

ARCHIVO HISTÓRICO



El presente artículo corresponde a un archivo originalmente publicado en el **Boletín de la Escuela de Medicina**, actualmente incluido en el historial de **Ars Medica Revista de ciencias médicas**. El contenido del presente artículo, no necesariamente representa la actual línea editorial. Para mayor información visitar el siguiente

vínculo: <http://www.arsmedica.cl/index.php/MED/about/submissions#authorGuidelines>

ANESTESICOS LOCALES FISILOGIA Y FARMACOLOGIA

Dr. José de la Fuente B.

Se define a un anestésico local como un fármaco capaz de inhibir la conducción nerviosa en el sistema nervioso periférico y así producir una pérdida de sensación en un área determinada. En clínica sólo se usan sustancias de acción transitoria y totalmente reversibles.

El primer anestésico local sintetizado fue la procaína (1905). Luego se introdujeron en clínica una serie de compuestos estructuralmente semejantes a ella como la Tetracaína, Cloroprocaína y Benzocaína.

En 1943 fue sintetizada la Lidocaína, dando inicio a una serie de compuestos con estructura química semejante a ella como la Mepivacaína, Prilocaina, Bupivacaína y Etidocaína.

EXCITACION NERVIOSA NORMAL

La membrana nerviosa es semipermeable y separa una solución rica en potasio, intracelular, de una rica en sodio fuera del axón. Estos gradientes iónicos originan un gradiente electroquímico y éste un potencial de reposo (Fig. Nº1).

Al aplicar un estímulo eléctrico a la membrana ésta se hace permeable al Na^+ que entra a la célula. El K^+ , a su vez sale fuera del axón. Los cambios en las concentraciones iónicas generan un potencial electroquímico que puede elevarse a + 100mv. La célula se ha depolarizado (Fig. 2 y 3). Esta depolarización se propaga a áreas adyacentes propagándose a través del axón como una onda de amplitud constante.

El potencial de reposo es restituido después de la depolarización. El Na^+ es transportado fuera del axón en forma activa (bomba de Na^+) y el K^+ , entra a la célula. Este proceso llamado repolarización es rápido.

MECANISMO DE ACCION DE LOS ANESTESICOS LOCALES

Los cambios en el potencial de membrana que ocurren al exponer una fibra nerviosa a un anestésico local se muestran en la Fig. N°4.

El potencial de reposo y el umbral de excitación no se modifican. Los anestésicos locales no impedirían la excitación nerviosa modificando el potencial de reposo o el umbral de excitación.

La alteración electrofisiológica predominante es una disminución de la velocidad de depolarización. Los anestésicos locales ejercerían su acción interfiriendo con la velocidad de ascenso del potencial de acción de tal forma que luego de una excitación nerviosa el grado de depolarización no es suficiente para alcanzar el umbral de excitación y de esta forma el potencial de acción no podría propagarse.

La depolarización está relacionada principalmente con la entrada de Na^+ al axón. Es probable que el efecto fundamental de los anestésicos locales sea a nivel de permeabilidad de la membrana nerviosa al Na^+ .

La interrelación entre la concentración de Na^+ y cocaína en el potencial de acción del nervio ciático aislado del sapo se muestra en la Fig. N°5.

Si existe una concentración de Na^+ normal en el baño de 116 mM, se requieren 3.2 mM de cocaína para disminuir en un 50% el potencial de acción máximo. Si la concentración de Na^+ en el baño es de 12 mM se necesitan sólo 0.15 mM de cocaína.

Estudios en la conductancia del Na^+ y K^+ han demostrado que 1 mM de cocaína es capaz de producir una pérdida completa de la conductancia del Na^+ (1).

La acción de los anestésicos locales comprometería:

- a. Una reducción en la permeabilidad celular al Na^+ .
- b. Disminución en la velocidad de ascenso de la fase depolarizante del potencial de acción que finalmente no lograría alcanzar el umbral de excitación.
- c. Imposibilidad del potencial de acción de propagarse.

El Ca^{++} juega un papel regulador en la permeabilidad de la membrana nerviosa al Na^+ . Es probable que la inhibición en la conductancia de Na^+ provocada por los anestésicos locales sea debida a una interacción entre el anestésico local y el Ca^{++} (2).

El efecto depresor de la lidocaína en la depolarización y en la amplitud del potencial de acción en un nervio aislado así como la disminución de la conductancia al Na^+ producida por los anestésicos locales, puede revertirse si se aumenta la concentración de Ca^{++} en el baño. A la inversa, una reducción en la concentración de Ca^{++} acentúa la acción inhibitoria de los anestésicos locales en la conductancia de Na^+ .

Aparentemente habría un antagonismo competitivo entre los anestésicos locales y el Ca^{++} por algún sitio en la membrana nerviosa que regula el movimiento del Na^+ .

