
Nuevos anestésicos locales: ¿promesa o realidad?

New local anaesthetics: promise or reality?

M.A. Viamonte¹, H.J. Medina²

INTRODUCCIÓN

Los anestésicos locales de uso habitual en la práctica clínica presentan un amplio rango de eficacia, desde los agentes de baja potencia como procaína hasta los de potencia 8-10 veces superior como etidocaína y bupivacaína. Desgraciadamente, a medida que aumenta la potencia de un anestésico local también lo hace su toxicidad, de manera que la investigación farmacéutica sigue intentando desarrollar nuevos agentes anestésicos capaces de reunir las condiciones de máxima eficacia y seguridad.

El objetivo de este trabajo es estudiar las ventajas aportadas por los anestésicos locales de reciente aparición frente a los de uso habitual hasta el momento.

ROPIVACAÍNA

La ropivacaína es un nuevo anestésico local de tipo amida de larga duración, comercializado en España desde octubre de 1997 por los Laboratorios Astra. Su estructura molecular está relacionada con la de bupivacaína y mepivacaína, pero la novedad reside en su presentación como

enantiómero S(-) puro, en tanto que las anteriores son mezclas 1:1 de los isómeros R(+) y S(-).

La ventaja de las formas S(-) respecto a las formas R(+) y las mezclas racémicas se atribuye a la menor toxicidad de las primeras. La amplia revisión de Reynolds¹ sobre la caracterización de los enantiómeros de los anestésicos locales muestra cómo las estimaciones preliminares de la toxicidad sistémica, es decir, la determinación de las dosis letales en animales de experimentación, confirman esta idea.

Existen investigaciones recientes centradas en la cardiotoxicidad diferencial de los estereoisómeros de la bupivacaína^{2,4}; todas ellas encuentran una toxicidad cardíaca máxima asociada a las formas R(+), en tanto que la toxicidad mínima corresponde a las formas S(-), y las mezclas racémicas quedan en un punto intermedio.

En el caso concreto de la ropivacaína, los resultados de estudios preclínicos en animales^{5,6}, y los ensayos en voluntarios sanos⁷ hablan a favor de una toxicidad sistémica menor frente a la de bupivacaína.

ANALES Sis San Navarra 1999, 22 (Supl. 2): 19-24.

1. Licenciada en Farmacia. Doctoranda Dpto. Ciencias de la Salud. Universidad Pública de Navarra.

2. Especialista en Anestesia y Reanimación

Aceptado para su publicación el 22 de abril de 1999.

Correspondencia:

M^a Aránzazu Viamonte Ezcurdia
C/ San Juan Bosco, 17, 7^a Izda
31007 Pamplona
Tfno. 948 269174

Así pues, la ropivacaína epidural^{8,9} se perfila como una alternativa a los anestésicos locales de larga duración, puesto que obtiene resultados equivalentes en cirugía ortopédica, abdominal y en cesáreas, con un mayor índice de seguridad.

En cualquier caso, el "objetivo" fundamental de la ropivacaína parece ser la sustitución de la bupivacaína en el ámbito obstétrico. La bupivacaína fue el primer anestésico local que combinó un periodo de latencia aceptable, una acción prolongada (especialmente con adición de adrenalina), y una separación significativa entre la anestesia sensitiva y el bloqueo motor, condiciones que la hacían idónea para su uso en la analgesia durante el parto. En esta situación, la bupivacaína epidural en concentraciones del 0,125-0,25% produce analgesia satisfactoria durante 2-3 horas, lo que disminuye considerablemente la necesidad de realizar inyecciones repetidas en la embarazada; y lo que es aún más importante, suele proporcionar una analgesia adecuada sin que exista un bloqueo motor significativo, de forma que durante el parto la mujer puede mover las piernas. Sin embargo, empezaron a comunicarse casos de toxicidad e incluso parada cardíaca asociados al uso obstétrico de bupivacaína, con el resultado de que la administración de bupivacaína al 0,75% en el parto ha quedado hoy proscrita en los EEUU. La mayoría de los casos de toxicidad se han registrado en pacientes obstétricas, sin que esté demasiado claro si ello se debe al uso predominante en embarazadas o a un aumento de la toxicidad en esta situación¹⁰. En consecuencia, aun siendo la bupivacaína un agente útil en la anestesia obstétrica, se cierne siempre sobre ella la sombra de su potencial cardiotoxicidad.

