

## 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>

## ACCION SOBRE OTROS TERRITORIOS Y TOXICIDAD DE LOS ANESTESICOS LOCALES

Dr. Jorge Dagnino S.

El uso de cualquier anestésico local lleva inherente el riesgo de una reacción tóxica o alérgica. Si bien su frecuencia es baja (0.2% de probables reacciones tóxicas en más de 60.000 anestésias epidurales), está presente el riesgo de muerte. El problema se agrava si pensamos que muchas anestésias locales y no pocas regionales se efectúan en lugares que no cuentan con mínimas facilidades para una resuscitación efectiva. En anestesia obstétrica debemos considerar además la eventual toxicidad sobre el feto y el recién nacido.

Los anestésicos locales pueden ejercer su acción sobre cualquier membrana excitable dependiendo su efecto directamente de la concentración alcanzada en el sitio específico, es decir del nivel tisular. Este será función de la concentración sanguínea y sus variaciones en el tiempo, el coeficiente de partición tejido/sangre, del flujo arterial y del estado de los receptores, influyendo también la concentración de iones, el pH y  $pCO_2$ .

En cuanto a causas, habitualmente son o una inyección intravascular inadvertida o la administración de una dosis extravascular excesiva lo que generalmente implica un error de técnica y/o un desconocimiento de la farmacología y farmacocinética de la droga utilizada.

Como veremos los territorios afectados son dos fundamentalmente: SNC y cardiovascular.

### SNC

Clinicamente los primeros síntomas de acción tóxica sobre el SNC son subjetivos: adormecimiento de la lengua y región peribucal aunque ello no reflejaría más que una acción local

por acumulación del anestésico en un área ricamente irrigada. Luego aparecen mareos, alteraciones visuales y auditivas (habitualmente tinnitus y dificultad para enfocar). Posteriormente letargo y desorientación y al seguir aumentando la concentración se manifiestan síntomas precursores del ataque convulsivo: disartria y temblor muscular. En una última etapa, tras las convulsiones, hay depresión y luego paro respiratorio. Junto con estas alteraciones clínicas se han descrito cambios en el EEG que han sido reproducibles para la lidocaína pero no para otros anestésicos locales.

El cuadro de excitación inicial seguida de una fase de depresión se explicaría por un bloqueo, en primer término, de vías y/o neuronas inhibitorias corticales y sólo al aumentar la concentración, del componente facilitador.

La toxicidad luego de una inyección endovenosa tiene relación directa con la velocidad de administración. Igualmente, es función directa de la potencia intrínseca del anestésico local: la procaína, el menos potente, es también el menos tóxico; en el otro extremo las drogas de mayor potencia, etidocaína, bupivacaína y tetracaína son también las de mayor toxicidad.

Cuando la inyección es extravascular el potencial tóxico se correlaciona además con las características farmacocinéticas de la droga y técnica en cuestión. Así drogas con semejante potencial tóxico intravenoso difieren fundamentalmente cuando son utilizadas por otras vías: usadas endovenosas, la prilocaína y lidocaína se comportan en forma semejante pero por vía subcutánea la prilocaína sólo tiene un 60% de la toxicidad de la lidocaína. Similarmente, la bupivacaína y etidocaína, iguales al ser usadas por vía endovenosa, por vía subcutánea la primera sólo tiene la mitad de toxicidad que la segunda.

Es difícil señalar un nivel tóxico agudo por la existencia de varios factores que influyen en forma decisiva y que son fundamentalmente tres: pH,  $pCO_2$  y el uso concomitante de otras drogas. Además podemos agregar la dificultad en comparar los datos experimentales expresados y medidos en distintas formas y, por último, la ausencia de correlación entre síntomas y niveles sanguíneos, especialmente venosos pensándose que, en este sentido, los arteriales ofrecerían mejor correlación. El punto es especialmente significativo en ca

sos de inyección endovenosa rápida por la existencia de grandes diferencias arteriovenosas (Fig. Nº1).

Una forma de abordar el problema es hablar de  $ED_{50}$  (aquella dosis que produce convulsiones en el 50% de los animales luego de una inyección e.v. rápida). En la Tabla Nº1 podemos ver resumidas las cifras de distintos investigadores. En ella son evidentes las diferencias en las cifras obtenidas entre animales y humanos y también aquellas de distintos autores.