La habilidad de los anestésicos locales para desplazar el Ca^{++} de la membrana ha sido sugerido por estudios que han medido la velocidad de salida del ión calcio marcado (Ca^{45}) de un nervio aislado (3). La Procaína y la Tetracaína aceleran la salida de Ca^{++} radioactivo. Aún más, la tetracaína es 10 veces más potente que la procaína en este desplazamiento del Ca^{++} , lo que guarda similitud con la mayor potencia de la tetracaína.

El Ca^+ está unido a fosfolípidos en la membrana celular. Se han realizado investigaciones para determinar el efecto de los anestésicos locales en la unión del Ca^+ a un modelo de fosfolípidos (fosfalidel -L- serina) in vitro (4). Existe una correlación bastante exacta entre la potencia de los diferentes anestésicos locales y su habilidad para inhibir la unión del Ca^+ al fosfolípido (Fig. N°6).

Basado en los datos actuales podría proponerse como mecanismo de acción de los anestésicos locales la secuencia de los siguientes eventos. (Tabla N°1).

- a. Desplazamiento del Ca^{++} desde los sitios receptores en la membrana celular y su reemplazo por la molécula de anestésico local.
- b. Reducción en la permeabilidad de la membrana celular al Na^+ .

- c. Disminución en la velocidad de depolarización del potencial de acción.
- d. Depolarización insuficiente para alcanzar el umbral de excitación.
- e. Imposibilidad del potencial de acción de propagarse.
- f. Bloqueo de la conducción.

ANATOMIA DEL NERVIIO PERIFERICO

Los nervios periféricos, son nervios mixtos que contienen tanto fibras sensitivas aferentes como fibras motoras eferentes.

Cada axón está rodeado por una envoltura de tejido conectivo conocido como endoneurio. Los grupos de axones están envueltos por un tejido conectivo, el perineurio, que a su vez están rodeados por el epineurio. (Fig. Nº7).

Para poder interferir con la conducción nerviosa es necesario una difusión de los agentes anestésicos a través de estas capas de tejido conectivo hasta llegar a la membrana del axón. En el mismo axón hay barreras que pueden influir en la difusión del anestésico local como es la presencia o no de mielina. Una fibra no miélnica está rodeada sólo por una envoltura única de célula de Schwann. Los axones miélnicos están envueltos por diversas capas de lipoproteínas.

DIAMETRO DE LAS FIBRAS NERVIOSAS Y BLOQUEO

El diámetro de un nervio periférico y del axón es un factor físico importante en la conducción, velocidad, excitabilidad y sensibilidad a los anestésicos locales.

Un axón grueso demora más en bloquearse por los anestésicos locales que uno delgado. Se requiere además más anestésico local para bloquear la conducción en un axón grueso que en uno delgado.

Las fibras nerviosas (axones) han sido clasificadas en tres grupos:

Fibras A: Son las fibras mielínicas somáticas. Tienen un diámetro de 2 a 20 u. y una velocidad de conducción entre 5 y 100 m/seg. Estas fibras A han sido subdivididas en:

- α Tienen relación con la función motora y propioceptiva, su diámetro varía entre 12-20 u.
- β Relacionadas con la transmisión del tacto y presión. Diámetro entre 8 y 13 u.
- γ Relacionadas con el tono muscular. Diámetro entre 4 - 8 u.
- δ Transmiten sensación de dolor y temperatura. Diámetro entre 2 y 4 u.

Fibras B: Son fibras mielínicas preganglionares autonómicas. Su diámetro es de 3u y su velocidad de conducción de 3 a 15 m/seg. Entre otras estructuras, intervienen la musculatura lisa vascular y son de gran importancia clínica en la anestesia espinal y peridural.

Fibras C: Son fibras somáticas no mielínicas que transmiten sensación de dolor y temperatura. Su diámetro es de 2u y su velocidad de conducción es de 0.5 a 2 m/seg.

CONCENTRACION MINIMA ANESTESICA

La concentración mínima anestésica (Cm) se define como la concentración más baja de un anestésico local capaz de bloquear la conducción nerviosa dentro de un tiempo determinado. El concepto es importante en el sentido de que sólo una concentración de anestésico mayor que la Cm, producirá un bloqueo exitoso.

La Cm es más alta mientras mayor sea el diámetro de la fibra nerviosa. Las fibras B tienen la Cm más baja. La Cm de las Fibras A α es la mayor, de allí que bloquear función motora y propioceptiva requiera más anestésico que el bloqueo de una fibra que transmita sensación de dolor y temperatura (A δ).