Por todo lo anterior, la aparición de un anestésico local capaz de reunir las ventajas de la bupivacaína administrada en el parto pero con un margen de seguridad mayor, resulta en principio muy atractiva. Existen distintos estudios cuyos resultados sustentan esta idea. Datta y col.¹¹ efectuaron una comparación entre el uso de ropivacaína y bupivacaína al 0,5% para cesárea, encontrando una eficacia del bloqueo sensitivo y frecuencia del bloqueo

motor idénticas con ambos agentes, si bien la duración del bloqueo motor resultó menor en el grupo tratado con ropivacaína. Stienstra y col.¹² tras comparar ambos anestésicos a una concentración del 0,25%, obtuvieron resultados semejantes, aunque no encontraron diferencias respecto a la duración del bloqueo motor en ambos grupos.

Algunos grupos de investigación han demostrado en sus trabajos otras ventajas adicionales del uso de ropivacaína en el parto. Alahuhta y col.¹³, además de encontrarla tan eficaz como la bupivacaína epidural al 0,5% en cesáreas, determinan que la ropivacaína no tiene efectos determinantes sobre el flujo uteroplacentario y fetal, en tanto que la bupivacaína produce un aumento de la resistencia vascular uterina.

También se han publicado estudios que relacionan la administración de ambos anestésicos locales con el estado del recién nacido. Algunos de ellos señalan valores de los Apgar y puntuaciones alcanzadas en los test NACS 2 horas después del parto (*Neurological and Adaptive Capacity Scores*) favorables en neonatos cuyas madres habían recibido ropivacaína epidural¹², mientras que otros no encuentran diferencias significativas tras la administración de cualquiera de los dos anestésicos¹¹.

Se encuentran resultados similares en el registro de la incidencia de partos espontáneos tras la administración de ropivacaína o bupivacaína. Mientras algunos estudios señalan mayor número de partos espontáneos con ropivacaína¹⁴, otros no encuentran diferencias entre los grupos¹². Recientemente se ha publicado un meta-análisis centrado en la demostración de diferencias respecto al estado neonatal y el tipo de parto¹⁵ tras administración de ambos anestésicos. Los diseños de este tipo permiten eliminar las diferencias entre los distintos estudios analizados o entre los centros que integra en el análisis respecto a manejo obstétrico, prácticas hospitalarias de rutina, políticas de administración de fármacos etc. Los resultados muestran diferencias significativas entre las puntuaciones en los test neonatales,

que resultan favorables en el grupo de ropivacaína. Sin embargo, se reconoce también que la relevancia clínica de tal observación probablemente sea pequeña. Los resultados en cuanto al tipo de parto revelan una mayor frecuencia de partos espontáneos y un porcentaje más bajo de partos instrumentados en el grupo de ropivacaína, lo que es atribuido por los autores a un menor bloqueo motor (se facilita la participación materna en el trabajo de parto) y una menor reducción del tono diafragmático pélvico (rotación normal de la cabeza del feto) con el uso de ropivacaína.

No obstante, se han elevado voces discordantes ante el entusiasmo generado por las bondades de la ropivacaína, al negar el supuesto sobre el que se asientan todos los estudios anteriores, que es la equipotencia analgésica de los dos anestésicos locales. En dos trabajos recientes^{16,17}, se determinan las concentraciones analgésicas mínimas (MLAC) de ropivacaína y bupivacaína epidural, según un diseño prospectivo de asignación secuencial de las mujeres a los dos grupos; los resultados dan a la ropivacaína una potencia analgésica inferior en un 40% a la de bupivacaína; la conclusión inmediata es que, aunque pueda tolerarse hasta un 12-15% más de ropivacaína antes de la aparición de signos de toxicidad, su potencia relativa notablemente inferior determinaría que el índice de seguridad siguiese siendo favorable para bupivacaína.