La relación entre el pH,  $pCO_2$  y el umbral convulsivo ha sido bien estudiada. Existe claramente una relación inversa entre el umbral convulsivo, la  $pCO_2$  y la concentración de  $(H^+)$  para todos los anestésicos locales como podemos ver en la Figura Nº2, donde además se muestra la relación que existe entre toxicidad y potencia anestésica. Los efectos del pH y  $CO_2$  son aditivos: la suma de hipercapnia y acidosis metabólica disminuye más el umbral convulsivo que cuando la retención de  $CO_2$  se asocia a un pH normal o una alcalosis metabólica. A primera vista estos efectos aparecen como paradójicos: al disminuir el pH sanguíneo aumenta la forma catiónica no difusible del anestésico local. Para explicar el efecto se han postulado distintos mecanismos que no son excluyentes: la hipercapnia y acidosis producen un aumento del flujo cerebral con mayor "oferta" de droga, o bien una disminución del pH intracelular con aumento de la forma catiónica activa intraneuronal. Además existe la posibilidad de un cambio en la distribución lipídica relativa que aumentaría en alcalosis y disminuiría en acidosis.

El uso concomitante de drogas ha recibido especial atención sobretodo por la posibilidad preventiva. Aumentan el umbral convulsivo aquellas drogas depresoras del SNC: barbitúricos, diazepam y algunos anestésicos inhalatorios. Para algunos autores la utilidad del tiopental comparada con la del diazepam en prevenir la crisis convulsiva sería menor.

En la Tabla Nº2 podemos ver correlacionadas dosis epidurales de distintos anestésicos con las concentraciones máximas alcanzadas y la relación de éstas con las concentraciones tóxicas aproximadas para producir efectos moderados a nivel de SNC, es decir la toxicidad relativa. Aparece claro también el efecto de la adrenalina, especialmente en el caso de la lidocaína disminuyendo su toxicidad relativa en un 20%.

## CARDIOVASCULAR

El tema ha recibido considerable atención, en especial la acción de la lidocaína.

Los efectos pueden separarse en aquellos ejercidos sobre el corazón y aquellos sobre vasos periféricos. Pueden ser directos o indirectos a través de la modificación del tono autotónico.

En la Tabla N°3 vemos resumidas las alteraciones cardiovasculares observadas con la lidocaína en concentraciones sanguíneas crecientes. Si bien nos referiremos fundamentalmente a la acción de la lidocaína los otros anestésicos locales producen efectos farmacológicos y tóxicos semejantes. De hecho, en animales, la mepivacaína, prilocaína y bupivacaína han demostrado también actividad antiarrítmica.

En concentraciones no tóxicas pero sí antiarrítmicas (2-5  $\mu$ g/ml) los efectos son evidenciables sólo a nivel electrofisiológico sin cambios hemodinámicos o electrocardiográficos demostrables. La acción fundamental es de inhibición de la automaticidad especialmente en focos ectópicos. Existe correlación entre los cambios electrofisiológicos y la modificación de los flujos iónicos responsables de las distintas fases de la depolarización: la fase IV o de depolarización lenta es función de una disminución gradual en la permeabilidad de la membrana al potasio y en el músculo ventricular la lidocaína produce un aumento de la salida de potasio en esta fase, aumento que no ha sido demostrado en músculo auricular lo que, por otro lado, se correlaciona con la actividad antiarrítmica de la droga.

Al aumentar la concentración llegando a niveles tóxicos (5-10  $\mu$ g/ml) los efectos electrofisiológicos se acentúan o cambian: se prolonga aún más la fase IV de depolarización, empieza a disminuir progresivamente la amplitud del potencial de acción y la velocidad de conducción. Se reduce también la velocidad máxima de depolarización ( $V_{máx.}$ ): ésta es función del cambio brusco de la conductancia al sodio de manera que aquí el efecto del anestésico local es a través de la inhibición de la permeabilidad al sodio, como se vio en el capítulo de mecanismo de acción.