Al efectuar una anestesia espinal se bloquean primero las fibras B y al final las fibras A α . Debido a eso la hipotensión arterial, si la hay, y el calor en las piernas son los primeros signos, y la parálisis de las piernas el último. El bloqueo propioceptivo muchas veces es insatisfactorio debido a que las fibras que lo transmiten son las de mayor diámetro.

La Cm de una fibra nerviosa de un determinado diámetro es la misma, ya sea a nivel de un nervio periférico o en una raíz espinal. El anestésico local, sin embargo, está sujeto a numerosas influencias que reducen su concentración: dilución por el fluido intersticial y el de las distintas barreras, absorción, destrucción metabólica, son sólo algunos ejemplos.

Por ejemplo, se requiere menos anestésico local para un bloqueo subaracnoideo que para un bloqueo peridural, no porque la Cm cambie cuando el axón sale del canal vertebral sino porque las raíces espinales están más libres y con facilidad se ponen en contacto con el anestésico local.

BLOQUEO DIFERENCIAL

Una vez inyectado el anestésico local éste, de un modo u otro, se pone en contacto con una raíz nerviosa o un nervio periférico. El anestésico debe atravesar el epineurio y difundir desde la periferia al centro del nervio. La concentración del anestésico va disminuyendo a medida que el anestésico difunde hacia el centro y va tomando contacto con los axones. Los axones ubicados en el centro están expuestos a una menor concentración que los ubicados en la periferia. Esto da lugar a que en un determinado nivel pudieran sólo bloquearse axones delgados y no los gruesos, existiendo así un bloqueo de fibras que llevan la sensación de dolor (A δ) con ausencia de bloqueo en las fibras motoras (A α). Este fenómeno es el llamado bloqueo diferencial. Concepto que adquiere toda su importancia en la anestesia peridural. Para

producir un bloqueo motor debe inyectarse una cantidad de anestésico suficiente para que aún los axones del centro de un nervio estén expuestos a una concentración del anestésico mayor que su Cm. (Fig. Nº8).

Este concepto nos explica por qué el bloqueo simpático siempre alcanza mayor altura que el sensitivo y éste que el motor y por qué el bloqueo motor es el primero en desaparecer y el simpático el último.

FARMACOLOGIA DE LOS ANESTESICOS LOCALES

Las acciones farmacológicas de los anestésicos locales están influenciadas fundamentalmente por su estructura química, solubilidad lipídica, grado de unión a proteínas y de ionización.

ESTRUCTURA QUIMICA

Los agentes anestésicos útiles en clínica son amino ésteres (Procaína, Tetracaína, Cloroprocaína) que poseen una unión tipo éster entre el anillo bencénico y la cadena intermedia, o amino-amidas, que poseen una unión tipo amida entre el anillo bencénico y la cadena intermediaria (Lidocaína, Mepivacaína, Prilocaina, Bupivacaína, Etidocaína). (Fig. Nº9).

La diferencia biológica fundamental entre estos dos tipos de agentes anestésicos está en sus potenciales alérgicos y en su metabolismo.

Los anestésicos, de tipo éster se hidrolizan en el plasma por la enzima pseudocolinoesterasa; los amino-amidas se degradan fundamentalmente en el hígado por enzimas microsómicas. El ácido para amino benzoico, que es el responsable de reacciones alérgicas ocasionales, es uno de los principales metabolitos de los compuestos de tipo éster. Los compuestos de tipo amida raramente producen reacción alérgica. Entre ambos tipos de compuestos no hay sensibilidad cruzada.

SOLUBILIDAD LIPIDICA

La solubilidad lipídica (coeficiente de partición) de un anestésico local tiene relación con la capacidad de éste para atravesar membranas y placenta. Cambios, ya sea en la porción aromática o amínica de un anestésico local alteran su coeficiente lípido-agua. Este, a su vez afecta la potencia del anestésico. Por ejemplo, en la serie de los ésteres, la adición de un grupo butírico en la porción aromática de la Procaína resulta en un compuesto (Tetracaína) que es considerablemente más soluble en lípidos e intrínsecamente más potente. En la serie de las amidas la adición de un grupo butírico en la parte amínica de la Mepivacaína da lugar a la formación de la Bupivacaína, que es 35 veces más soluble en lípidos y 4 veces más potente. (Fig. Nº9).

UNION PROTEICA

El grado de unión proteica de un anestésico local es crítico, ya que la difusión a través de las membranas y placenta es proporcional a la concentración de anestésico libre (no unido a proteínas) y no a la concentración total.

Adiciones de radicales químicos al grupo aromático o amínico, aumentan la capacidad de unión proteica de los anestésicos locales. La Bupivacaína tiene un grado de unión proteica sobre 90% lo que hace su uso muy favorable en obstetricia. (Fig. Nº9). Este alto grado de unión proteica es responsable en gran parte que las concentraciones maternas y de vena umbilical de la Bupivacaína tengan una relación de 4:1.