El editorial publicado por D'Angelo y James¹⁸ trata de aportar un punto de medida en la discusión, afirmando que la posibilidad de la no equipotencia analgésica debe tenerse en cuenta, pero que no podrá establecerse con seguridad mientras no se elaboren las curvas dosis-respuesta en su totalidad para los dos anestésicos locales. En cualquier caso, señalan, habría de apreciarse necesariamente una diferencia de potencia de hasta el 40% en la práctica clínica independientemente del diseño de los estudios realizados, y la realidad no parece corroborar este hecho.

Otros usos en anestesia locorregional

Se ha empleado la infiltración local de 5-20 mg de ropivacaína para interven-

ciones menores como excisión de nevos benignos. La anestesia se instaura con rapidez, y su duración es prolongada. La anestesia de superficies cutáneas mayores exige dosis superiores de ropivacaína.

Algunos trabajos publicados afirman la eficacia de la infiltración preoperatoria de ropivacaína en cirugía abdominal -herniorrafias o colecistectomía¹⁹-, puesto que consigue una disminución del dolor postoperatorio y prolonga el tiempo de requerimiento de opiáceos suplementarios.

También se ha estudiado el efecto de la ropivacaína sobre la incidencia postoperatoria de dolor, náuseas y vómitos en ligadura de trompas laparoscópica, combinando la infiltración en los puntos de incisión, bloqueo del mesosálpinx, e instilación peritoneal²⁰. Los resultados del estudio señalan una reducción del dolor, náuseas y vómitos posteriores a la intervención, además de una reducción de la demanda intra y postoperatoria de opiáceos suplementarios.

Entre las indicaciones de la ropivacaína no se encuentra la anestesia espinal, dado que no existe documentación clínica suficiente para fundamentar su uso; no obstante, algunos estudios piloto han mostrado una buena tolerancia y una frecuencia de bloqueo sensitivo y motor aceptable a dosis espinales de 22,5 mg. Tampoco está indicado su empleo en el bloqueo del plexo braquial, por el mismo motivo; ni, por supuesto, en la anestesia regional intravenosa.

LEVOBUPIVACAÍNA

La levobupivacaína (ChirocaineTM, Chiroscience Ltd.) es el enantiómero S(-) puro de bupivacaína, aún no comercializado en España. Podríamos ya predecir sus ventajas frente a bupivacaína, según lo que se ha comentado sobre la toxicidad de las formas S(-) respecto a las mezclas racémicas. En efecto, la levobupivacaína posee un menor potencial arritmogénico y un menor efecto inotrópico negativo sobre el músculo cardíaco^{21,22}, además de presentar una menor acción depresora sobre el sistema nervioso central. Su eficacia y la calidad de la anestesia conseguida tras admi-

nistración epidural en cirugía y obstetricia son idénticas a las de bupivacaína²¹.

Estableciendo un paralelismo con los dicho en el apartado de la ropivacaína, nos encontramos de nuevo ante un anestésico local "ideal" para destronar a la bupivacaína de su reinado en la práctica obstétrica. De hecho, ya han surgido estudios comparativos en este sentido, bien evaluando la potencia analgésica mediante el cálculo de las MLAC de los dos agentes²³, o bien comparando los efectos puramente clínicos²⁴. Es éste el momento de introducir una nueva variable en el balance de ventajas e inconvenientes: el factor precio. Ropivacaína y levobupivacaína parecen ser tan eficaces como bupivacaína, ofreciendo además un margen de seguridad mayor; sin embargo, también resultan más caros. Yun y col.²⁵ afirman la necesidad de efectuar análisis coste-beneficio para definir más claramente el futuro de estos dos agentes en la anestesia obstétrica.

SAMERIDINA

La sameridina es un nuevo compuesto sintetizado por los laboratorios Astra, que no ha sido aún introducido en España. Su característica principal es que reúne propiedades de anestésico local y acción analgésica (es agonista parcial de los receptores opioides μ), cuando se administra por vía intradural. Puesto que en el bloqueo raquídeo suele utilizarse una combinación de anestésicos locales y opiáceos para cubrir el espectro del dolor somático y visceral, la sameridina ofrecería la ventaja de poseer ambas propiedades en la misma molécula.