Estos eventos empiezan a tener traducción clínica progresiva a medida que aumenta la concentración: en el ECG hay prolongación del PR y QT y eventualmente también del QRS, apareciendo bradicardia sinusal. Hemodinámicamente hay disminución de la contractilidad, aumento del volumen de fin de diástole, disminución de la presión intraventricular y del débito cardíaco. Ello, unido a vasodilatación periférica, se traduce en una caída progresiva de la presión arterial.

A concentraciones mayores los efectos electrofisiológicos y hemodinámicos se acentúan llegando al colapso circulatorio, bloqueo A-V y eventualmente asistolía. Tal como sucede en nervio periférico, el potencial de reposo no se afecta incluso con concentraciones de lidocaína que llegan a 50  $\mu\text{g/ml}$ . Vale la pena agregar que el efecto inótrupo negativo es función directa de la potencia intrínseca del anestésico local y que los efectos de estas drogas sobre el sistema cardiovascular se ven afectados en igual forma que en el SNC por la disminución del pH.

### VASOS PERIFERICOS

Los efectos sobre vasos periféricos son semejantes para todos los anestésicos locales excepto la prilocaína. Tanto "in vitro" como "in vivo" aparece una respuesta bifásica: a concentraciones bajas hay aumento de la actividad miogénica vascular con una elevación del tono basal lo que se traduce en vasoconstricción; para la lidocaína "in vivo" el aumento del tono se ha visto especialmente en vasos de capacitancia pero menos consistentemente en los de resistencia. Cuando la concentración aumenta, hay disminución de la actividad miogénica con vasodilatación. Algunas publicaciones recientes arrojan dudas al demostrar vasoconstricción en arterias uterinas "in vitro", especialmente aquellas obtenidas de útero grávido. No aparece claro su significado por las condiciones experimentales y las concentraciones de anestésico necesarias para provocar tal respuesta (50  $\mu\text{g/ml}$  de lidocaína y 100  $\mu\text{g/ml}$  de mepivacaína).

La acción bifásica se explicaría por la competencia calcio-anestésico en la célula muscular. Inicialmente se produciría un desplazamiento del calcio de sus sitios de unión au

mentando su concentración en el citoplasma y por lo tanto también la contractilidad; los niveles de calcio disminuirían progresivamente con su salida al extracelular.

El feto probablemente se comporta en forma semejante en lo que a toxicidad se refiere si bien hay evidencia que sería más sensible al efecto depresor de los anestésicos locales. Tanto a nivel de SNC como cardiovascular el umbral tóxico disminuye a medida que aumenta la edad gestacional.

### OTROS EFECTOS

Se han descrito una diversidad de efectos tales como bloqueo ganglionar y neuromuscular, actividad anticolinérgica, anti histamínica y antibacteriana. Generalmente no tienen trascendencia clínica, pero sí pueden cobrarla al existir suma ción de efectos por el uso concomitante de otras drogas.

Vale la pena analizar con alguna extensión los efectos sobre el útero. En ausencia de hipotensión los anestésicos locales no tienen efecto discernible sobre el flujo de arterias uterinas excepto en concentraciones tóxicas como ya mencionamos. Sobre el músculo uterino concentraciones bajas tienen escasa actividad; sin embargo, niveles tóxicos producen un aumento del tono proporcional a la tasa sanguínea. "In vitro" el aumento del tono se acompaña con una disminución de la intensidad y frecuencia de las contracciones, efectos que son antagonizados por el calcio.

### ALERGIA

Si las reacciones tóxicas guardan relación directa con la dosis administrada las reacciones alérgicas pueden producirse luego de la inyección de una mínima cantidad de la droga. Afortunadamente estas reacciones son extremadamente raras presentándose casi exclusivamente con los derivados ésteres. Una reacción alérgica implica formación de anticuerpos sin que hasta la fecha se haya logrado demostrar la presencia de éstos para los derivados de tipo amida.

La alergia a los derivados ésteres se debe probablemente al ácido para-aminobenzoico; para las amidas se ha involucrado al metilparabeno, preservativo, como responsable de algunos casos comunicados.

Hay consenso que la mayoría de las reacciones catalogadas como alérgicas no son tales sino que corresponden a toxicidad por inyección intravascular inadvertida o bien son provocadas por el vasoconstrictor de la mezcla anestésica. En caso de sospecha puede ser de utilidad practicar una prueba cutánea y conjuntival. A pesar de los falsos positivos (que llegan al 60% en los derivados ésteres pero ninguno en los amidas) su negatividad autorizaría el uso de anestésicos locales cuando otras alternativas no son aconsejables.