GRADO DE IONIZACION

Los anestésicos locales son electrolitos débiles capaces de ionizarse en una solución acuosa. Las membranas y la placenta son permeables a agentes solubles en lípidos, libres y no ionizados; resisten la penetración de sustancias solubles en agua e ionizadas.

El grado de ionización de un anestésico local es función de su constante de disociación (Ka) y del pH de la solución que lo rodea.

La mayor parte de los anestésicos locales usados en clínica están disponibles en forma de sales. En solución, estos anestésicos existen en la forma de moléculas no iónicas (B) y catiónicas (BH⁺).

La relación entre estos factores sigue la ecuación de Henderson-Haselbach:

$$\text{pH} = \text{pKa} + \log \frac{(\text{B})}{(\text{BH}^+)}$$

La proporción relativa entre B y BH⁺ de un agente específico variará como función del pH pues pKa es una constante.

Si el pH baja habrá más catión (BH⁺) presente que base libre (B) e inversamente, si el pH sube, habrá más anestésico local en forma de base (B).

Por ejemplo un 65% de la Lidocaína que tiene un pKa de 7.74 existe en forma catiónica y 35% en forma de base libre a pH 7.4. En contraste, la Tetracaína que tiene un pKa de 8.6 a pH 7.4 estará en un 95% en forma catiónica.

La solución anestésica alcalina tiene proporcionalmente mayor cantidad de base (B) y es más activa en suprimir la actividad eléctrica de preparaciones de nervio que tenga el epineurio intacto. Los nervios sin epineurio se bloquean con más facilidad al contacto con soluciones ácidas de anestésicos locales en las cuales hay una mayor proporción de (BH⁺).

La base libre parece ser responsable de la difusión a través del epineurio y la forma catiónica de producir el bloqueo nervioso (Fig. N^o10).

CLASIFICACION DE LOS ANESTESICOS LOCALES

PRESENTACION

Los anestésicos locales actualmente en uso pueden ser clasificados de acuerdo a su potencia y duración de su acción. (Tabla Nº2).

La Procaína (Novocaína) y la Cloroprocaína (Nesacaína) son agentes de corta duración y baja potencia. La Lidocaína (Xylocaína, Dimecaína), la Mepivacaína (Carbocaína y la Prilocaina (Citanest) son de potencia y tiempo de acción intermedio. Finalmente la Tetracaína (Pontocaína) Bupivacaína (Marcaína) y la Etidocaína (Duranest) son de potencia alta y tiempo de acción largo.

La potencia relativa de una droga da una idea de la cantidad de droga que debe usarse. Por ejemplo, la potencia relativa de la Dimecaína en comparación a la Procaína es de 2 a 1 y de la Bupivacaína a la Procaína de 8 a 1. Esto nos indica que una concentración de Bupivacaína de 0,5% es equivalente a una concentración de Lidocaína de 2% (1:4).

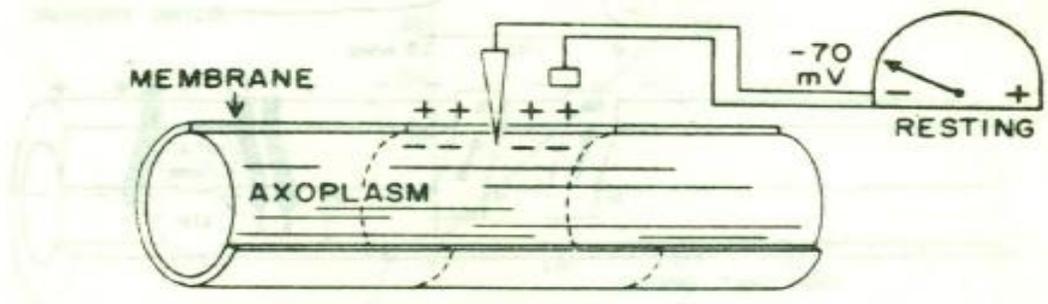


Fig. N° 1 Un microelectrodo que atraviese la membrana axonal muestra un potencial de reposo de -70mV.

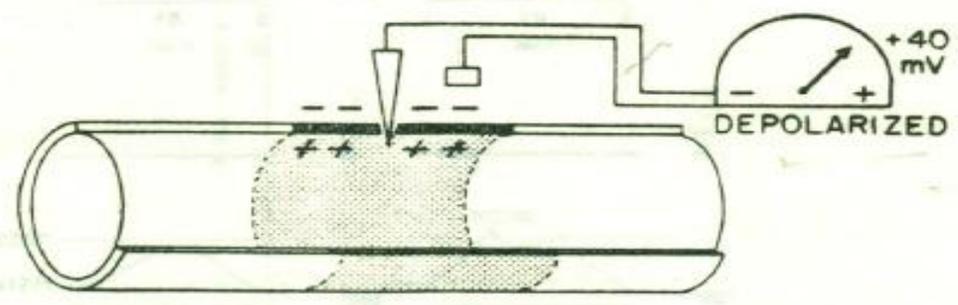


Fig. N° 2 Al estimular el axon, el potencial de membrana cambia de polaridad bruscamente.

