen las formas neutras (Bases) y cargadas (Cationes) 	<ul style="list-style-type: none"> Acoplarse a los canales del Sodio e interrumpir la actividad neural de manera reversible

Clasificación Química.

Estas características químicas permiten clasificar los A.L. en dos categorías según su grupo de unión en: **Amino-Esteres** y **Amino-Amidas**, de estos se derivan los siguientes A.L. de la tabla 2.

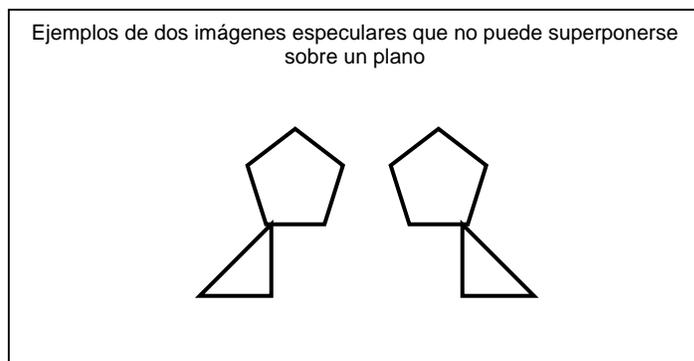
Tabla 2. Clasificación Química de los Anestésicos	
Tipo	Nombres
Esteres COOH	Cocaína - Procaína 2-Cloroprocaína – Tetracaína
Amidas NH ₂	Lidocaína - Mepivacaína Prilocaina - Etidocaína Bupivacaína – Ropivacaína Levobupivacaína

Quiralidad.

Dentro de la estructura química, la quiralidad es una condición espacial de la molécula, que puede proporcionar cualidades diferentes en cuanto a la farmacocinética y farmacodinamia de las mismas.

Definición

“Un carbono quiral se describe como aquel cuyas 4 (cuatro) valencias están ocupadas por grupos químicos diferentes y con una orientación espacial determinada”³.

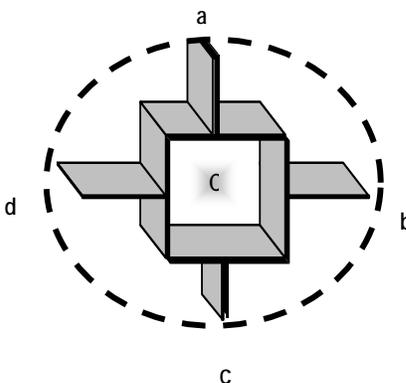


A este átomo de carbono se le denomina carbono asimétrico, y al átomo de carbono y sus sustituyentes grupo quiral.

Lord Kelvin en 1883, enunció lo siguiente: “llamo a cualquier figura geométrica, o a un grupo de puntos quiral, y digo que tiene quiralidad, si su imagen reflejada idealmente en un espejo plano no puede superponerse con ella misma”.

Una manera practica de visualizar este principio, es colocar la mano derecha enfrente a la izquierda, en este momento son formas especulares, si luego ponemos una mano al lado de la otra sobre una mesa (plano) y tratamos de superponerlas, nos daremos cuenta que no pueden superponerse, esto serian figuras quirales⁴.

Modelo que representa el grupo quiral, los diferentes pesos atómicos (a, b, c y d) y la dirección del recorrido para establecer la nomenclatura R ó S



La configuración de un grupo quiral puede establecerse según la notación “RS” de Robert Cahn, Christopher Ingold y Vladimir Prelog, basándose en los grupos químicos que sustituyen a las 4 valencias del carbono asimétrico. En esta clasificación son seleccionados los números atómicos de cada uno de los sustituyentes del carbono quiral, luego son ordenados de manera secuencial de mayor a menor (ejemplo: a, b, c y d), siendo denominado “a” como el de mayor número atómico y de preferencia, mientras el de menor y más



alejado del observador. Una vez realizado este se determina el recorrido desde "a" hacia "b" y "c", si esto se cumple en el sentido de las agujas del reloj, (hacia la derecha) la configuración es **R** (latín, *Rectus*) y en el sentido contrario a las agujas del reloj (hacia la izquierda) es **S** (latín *Siniester*). Consiguiéndonos, que por cada carbono asimétrico o grupo quiral, existen dos esteroisómeros que son imágenes especulares.

Los enantiómeros (del griego *enantios: opuestos*), son esteroisómeros que son imágenes especulares, tienen las mismas características químicas pero con distintas propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas.

Los enantiómeros tienen la característica de desviar la luz polarizada en un plano, por lo que también reciben el nombre de isómeros ópticos.

Dependiendo de la dirección hacia donde es desviada la luz polarizada pueden denominarse de la siguiente manera:

Desviación de la Luz Polarizada, Nombres y Notaciones

Desviación de Luz Polarizada	Nombres	Notación
Hacia la Derecha	D ó Dextrógiro	(+)-enantiómero
Hacia la Izquierda	L ó Levógiro	(-)-enantiómero

Dentro de los anestésicos locales que son ejemplos de enantiómeros Levógiros la Ropivacaína y la Levobupivacaína.