Los estudios toxicológicos de sameridina en ratas han demostrado la ausencia de neurotoxicidad tras su administración intradural²⁶. También se han llevado a cabo estudios que comparan los efectos producidos por la sameridina o la morfina intravenosas sobre la ventilación. Estos estudios muestran que la depresión respiratoria por la sameridina está en relación directa con sus niveles plasmáticos, y que la dosis clínica de sameridina (0,15 mg/Kg) no posee efectos significativos sobre la ventilación²⁷.

Entre los estudios que buscan demostrar la eficacia y ventajas de sameridina, encontramos algunos que comparan, por ejemplo, los efectos de un rango de dosis de sameridina intratecal con una dosis fija de lidocaína en herniorrafias²⁸. Los resultados señalan que con dosis de 15-20 mg de sameridina espinal se consigue una anestesia similar a la obtenida con 100 mg de lidocaína, pero la analgesia residual que aporta la sameridina reduce la necesidad de morfina postoperatoria en las 4 horas siguientes a la intervención. Otros estudios investigan las características de la anestesia espinal por sameridina en cirugía ortopédica, señalando que dosis de 15-25 mg consiguen una buena calidad de la anestesia quirúrgica, un bloqueo motor más profundo a dosis mayores aunque sin prolongarse nunca más allá del bloqueo sensitivo, con ausencia de alteraciones electrocardiográficas y respiratorias²⁹.

Aunque es aún muy pronto para extraer conclusiones definitivas, parece que el principal interés clínico de la sameridina va a centrarse en la investigación de su componente opioide con relación al alivio del dolor postoperatorio.

ANESTÉSICOS LOCALES LIPOSOMALES

Una limitación importante de los anestésicos locales empleados en las técnicas locorregionales es su duración relativamente breve, en comparación con la del dolor; éste se instaura una vez desaparecido el bloqueo, lo que provoca el malestar del paciente y obliga a repetir la inyección del anestésico o a recurrir a otros métodos de tratamiento.

Además de la manipulación de la estructura molecular de los anestésicos locales, existen otras técnicas que buscan prolongar la duración de su efecto. Una de estas técnicas supone la inclusión de los anestésicos dentro de liposomas.

Los liposomas son formas farmacéuticas pertenecientes a los denominados "vectores de segunda generación"³⁰. Son vesículas submicroscópicas formadas por un núcleo acuoso central rodeado de una o varias capas bimoleculares de fosfolípidos. Esta estructura compartimental

permite que durante el proceso de elaboración los liposomas puedan incorporar diversos principios activos, tanto hidrosolubles como liposolubles. Empleando los liposomas como vectores de distintos fármacos se ha conseguido reducir la toxicidad de algunos de ellos, protegerlos frente a la degradación enzimática o química en el organismo, o prolongar el mantenimiento de niveles eficaces del fármaco en el lugar de acción.

En un editorial publicado por Duncan y Wild³¹ se revisan los trabajos de diversos equipos de investigación durante la pasada década, centrados en el estudio de la inclusión en liposomas de distintos anestésicos locales, en especial lidocaína y bupivacaína. Puesto que ni el método de elaboración de las vesículas, que afecta a la liberación del anestésico local, ni la elección de animales de experimentación son uniformes entre los grupos, resulta difícil sacar conclusiones. No obstante, parece ser que las preparaciones liposomales de lidocaína y bupivacaína liberan lentamente el anestésico local, al funcionar las capas lipídicas como una barrera frente a su difusión desde el lisosoma. Aunque el estudio de la actividad del bloqueo nervioso con estas preparaciones tampoco ha sido muy cuidadoso, parece que la duración del bloqueo motor es mayor con las formas liposomales del anestésico local. Los estudios toxicológicos apuntan a que los liposomas también reducen la toxicidad sistémica de los anestésicos locales en animales de experimentación.