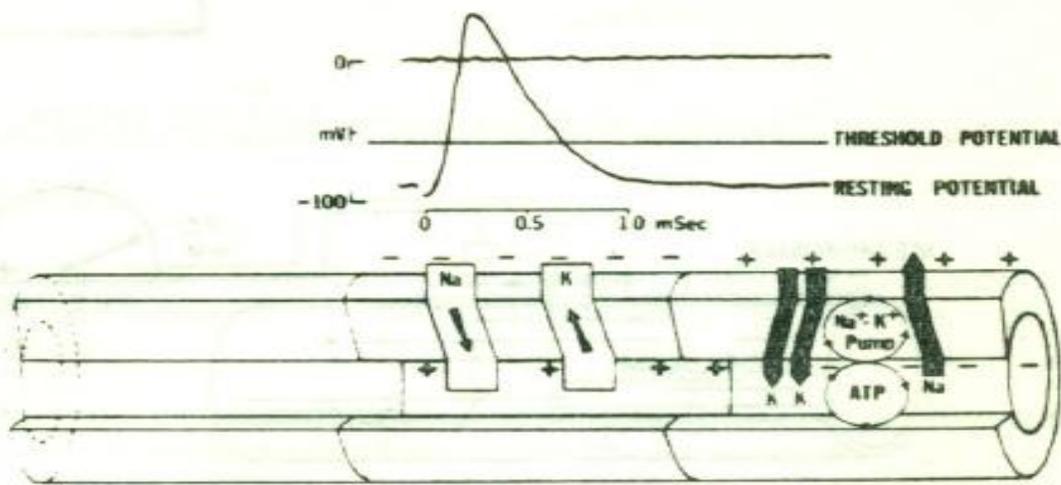


Fig. N° 3 Relación entre el potencial de acción y el flujo de iones a través de la membrana nerviosa.

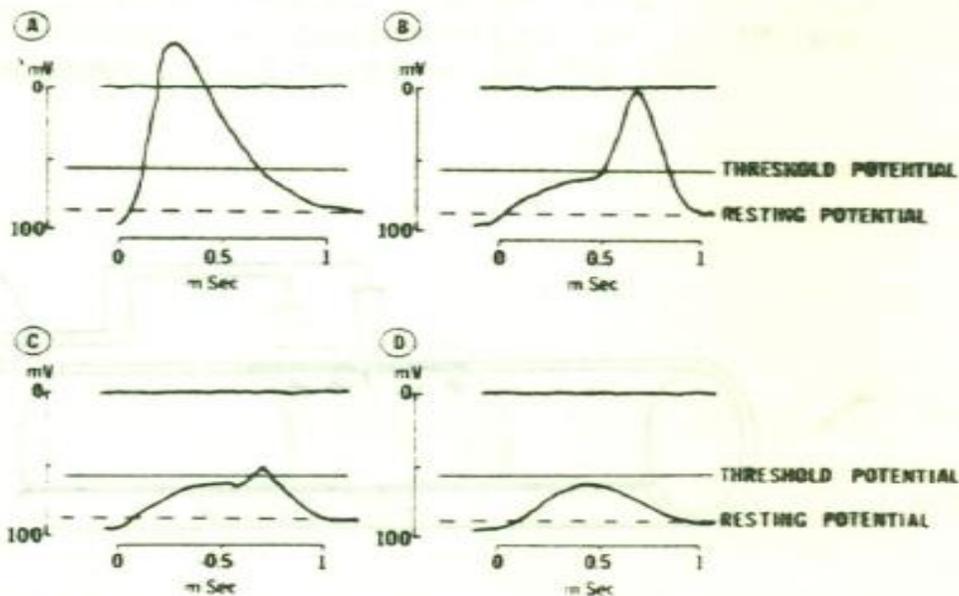


Fig. N° 4 Efecto de 0.2 mM de Lidocaína en el potencial de acción. A es un control; B, C, D presentan lo que sucede con el potencial de acción luego de la exposición a Lidocaína.