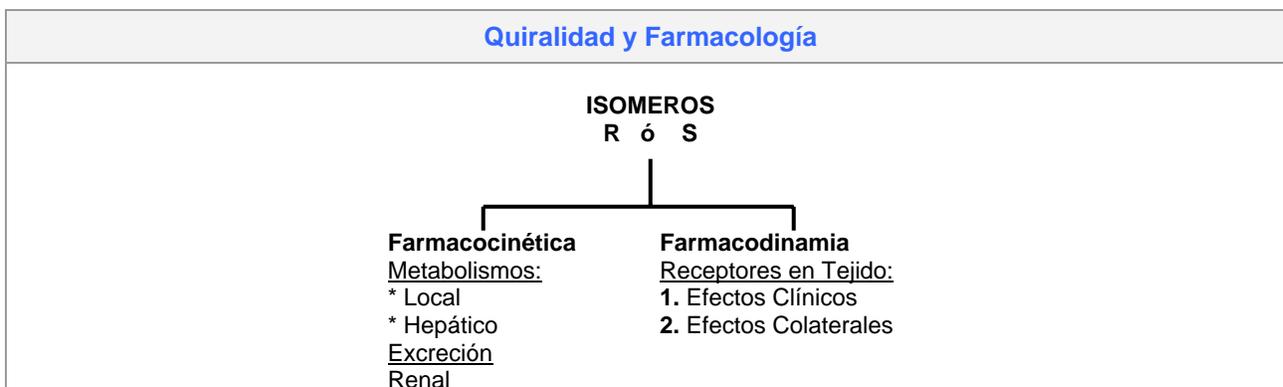
Mezcla Racémica

Una mezcla racémica es aquella que contiene la misma cantidad de ambos enantiómeros. Casi todos los compuestos sintéticos quirales son mezclas racémicas, ya que las reacciones químicas tienen igual probabilidad de producir ambos enantiómeros.

Como ejemplo de mezcla racémica de anestésicos locales tenemos a la Bupivacaína, otras drogas empleados en anestesiología que son mezclas racémicas son: Atracurio, Ketamina, Tiopental sódico, Isoflurano, Enflurano.

Papel de la quiralidad en la farmacología.

Hasta ahora el perfil farmacocinético detallado de muchos enantiómeros y mezclas racémicas son a menudo desconocidos, a diferencia de lo que ocurre con el empleo de drogas homoquirales.



La importancia de esto radica en que eventos tan activos como el metabolismo enzimático y la unión a proteínas, por ejemplo, sean potencialmente de alta estereoselectividad, y por el contrario etapas como la difusión o absorción representen menos o ninguna estereoselectividad.

Teóricamente, la eliminación de un enantiómero de una mezcla racémica que no contribuya a la acción terapéutica pudiese incrementar su índice terapéutico, como también si los efectos colaterales son estereoselectivos, la eliminación de ese enantiómero, reduciría favorablemente los efectos indeseables. Un ejemplo de esto, lo representaría el isómero levógiro de la Bupivacaína, que es menos cardiotóxico que el isómero dextrógiro, o el caso de la Ropivacaína, donde solo es utilizado el isómero levógiro en la práctica clínica.

A futuro, muchas drogas anestésicas serán desarrolladas y administradas como el enantiómero menos tóxicos y más potente, contra esto un posible incremento en el costo de la fabricación de estos enantiómero, sería el "talón de Aquiles" de la enantioselectividad farmacológica.

Propiedades Físico-Químicas y No Físico Químicas

Dentro de las características que revisten mayor importancia, tenemos las siguientes:

Propiedades de los A.L.	
A) Físico- Químicas	1) Liposolubilidad 2) pKa 3) Unión a proteínas 4) Peso Molecular
B) No Físico-Químicas	1) Difusibilidad en los Tejidos 2) Vasoactiva inherente