La preocupación teórica respecto a una liberación excesivamente lenta del agente para cubrir los objetivos anestésicos podría solventarse combinando las formas liposomales con formas en solución, para mantener los niveles adecuados en todo momento.

Realmente los estudios en humanos han sido escasos y poco concluyentes. Lo cierto es que la bupivacaína liposomal, por ejemplo, podría ofrecer muchas características deseables (mayor duración de acción, menor bloqueo motor, menor toxicidad sistémica). En el ámbito del tratamiento del dolor crónico ya se ha administrado la bupivacaína liposomal en

procesos cancerosos³², demostrando una analgesia más prolongada respecto a la conseguida tras la administración en solución. En cualquier caso, los beneficios de las formas liposomales de los anestésicos locales no podrán ser confirmados en tanto no se efectúen estudios clínicos sistematizados de los que no hay noticia hasta la fecha.

BIBLIOGRAFÍA

1. REYNOLDS F. Does the left hand know what the right hand is doing?. An appraisal of single enantiomer local anaesthetics. *Int J Obstet Anesth* 1997; 6: 257-269.
2. VANHOUTTE F, VEREECKE J, VERBEKE N, CARMELIET E. Stereoselective effects of the enantiomers of bupivacaine on the electrophysiological properties of the guinea-pig papillary muscle. *Br J Pharmacol* 1991; 103: 1275-1281.
3. MAZOT JX, BOICO O, SAMII K. Myocardial uptake of bupivacaine: II. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of bupivacaine enantiomers in the isolated perfused rabbit heart. *Anesth Analg* 1993; 77: 477-482.
4. GRAF BM, MARTIN E, BOSNJAK ZJ, STOWE DF. Stereospecific effect of bupivacaine isomers on atrioventricular conduction in the isolated perfused guinea pig heart. *Anesthesiology* 1997; 86: 410-419.
5. FELDMAN HS, ARTHUR RG, COVINO BG. Comparative systemic toxicity of convulsant and supraconvulsant doses of intravenous ropivacaine, bupivacaine and lidocaine in the conscious dog. *Anesth Analg* 1989; 69: 794-801.
6. RUTTEN AJ, NANCARROW C, MATHER LE, ILSLEY AH, RUNCIMAN WB, UPTON RN. Hemodynamic and central nervous system effects of intravenous bolus doses of lidocaine, bupivacaine, and ropivacaine in sheep. *Anesth Analg* 1989; 69: 291-299.
7. SCOTT DB, LEE A, FAGAN D, BOWLER GMR, BLOOMFIELD P, LUNDH R. Acute toxicity of ropivacaine compared with that of bupivacaine. *Anesth Analg* 1989; 69: 563-569.
8. CONCEPCION M, ARTHUR GR, STEELE SM, BADER AM, COVINO BG. A new local anesthetic, Ropivacaine: Its epidural effects in humans. *Anesth Analg* 1990; 70: 80-85.
9. MORRISON LMM, EMANUELSON BM, McCLURE JH, POLLOCK AJ, McKEOWN DW, BROCKWAY M et al. Efficacy and kinetics of extradural ropivacaine: comparison with bupivacaine. *Br J Anaesth* 1994; 72: 164-169.