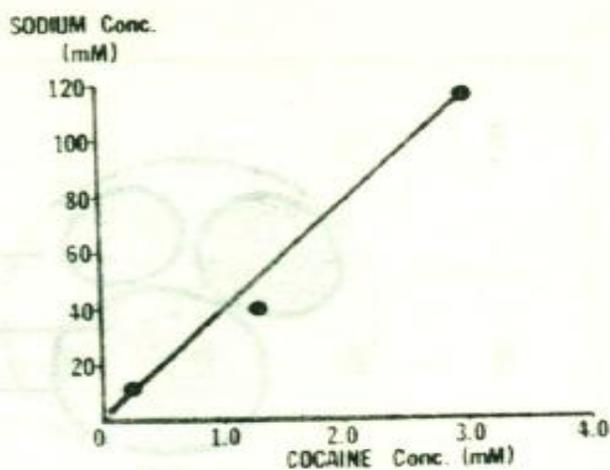


Fig. N° 5 Relación entre la concentración de sodio y cocaína requerida para provocar un descenso de 50% en el potencial de acción de la membrana nerviosa.

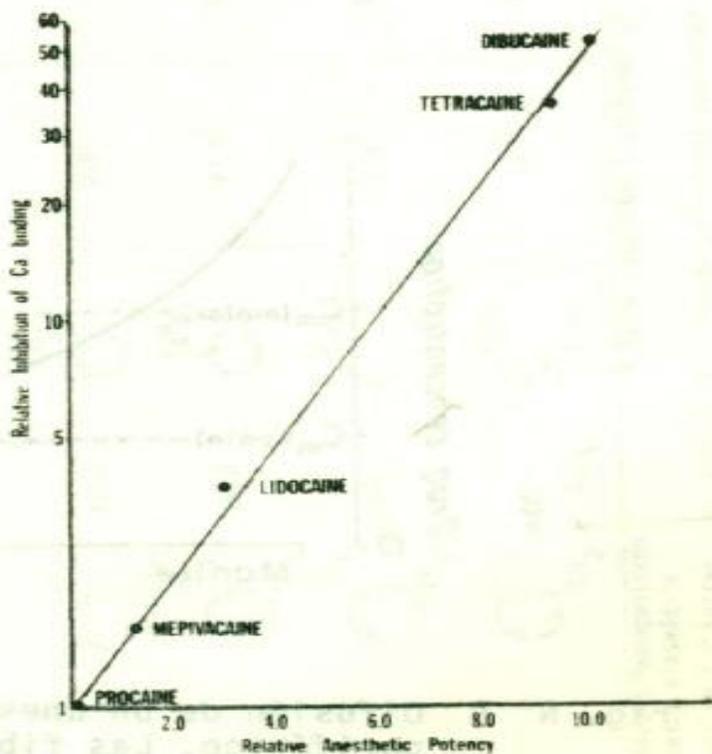


Fig. N° 6 Relación entre la inhibición de la unión Ca^{++} y la potencia del anestésico.

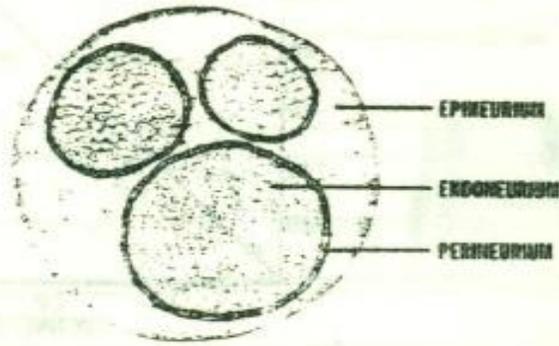


Fig. N° 7 Corte a través de un nervio periférico.

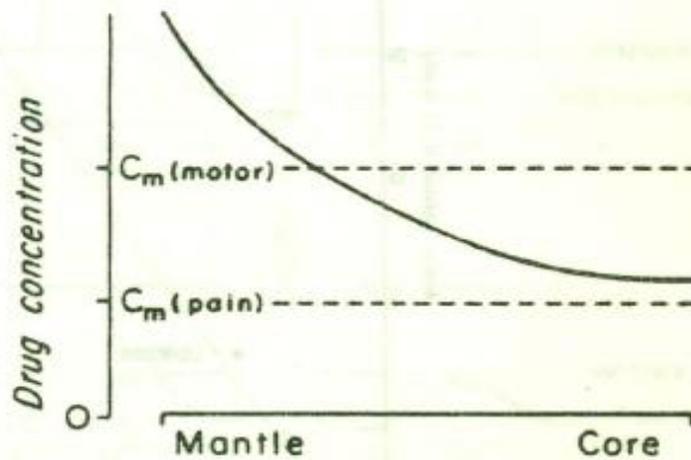


Fig. N° 8 Difusión de un anestésico local en un nervio periférico. Las fibras de la periferia se exponen primero y a la más alta concentración del anestésico. A medida que la difusión progresa hacia el centro la concentración va cayendo. Las fibras del centro están expuestas a una concentración anestésica que podría ser insuficiente para bloquear las fibras motoras.