A- Físico Químicas

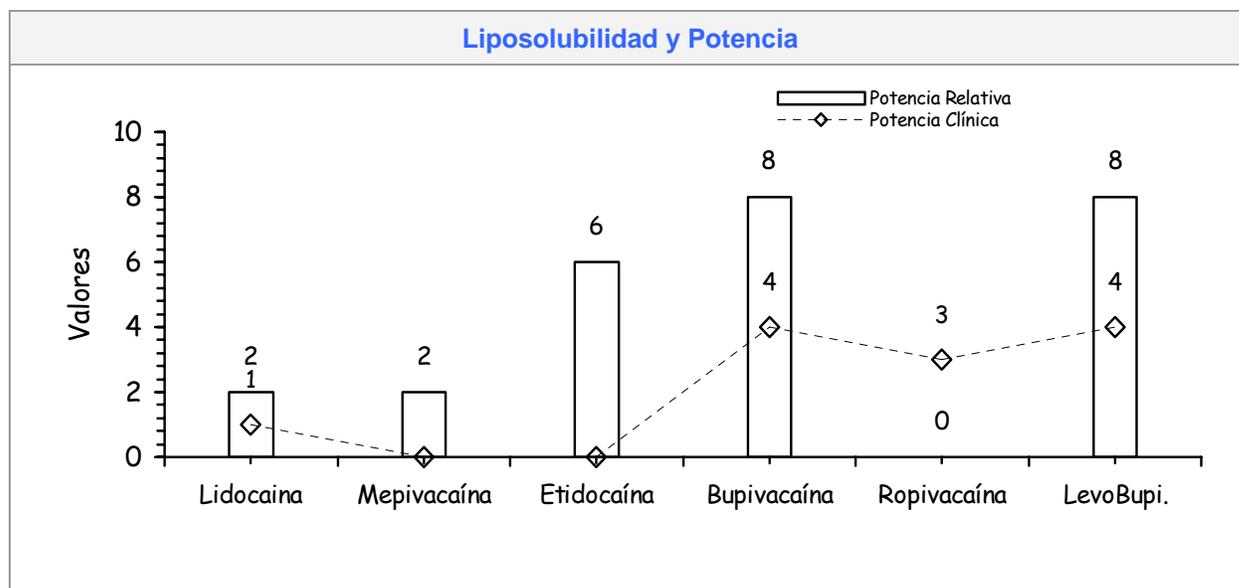
1. Liposolubilidad

Es responsable de la potencia del A.L. y reside en el anillo Bencénico. En cuanto a la potencia debemos distinguir entre la potencia *in vitro* o potencia relativa y la potencia *in vivo* o potencia clínica.

Esta condición es interesante resaltarla ya que la liposolubilidad es directamente proporcional a la potencia, sin embargo este concepto es completamente aplicable a la potencia relativa, por el contrario, el comportamiento de la Etidocaína, que es el A.L. con mayor liposolubilidad en la practica clínica no cumple esta. regla.

Liposolubilidad y Potencia			
Agente	Coeficiente de Partición	Potencia	
		Relativa	In vivo
Lidocaína	43	2	1
Mepivacaína	21	2	1
Etidocaína	1730	6	-
Bupivacaína	346	8	4
Ropivacaína	115	6	3
Levobupivacaína	346	8	4

Fuente: Referencias^{5,6}



Fuente: Referencias^{4,5}



2. pKa

El pKa se define “como aquel pH de la solución en donde existen 50% de formas ionizadas (cationes) y no ionizadas (bases neutras)”.

Los anestésicos locales son Bases débiles, manteniendo su pKa en un rango entre 7 y 9.

La relación entre pka y pH, así como la proporción entre formas bases y cationes de los A.L. pueden describirse según la ecuación de Henderson-Hasselbach, podemos denotarlo de la siguiente manera:

$$(1) \text{ pKa} = \text{pH} + \log \frac{\text{Cación}}{\text{Base}} \qquad (2) \text{ pH} = \text{pKa} + \log \frac{\text{Base}}{\text{Cación}}$$

La importancia de esta propiedad radica, en la determinación del tiempo de latencia de un anestésico local.

Teniendo en consideración lo siguiente:

Relación de valores de pKa, proporción de Aniones y Latencia			
Valores de pKa	Proporción Aniones /Cationes		Latencia
pKa Altos	Cationes	Aniones	Larga
pKa Bajos	Aniones	Cationes	Corta

Otro factor aparte del pH que pudiese variar el pKa, es la temperatura, de hecho ha sido una de las variables a modificar cuando se pretende disminuir la latencia de algunos de los A.L., siendo discutidos más adelante.

Valores de pKa y Tiempo de Latencia		
Agente	pKa (25°C)	Latencia
2 -cloroprocaína	9.1	Rápido*
Lidocaína	7.8	Rápido
Bupivacaína	8.1	Intermedio
Ropivacaína	8.1	Intermedio
Levobupivacaína	8.1	Intermedio
Procaína	9.05	Prolongada
Tetracaína	8.46	Prolongada