10. BROMAGE PR. Choice of Local Anesthetics. En: *Anesthesia for Obstetrics* (3rd ed). Shnider SM, Levinson G. Baltimore: Williams & Wilkins, 1993: 87-90.
11. DATTA S, CAMANN W, BADER A, VANDERBURGH L. Clinical effects and maternal and fetal plasma concentrations of epidural bupivacaine versus ropivacaine for cesarean section. *Anesthesiology* 1995; 82: 1346-1352.
12. STIENSTRA R, JONKER TA, BOURDREZ P, KUIPERS JC, VAN KLEEF JW, LUNDBERG U. Ropivacaine 0.25% for continuous epidural analgesia in labor: a double-blind comparison. *Anesth Analg* 1995; 80: 285-289.
13. ALAHUHTA S, RÄSÄNEN J, JOUPPIILA P, KANGAS-SAARELA T, JOUPPIILA R, WESTERLING P et al. The effects of epidural ropivacaine and bupivacaine for cesarean section on uteroplacental and fetal circulation. *Anesthesiology* 1995; 83: 23-32.
14. EDDLESTON JM, HOLLAND JJ, GRIFFIN RP, CORBETT A, HORSMAN EL, REYNOLDS F. A double-blind comparison of 0.25% ropivacaine and 0.25% bupivacaine for extradural analgesia in labour. *Br J Anaesth* 1996; 76: 66-71.
15. WRITER WDR, STIENSTRA R, EDDLESTON JM, GATT SP, GRIFFIN R, GUTSCHE BB et al. Neonatal outcome and mode of delivery after epidural analgesia for labour with ropivacaine and bupivacaine: a prospective meta-analysis. *Br J Anaesth* 1998; 81: 713-717.
16. POLLEY LS, COLUMB MO, NAUGHTON NN, WAGNER DS, VAN DE VEN CJM. Relative analgesic potencies of ropivacaine and bupivacaine for epidural analgesia in labor. *Anesthesiology* 1999; 90: 944-950.
17. 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.
18. D'ANGELO R, JAMES RL. Is ropivacaine less potent than bupivacaine?. *Anesthesiology* 1999; 90: 941-943.
19. JOHANSSON B, GLISE H, HALLERBÄCK H, DALMAN P, KRISTOFFERSSON AS. Preoperative local infiltration with ropivacaine for postoperative pain relief after cholecystectomy. *Anesth Analg* 1994; 78: 210-214.
20. CALLESEN T, HJORT D, MOGENSEN T, SCHOUENBORG L, NIELSEN D, REVENTLID H et al. Combined field block and i.p. instillation of ropivacaine for pain management after laparoscopic sterilization. *Br J Anaesth* 1999; 82: 586-590.
21. MCCLELLAN KJ, SPENCER CM. Levobupivacaine. *Drugs* 1998; 56: 355-362.
22. BARDSLEY H, GRISTWOD 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: 245-249.
23. LYONS G, COLUMB M, WILSON RC, JOHNSON RV. Epidural pain relief in labour: potencies of levobupivacaine and racemic bupivacaine. *Br J Anaesth* 1998; 81: 899-901.
24. BADER AM, TSEN LC, CAMANN WR, NEPHEW E, DATTA S. Clinical effects and maternal and fetal plasma concentrations of 0.5% epidural levobupivacaine versus bupivacaine for cesarean delivery. *Anesthesiology* 1999; 90: 1596-1601.
25. YUN EM, MEADOWS W, SANTOS AC. New amide local anaesthetics for obstetric use. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 1998; 12: 461-471.
26. KARLSTEN R, GORDH T, KRISTENSEN JD, ASK AL, SVENSSON BA. Sameridine-intrathecal injection in the rat. Morphometric and morphologic analysis after chronic administration and effects on spinal cord blood flow. *Acta Anaesthesiol Scand* 1999; 43: 573-579.
27. OSTERLUND A, ARLANDER E, ERIKSSON LI, LINDAHL SG. The effects on resting ventilation of intravenous infusions of morphine or sameridine, a novel molecule with both local anesthetic and opioid properties. *Anesth Analg* 1999; 88: 160-165.
28. MULROY MF, GREENGRASS R, GANAPATHY S, CHAN V, HEIERSON A. Sameridine is safe and effective for spinal anesthesia: a comparative dose-ranging study with lidocaine for inguinal hernia repair. *Anesth Analg* 1999; 88: 815-821.
29. WESTMAN L, VALENTIN A, ERIKSSON E, EKBLUM A. Intrathecal administration of sameridine to patients subjected to arthroscopic knee joint surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 1998; 42: 691-697.
30. Farmacia Galénica. Le Hir A. Barcelona: Masson, 1995: 192-193.
31. DUNCAN L, WILDSMITH JAW. Liposomal local anaesthetics. *Br J Anaesth* 1995; 75: 260-261.
32. LAFONT ND, LEGROS FJ, BOOGAERTS JG. Use of liposome-associated bupivacaine in a cancer pain syndrome. *Anaesthesia* 1996; 51: 578-579.