#### MANEJO DE LAS REACCIONES TOXICAS

El cuadro de toxicidad es habitualmente derivado de las manifestaciones a nivel de SNC y sólo en una segunda fase, al seguir aumentando la concentración sanguínea, aparecerán las cardiovasculares. Sin embargo, un aumento muy rápido de los niveles sanguíneos o el uso concomitante de drogas depresoras del SNC puede manifestarse inicialmente como paro respiratorio y colapso cardiovascular.

La primera aproximación debiera ser la prevención de un accidente de esta naturaleza: adecuada elección de la droga y técnica por sus características farmacocinéticas y farmacológicas y la evaluación cuidadosa del estado del paciente. Poner extremo cuidado en evitar una inyección intravascular. Al respecto recordamos la ingurgitación de los plexos peridurales en la embarazada con lo cual el riesgo de la introducción endovenosa del catéter aumenta (llegando al 1% para Bromage). Como no siempre se obtiene reflujo evidente de sangre por el catéter se ha propuesto utilizar de rutina una dosis pequeña de anestésico con epinefrina (1:200.000) de manera que una rápida respuesta cardiovascular indique la presencia del catéter en el interior de una vena. Además la inyección debiera hacerse lentamente (dos minutos) para evitar un "efecto bolo" en caso de hacerse endovenosa.

Otro factor importante es el diagnóstico precoz. El hecho de tener siempre presente esta posibilidad nos evitaría cali

ficar una reacción tóxica inicial como "neurótica".

La mayoría de las reacciones son leves y autolimitadas por la rápida caída de los niveles sanguíneos. Basta entonces con mantener la vía aérea permeable, aportar oxígeno y pedirle a la paciente hiperventilar. Apareciendo el ataque convulsivo es necesario yugularlo utilizando para ello diazepam o tiopental. Algunos propician usar pequeños incrementos (2,5-5 y 50-100 mg. e.v. respectivamente). Eventualmente será necesario recurrir a succinilcolina para un adecuado control ventilatorio, recordando que la droga no suprime la actividad eléctrica convulsiva.

La aparición de depresión respiratoria, no mediada por drogas administradas, es signo de niveles muy altos. Es entonces posible un segundo episodio convulsivo al ir disminuyendo la concentración.

Cuando hay depresión cardiovascular debe recurrirse rápidamente a la administración de volumen, inótrupos y vasopresores. La efedrina o desoxiefedrina (oxidrene), por su acción mixta, es una excelente elección.

Si bien algunos autores han propiciado, en caso de una reacción tóxica, proceder a la extracción inmediata del feto creemos que puede ser deletéreo. Niveles tóxicos en la madre significan también concentración elevada en el feto; así, una resuscitación materna efectiva nos permitirá esperar la evolución de la curva sanguínea y esperar un mejor momento para la extracción del feto.