* Debido a la Propiedad No Físico-Química - Difusibilidad en los tejidos

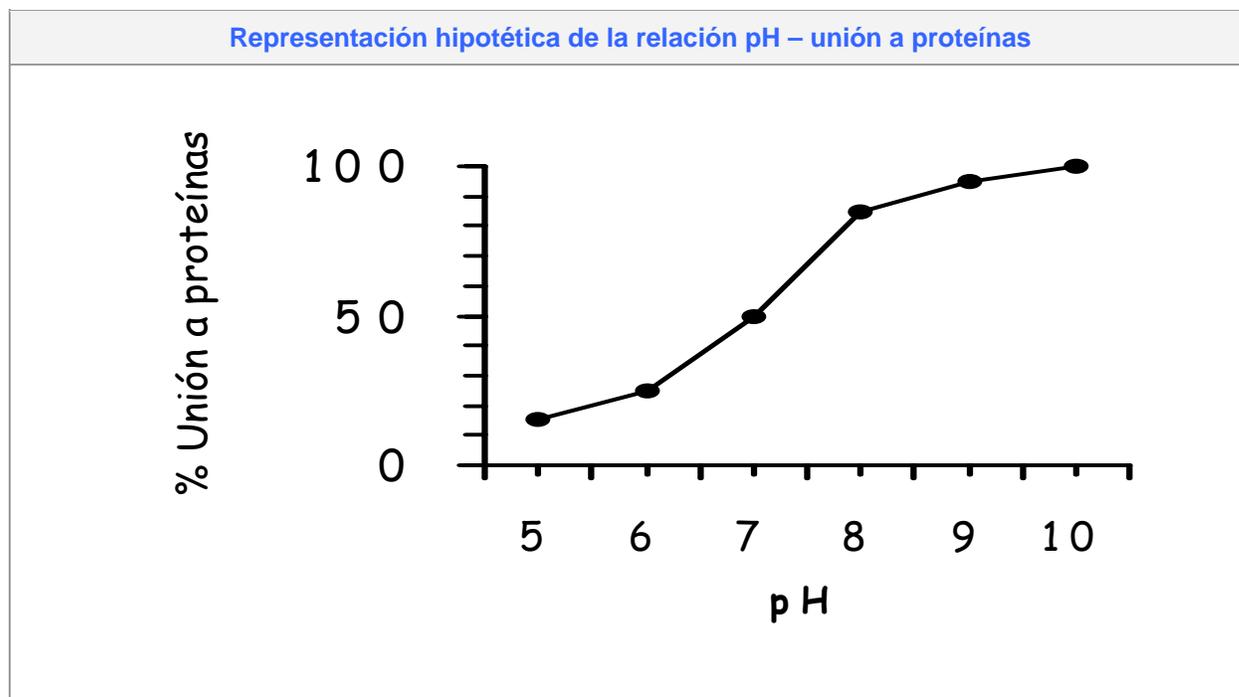


3. Unión a proteínas

El porcentaje de unión a proteínas es directamente proporcional al tiempo de duración de su efecto. La proteína plasmática con mayor afinidad para la unión de A.L., es la AAG (alfa-1-glicoproteína ácida), pero con la desventaja que tiene baja capacidad de transporte en comparación con la albúmina.

Porcentajes de Unión a proteínas y escala de duración		
Agente	% Unión	Duración
2-cloroprocaína	-	Corta
Procaína	64	Corta
Lidocaína	66	Intermedia
Bupivacaína	96	Prolongada
Ropivacaína	96	Prolongada
Levobupivacaína	96	Prolongada

Esta unión a proteínas también dependerá del pH plasmático, reportándose que a pH ácido hay menor unión a proteínas y por el contrario a pH básico mayor unión, este fenómeno se ha reportado con Lidocaína, Bupivacaína, Etidocaína, Mepivacaína y 2 Cloroprocaína⁷.

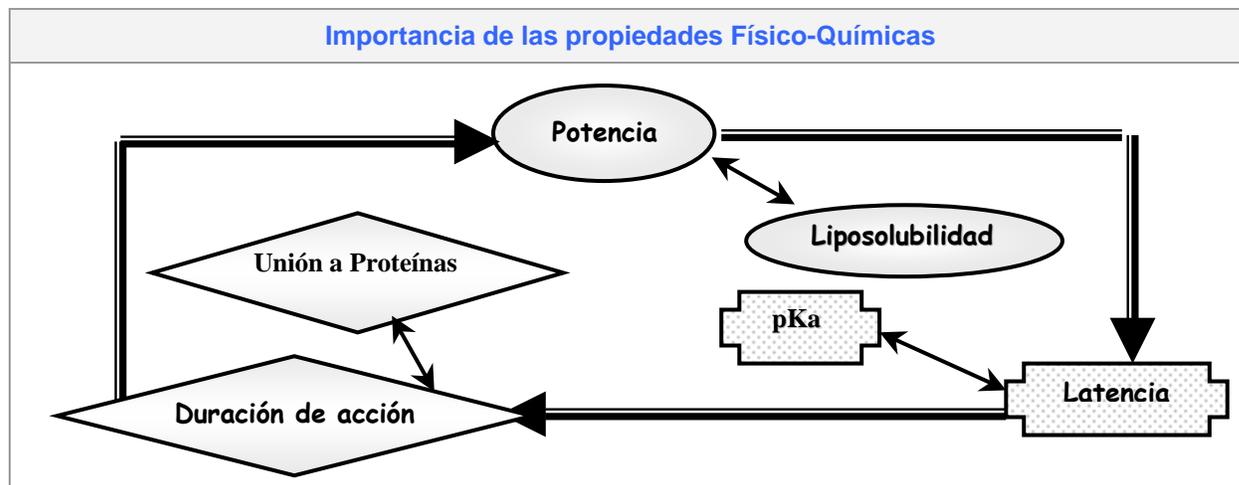


Este aspecto reviste una importancia desde el punto de vista farmacodinámico, ya que una mayor fracción libre plasmática, pudiese incrementar los efectos colaterales.



4. Peso Molecular

Los anestésicos locales no varían de manera significativa en cuanto a su peso molecular, que va desde 234 Daltons como es el caso de la Lidocaína hasta 288 Daltons como el correspondiente a la Bupivacaína, esto sugiere que para el paso a través de la placenta, pueden cruzarla con suma facilidad.