AGENTE	ESTRUCTURA QUIMICA			PROPIEDADES FISICO-QUIMICAS			PROPIEDADES BIOLÓGICAS	
	Aromático Lipofílico	Cadena Interme- diaria.	Anina Hidrofi- lico.	Coefficiente de partición	Unión proteica	Concentración* anestésica equi- efectiva.	Duración* anestésica aproximada(min)	Lugar de meta- bolización.
<u>A. Esteres</u> PROCAINA			$\text{N}-\text{C}_2\text{H}_5$ CH_3	0.6 ¹	5.8 ³	2	50	Plasma
TETRACAINA			$\text{N}-\text{CH}_3$ CH_3	80 ¹	75.6 ³	0.25	175	Plasma
<u>B. Amidas</u> MEPIVACAINA			$\text{N}-\text{CH}_3$ C_4H_9	0.8 ²	77.5 ⁴	1	100	Liver
BUPIVACAINA			$\text{N}-\text{C}_2\text{H}_5$ C_2H_5	27.5 ²	95.6 ⁴	0.25	175	Liver
LIDOCAINA			$\text{N}-\text{C}_2\text{H}_5$ C_2H_5	2.9 ²	64.3 ⁴	1	100	Liver
ETIDOCAINA			$\text{N}-\text{C}_2\text{H}_5$ C_3H_7	141 ²	94 ⁴	0.25	200	Liver

* Datos obtenidos bloqueando el nervio sciatico de rata.

- 3 Unión en nervio homogenizado
- 4 Unión proteica plasmática.
- 1 Oleilalcohol/pH 7.2 buffer
- 2 n-heptane/pH 7.4 buffer

FIG. N° 9 Relación estructura-actividad de los anestésicos locales⁵.

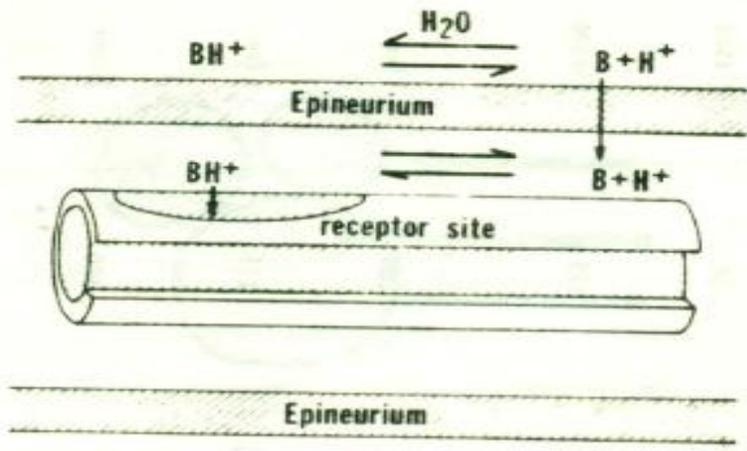


Fig. N° 10 Rol de las formas cationicas (BH^+) y bases (B) en el bloqueo de la conduccion nerviosa. La base difunde a través del epineurio pero es la forma cationica la que se combina con el sitio receptor.

TABLA N° 1

Secuencia de eventos en el bloqueo de la conducción nerviosa producido por los anestésicos locales.