B) Propiedades No Físico-Químicas

1. Difusibilidad en los Tejidos.

Es aquella propiedad que permite penetrar en los tejidos independientemente de su liposolubilidad o pKa. Un ejemplo de esto lo representa la 2-cloroprocaina, la cual a pesar de su elevado pKa tiene un muy corto periodo de latencia.

2. Vasoactiva inherente.

Dependerá del grado de vasodilatación que origine el A.L.

Una modelo de este comportamiento, lo constituye la Lidocaína y Mepivacaína, en donde in vitro la Lidocaína tienen mayor potencia de bloquear un nervio aislado que la Mepivacaína, pero in vivo estos dos agentes tienen similar potencia, posiblemente por la mayor vasodilatación que produce la Lidocaína. Otros agentes como la Cocaína presentan por el contrario un fuerte efecto vasoconstrictor, y la Ropivacaína solo en altas concentraciones induce vasoconstricción en pequeñas vasos piales, pero no en los grandes vasos⁸.



Clasificación Clínica

Independientemente de su tipo de unión, tres propiedades clínicas pueden diferenciar a los A.L, estas son:

- ❖ Latencia,
- ❖ Potencia y
- ❖ Duración de su Efecto.

Clasificación Clínica de los Anestésicos Locales más utilizados			
Latencia	Corta	Intermedia	Prolongada
	2-Cloroprocaína Mepivacaína Etidocaína Lidocaína	Bupivacaína Ropivacaína Levobupivacaína	Procaína Tetracaína
Potencia	Baja	Intermedia	Alta
	2-Cloroprocaína Procaína	Lidocaína Mepivacaína Prilocaína	Bupivacaína Ropivacaína Levobupivacaína
Duración de Efectos	Corta	Intermedia	Prolongada
	2-Cloroprocaína Procaína	Lidocaína Mepivacaína Prilocaína	Bupivacaína Ropivacaína Levobupivacaína

Mecanismo de Acción

Para entender el comportamiento de los anestésicos locales al nivel de nervios, es necesario repasar algunos conocimientos elementales sobre la conducción nerviosa y papel de los iones en la membrana.

Potenciales de acción.

Las señales nerviosas son transmitidas por *potenciales de acción*, que son cambios rápidos en el *potencial de membrana*. Un *potencial de membrana* en las grandes fibras nerviosas es de unos -90 mV. Es decir, el potencial en el interior de la fibra es 90 mV **más negativo** que el del líquido intersticial en el exterior de la fibra. Este valor negativo se debe a un transporte activo de iones sodio y potasio a través de la membrana, donde juega un importante papel la bomba sodio-potasio.

Para conducir una señal nerviosa el *potencial de acción* se mueve a lo largo de la fibra hasta que llega al extremo de esta, presentando tres etapas, estas de manera sucesivas se denominan:

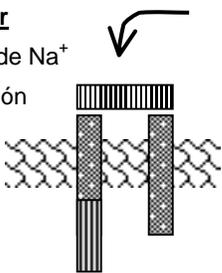
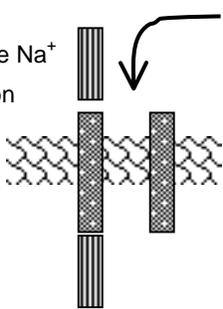
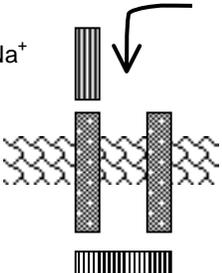
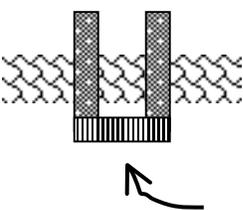
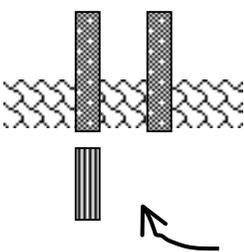


- ❖ Periodo de Reposo;
- ❖ Periodo de Despolarización
- ❖ Periodo de Repolarización.

El factor necesario para producir la despolarización y la repolarización de la membrana nerviosa durante el *potencial de acción* es el *canal del sodio* con puerta de voltaje, pero también el *canal del potasio* con puerta de voltaje desempeña un papel importante al aumentar la rapidez de repolarización de la membrana.

El canal del sodio tiene dos puertas, una cerca del exterior del canal denominada puerta de activación, y otra cerca del interior llamada puerta de inactivación, mientras que los canales del potasio con puertas de voltaje, presenta dos estados separados:

- ❖ Reposo
- ❖ Activación lenta.

		Estado		
Ion	Reposo	Activado (Abierto)	Inactivo	
Na ⁺	Potencial de Membrana -90 mV	Potencial de Membrana -90 a +35	Potencial de Membrana -90 a +35	
	Exterior Puerta de Na ⁺ Activación	Exterior Puerta de Na ⁺ Activación	Exterior Puerta de Na ⁺ Activación	
				
	Puerta de Inactivación	Puerta de Inactivación	Puerta de Inactivación	
K ⁺	Reposo	Activación Lenta		
	Potencial de Membrana -90 mV	Potencial de Membrana -90 a +35		
				
	K ⁺ Interior	K ⁺ Interior		



En el cerebro de mamífero, los canales de Sodio consisten de una subunidad central α (260 kDa) y dos pequeñas subunidades auxiliares denominadas $\beta 1$ (36 kDa) y $\beta 2$ (33 kDa)⁹.

La subunidad α no solo es el componente estructural primordial de los canales del sodio y poros de las formas de conducción iónica, sino también de:

- ❖ la activación e inactivación de puertas y
- ❖ sitios de unión de varias neurotoxinas y drogas terapéuticas.

Esta subunidad α consiste de 4 dominios cuasi-homólogos, señalados con numeración Romana del I al IV, cada uno está compuesto por seis segmentos hidrofóbicos (S1-S6), que se piensan que atraviesan la membrana como hélices α . Los cuatro dominios, pudiesen presentarse como cuadrados en cadena dentro de la membrana.

Los anestésicos locales son pobres bloqueadores de los canales del sodio en potenciales de membrana hiperpolarizados, pero este bloqueo es incrementado considerablemente por despolarización de membrana prolongada o actividad alta frecuencia del canal.

Asociando la hipótesis de un receptor modulado, la cual dice que **la inhibición de los canales del sodio por anestésicos locales es voltaje y frecuencia dependiente**, la afinidad de la droga-receptor en el canal proteico dependerá del estado del canal (reposo, abierto o inactivado).

Los estados de **reposo** en los cuales predominan los potenciales de membrana hiperpolarizados, tienen una unión de A.L. con **baja asociación**, mientras que en los estados **abiertos** e **inactivados**, en los cuales prevalecen los potenciales de membrana de despolarización se presume que los A.L. se **incrementa la unión**.

Estudios biofísicos han sugerido que el receptor de los anestésicos locales estaría localizado en el interior del vestíbulo del poro de conducción iónica.

Uso Clínico en Obstetricia.

Los anestésicos locales han sido empleados por varias décadas tanto para analgesia del trabajo de parto como para cesárea.

Con un uso clínico por más de 30 años la Bupivacaína ha sido el agente de elección en el alivio del dolor del parto, ventajas tales como: mayor bloqueo diferencial (más sensitivo y menor motor), prolongada duración de efecto y ausencia de taquifilaxia la hacían muy superior a la molécula más cercana, la Lidocaína.



Para el año de 1979 son reportados unos casos de paros cardíacos seguido a la inyección intravascular accidental de Bupivacaína en anestesia regional¹⁰, otro reporte de 5 muertes en niños recibiendo anestesia regional intravenosa con desinflado precoz del torniquete, sumaron pruebas suficientes para que la FDA en 1984 prohibiera el empleo de la concentración al 0.75% en anestesia obstétrica.

Sin embargo desde la implementación de esta normativa e igualmente otras pautas para minimizar el riesgo de inyección intravascular accidental (dosis de prueba, fraccionamiento de la dosis, inyección lenta, etc.), hasta ahora no se han reportado nuevos casos de mortalidad materna debido a cardiotoxicidad con Bupivacaína.

Estos incidentes de muertes sentaron precedentes para la búsqueda de un A.L. que tuviese las ventajas de la Bupivacaína sin el potencial riesgo de cardiotoxicidad, ofreciéndose como alternativas la Ropivacaína y Levobupivacaína.

Si bien desde el punto de vista físico-químico estas tres moléculas son muy parecidas (quiralidad, peso molecular, pKa, unión a proteínas) excepto la diferencia en la liposolubilidad la cual es menor es la Ropivacaína, los estudios de cardiotoxicidad en modelos experimentales animales y su empleo o posibles riesgos en la practica clínica han establecido controversias que justifiquen su uso, incluso los costos generados, surgiendo la pregunta ¿cuál A.L. selecciono?. Para tratar de entender esta controversia debemos evaluar cuatro ejes, paciente, estudios en modelos experimentales, estudios clínicos y costos.

Paciente.

La embarazada es una paciente especial, siendo este un evento fisiológico de la vida presenta importantes implicaciones en cuanto a los anestésicos locales de manera directa y indirecta. De forma directa son señalados los cambios electrofisiológicos inducidos por altos niveles de progesterona propios de la gestación, los que ocasionarían mayor susceptibilidad de arritmias y de manera indirecta la compresión aorto-cava disminuyendo el retorno venoso mermaría una exitosa reanimación cardiopulmonar. El primero de los puntos ha presentado resultados controversiales en el modelo animal, no pudiéndose afirmar de manera concluyente que el embarazo tiene mayor predisposición a la cardiotoxicidad (electrofisiológico)^{11,12}, y por otra parte debe tenerse total precaución al extrapolarse estos resultados a la practica clínica¹³.

Estudios en modelos experimentales.

Los estudios han presentado menor cardiotoxicidad, requiriéndose el doble de dosis de Ropivacaína para prolongar el complejo QRS y por ende mayor margen de seguridad en comparación con la Levobupivacaína y Bupivacaína.