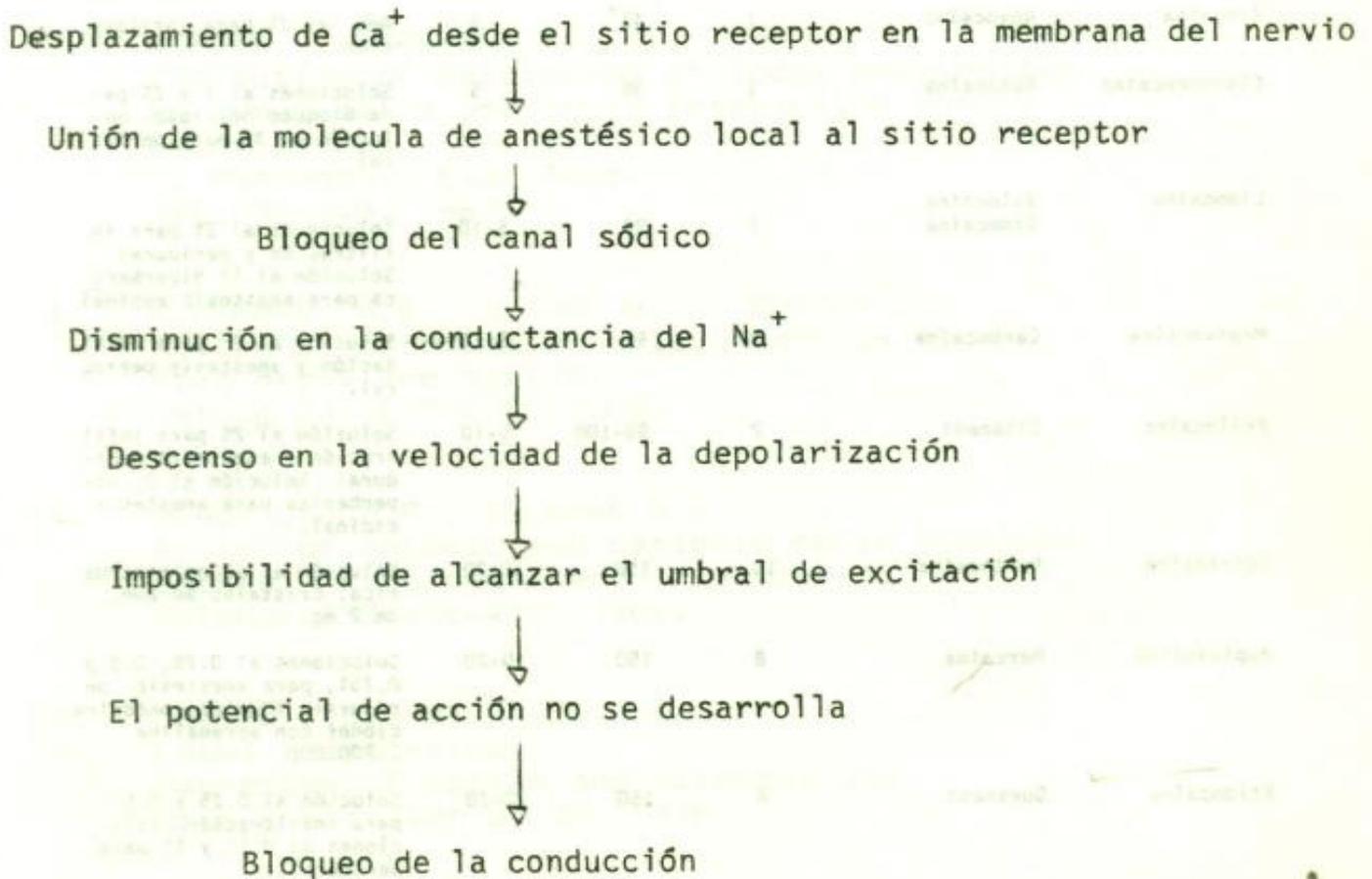


TABLA N° 2

AGENTE	NOMBRE COMERCIAL	POTENCIA (EN VIVO)	DURACION (MINUT.)	LATENCIA (MINUT.)	PRESENTACION
Procaína	Novocaína	1	45*	5	Amp. al 2% para infiltración.
Cloroprocaína	Nesacaína	1	30	5	Soluciones al 1 y 2% para bloqueo nervioso. Solución al 3% para peridural.
Lidocaína	Xylocaína Dimecaína	2	90	5-10	Soluciones al 2% para infiltración y peridural. Solución al 5% hiperbárica para anestesia espinal.
Mepivacaína	Carbocaína	2	90	5-10	Solución al 2% para infiltración y anestesia peridural.
Prilocaína	Citanest	2	90-100	5-10	Solución al 2% para infiltración y anestesia peridural. Solución al 5% hiperbárica para anestesia espinal.
Tetracaína	Pontocaína	10	150	10-20	Solución al 1% no hiperbárica. Cristales en amp. de 2 mg.
Bupivacaína	Marcaína	8	150	10-20	Soluciones al 0.25, 0.5 y 0.75%, para anestesia peridural. Iguales concentraciones con adrenalina 1:200.000.
Etidocaína	Duranest	6	150	10-20	Solución al 0.25 y 0.5% para infiltración. Soluciones al 0.5% y 1% para peridural.

BIBLIOGRAFIA

1. CONDOURIS, G.A.
A study on the mechanism of action of cocaine
on amphibian peripheral nerve.
J. Pharmacol. Exp. Ther.
131:243-249, 1961.
2. ACEVES, J. MACHNE X.
The action of calcium an of local anesthetics
on nerve cells and their interaction during
excitation.
J. Pharmacol. Exp. Ther.
140:138-148, 1963.
3. KUPERMAN, A.S., ALTURA B.T., CHEZAR J.A.
Action of procaine on calcium efflux from
frog nerve and muscle.
Nature 217:673-675, 1968.
4. BLAUSTEIN M.P., GOLDMAN D.E.
Action of anionic and cationic nerve blocking
agents. Experiment and interpretation
Science 153:429-432, 1966.
5. COVINO B.G., VASSALLO H.G.
Local Anesthetics.
Mechanism of action and clinical use.
Grun & Stratton p. 30, 1976.