Proporción CC/SNC de algunos anestésicos locales		
Agente	Relación / Dosis	Relación / Concentración
Lidocaína	7.2	3.8
Etidocaína	4.6	1.8
Bupivacaína	2.0	1.4
Ropivacaína	2.1	1.8

Los signos de toxicidad del Sistema Nervioso Central (SNC) aparecen primeros que los de colapso cardiovascular (CC), estableciendo un margen de seguridad entre ambos. Para enunciar esto, se emplean una dosis-relación expresada en mg./Kg., que es inyectada i.v. para alcanzar convulsiones y colapso cardiovascular. Una relación –concentración representa la proporción de dosis requeridas para causar CC de aquellas dosis que ocasionan convulsiones o toxicidad del SNC. Esto es representado como CC/SNC, una CC/SNC de 5, significa que se requiere 5 veces más droga para producir CC que la necesaria para desencadenar convulsiones¹⁴.

Autores, modelos experimentales y conclusiones sobre Cardiotoxicidad de A.L.			
Autor	Drogas investigadas	Modelo	Conclusión
Huang YF ¹⁵	Bupivacaína Levobupivacaína	Ovejas	L-Bupivacaína mayor margen de seguridad que la Bupivacaína
Chang DHT ¹⁶	Bupivacaína Levobupivacaína	Ovejas	Mayor margen de seguridad con Levobupivacaína
Ohmura S ¹⁷	Bupivacaína Levobupivacaína Ropivacaína	Ratas	Toxicidades SNC: Bupivacaína > Ropivacaína = L-Bupivacaína CC: Bupivacaína > L-Bupivacaína > Ropivacaína
Santos AC ¹⁸	Bupivacaína Levobupivacaína Ropivacaína	Ovejas (gestantes)	El embarazo incrementa riesgo de convulsiones pero no CC. Toxicidad >Bupivacaína > L-Bupivacaína > Ropivacaína
Aya AGM ¹⁹	Bupivacaína Levobupivacaína Ropivacaína	Conejos	Prolongación del periodo refractario efectivo ventricular: Bupivacaína>L-Bupivacaína> Ropivacaína

Es interesante señalar que los investigadores para el diseño de sus trabajos tomaron un patrón de equipotencia para los tres medicamentos, lo cual no es avalado por todos los estudios clínicos e incluso algunos modelos experimentales.

En este último punto, *Kanai* compara la potencia anestésica entre Ropivacaína y los dos enantiómeros de la Bupivacaína, mediante la medición del potencial de acción (amplitud y tasa máxima de elevación), encontrando el mayor efecto bloqueante con Levobupivacaína.



Estudios Clínicos

Los estudios clínicos evaluando la concentración mínima de anestésico local, (representaría la Dosis Efectiva 50), han encontrado un 40 % menos potente a la Ropivacaína^{20, 21}, esto limitaría a los estudios de cardiotoxicidad realizados con dosis equipotentes, ya que 1 mg de Bupivacaína equivaldría a 1.4 mg de Ropivacaína, al necesitar más droga para alcanzar un determinado efecto clínico, se igualaría el riesgo de toxicidad, ya que este está relacionado directamente proporcional a la cantidad de dosis administrada.

Otros trabajos enfocaban la ventaja de menor bloqueo motor en analgesia con Ropivacaína²², sin embargo Lacassie y col²³, compara el grado de bloqueo motor entre Bupivacaína y Ropivacaína, encontrando similar efecto con una relación de 0.6 para ambas drogas.

La levobupivacaína muestra una potencia similar a la Bupivacaína, como lo demuestra el estudio de Lyons y col²⁴.

En nuestro trabajo diario para analgesia del trabajo de parto empleamos dosis muy diluidas de anestésicos locales, mejorando su efectividad clínica al asociarse con opioides, limitando la posibilidad de inyectar una masa de droga (mg) que genere colapso cardiovascular. Nos preguntaríamos: ¿se justificaría otro anestésico local con menor potencia?, ¿seguridad?.

Posiblemente en intervenciones como cesárea segmentaria donde deben emplearse concentraciones más altas de anestésicos locales cuando es seleccionada una técnica peridural se justifique la omisión del más cardiotoxicógeno, en nuestro hospital por recursos económicos y menor periodo de latencia empleamos Lidocaína al 2% en combinación con fentanilo y adrenalina, para anestesia espinal estamos realizando estudios con Ropivacaína, tratando de conseguir una ED 95 en nuestras pacientes, sin embargo resultados preliminares hablan de emplear un 50% y más de la dosis requerida con Bupivacaína.

Económicos

En Venezuela la Ropivacaína y Levobupivacaína son mucho más costosas que la Bupivacaína.

Conclusión

Los estudios apuntan a señalar la menor cardiotoxicidad de la Ropivacaína sobre la Levobupivacaína y Bupivacaína, cuando se administran a iguales dosis, pero no es reportado con dosis equipotentes.

Deben tenerse presente que la cardiotoxicidad es dependiente de la dosis administrada, tomar en consideración las medidas para vigilar y disminuir los riesgos de inyección intravascular accidental, lo que generará mayor seguridad a los pacientes. Dado que la baja cantidad de droga empleada en situaciones como analgesia del trabajo de parto, no justificaría un incremento en los costos.



Bibliografía

1. Calatayud J, González A. History of the development and evolution of local anesthesia since the coca leaf. *Anesthesiology* 2003; 98:1503-1508
2. Tetzlaff JE. *Clinical pharmacology of local anesthetics*. Woburn: Butterworth-Heinemann; 2.000
3. Fernández G MP, Velasco A, Álvarez-Santullano CA, Gómez H JI. Sobre los enantiómeros y los anestésicos locales. *Carta. Rev. Esp. Anestesiología. Reanim.* 2.000; 47:230
4. Nau C, Strichartz GR. Drug chirality in anesthesia. *Anesthesiology* 2002; 97:497-502.
5. Whiteside JB, Wildsmith JAW. Developments in local anaesthetic drugs. *Br J Anaesth* 2001; 87:27-35
6. Woods Am, Difazio CA. Pharmacology of local anesthetics and related drugs. En: Bonica JJ, McDonald JS, editores. *Principles and practice of obstetric analgesia and anesthesia*. 2^{da} ed. Malvern PA; Williams & Wilkins; 1995.p. 297-323
7. Lyons G. Pharmacology of local anesthetics. En: Birnbach DJ, Gatt SP, Datta S, editores. *Textbook of obstetric anesthesia*. Philadelphia; Churchill Livingstone; 2000.p. 81 – 95.
8. Ishiyama T, Dohi S, Iida H, Watanabe Y. The effects of topical and intravenous ropivacaine on canine pial microcirculation. *Anesth Analg* 1997; 85:75-81
9. Li, HL, Galue A, Meadows L, Ragsdale DS. A molecular basis for the different local anesthetic affinities of resting versus and inactivated states of the sodium channel. *Molecular Pharmacology* 1999; 55:134-141.
10. Albright GA. Cardiac arrest following regional anesthesia with etidocaine or bupivacaine. *Anesthesiology* 1979; 51:285-287.
11. Morishima HO, Pedersen H, Finster, Hiraoka H, Tsuji A, Feldman HS. Bupivacaine toxicity in pregnant and nonpregnant ewes. *Anesthesiology*. 1985;63:134-9
12. Santos AC, Arthur GR, Wlody D, De Armas P, Morishima HO, Finster M. Comparative systemic toxicity of ropivacaine and bupivacaine in nonpregnant and pregnant ewes. *Anesthesiology* 1995;82: 734-740.
13. Drasner K, Bromage PR. Choice of local anesthetics in obstetrics. En: Hughes SC, Levinson G, Rosen MA, editores. *Anesthesia for Obstetrics*. 4^{ta} editores Philadelphia; LW &W; 2002.p. 73-94
14. Eappen S, Datta S. Pharmacology of local anesthetics. *Seminars in Anesthesia, Periop Med Pain* 1998;17:10-17.
15. Huang YF, Prior ME, mater LE, Veering BT. Cardiovascular and central nervous system effects of intravenous levobupivacaine and bupivacaine in sheep. *Anesth Analg* 1998;86:797-804
16. Chang DHT, Ladd LA, Wilson KA, Gelgor L, Mater LE. Tolerability of large-dose intravenous levobupivacaine in sheep. *Anesth Analg* 200; 91:671-679
17. Ohmura S, Kawada M, Ohta T, Yamamoto K, Kobayashi. Systemic toxicity and resuscitation in bupivacaine, levobupivacaine or ropivacaine-infused rats *Anesth Analg* 2001;93:743-748
18. Santos Ac, DeArmas PI: Systemic toxicity of levobupivacaine, bupivacaine and ropivacaine during continuous intravenous infusion to nonpregnant and pregnant ewes. *Anesthesiology* 2001;95:1256-1264.
19. Aya AGM, de la Coussaye JE, Robert E, Ripart J, Cuvillon P, Mazoit JX et al. Comparison of the effects of racemic bupivacaine, levobupivacaine, and ropivacaine on ventricular conduction, refractoriness, and wavelength. *Anesthesiology* 2002;96:641-650
20. Polley LS, Columb MO, Naughton NN, Wagner DS, van de Ven CJM. Relative analgesic potencies of ropivacaine and bupivacaine for epidural analgesia in labor: implications for therapeutic index. *Anesthesiology* 199;90: 944-950.
21. Capogna G, Celleno D, Fusco P, Lyons G, Columb M. Relative potencies of bupivacaine and ropivacaine for analgesia in labour. *Br J Anaesth* 1999; 82:371-373.
22. Owen MD, D'Angelo R, Gerancher JC, Thompson JM, Foss ML, Babb JD et al. 0.125% ropivacaine is similar to 0.125% bupivacaine for labor analgesia using patient-controlled epidural infusion. *Anesth Analg* 1998; 86:527-531.
23. Lacassie HJ, Columb MO, Lacassie HP, Lantadilla RA. The relative motor blocking potencies of epidural bupivacaine and ropivacaine in labor. *Anesth Analg* 2002; 95:204-208.
24. Lyons G, Columb MO, Wilson RC, Johnson RV. Epidural pain relief in labour potencies of levobupivacaine and racemic bupivacaine. *Br J Anaesth* 1998;81:899- 901