ACCION SOBRE OTROS TERRITORIOS Y TOXICIDAD DE LOS ANESTESICOS LOCALES

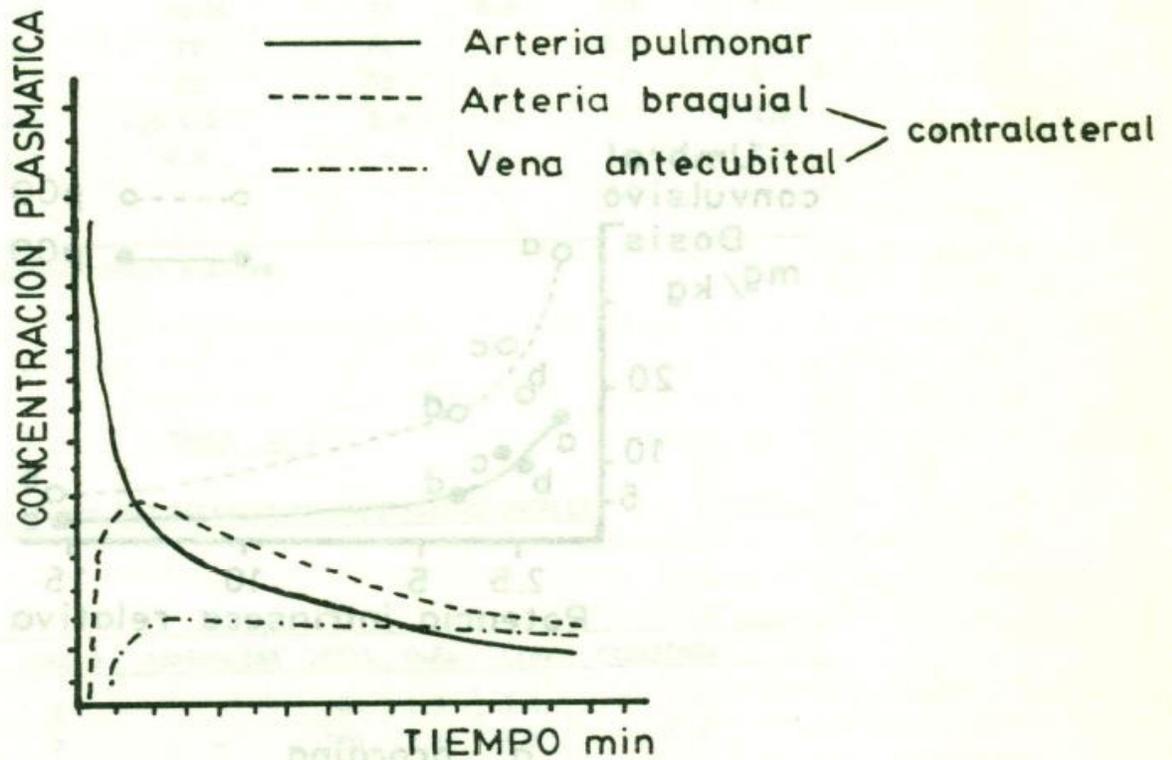
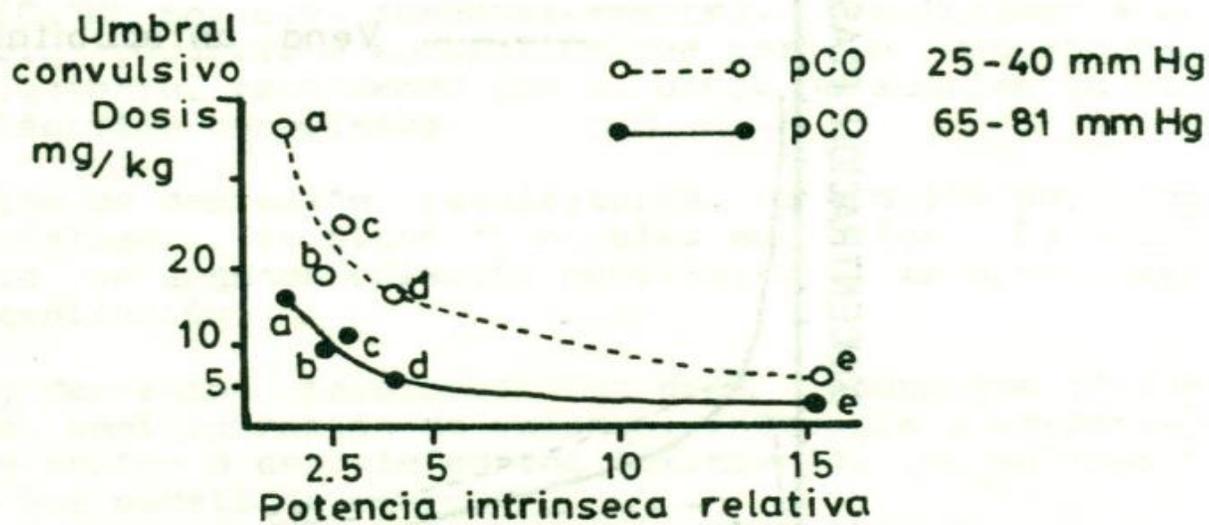


Fig. Nº 1 Concentraciones plasmáticas obtenidas de la inyección intravenosa de un anestésico local.

Modificada de Finck<sup>10</sup>.



- a procaina
- b mepivacaina
- c prilocaina
- d lidocaina
- e bupivacaina

Fig. Nº 2 Relación inversa entre potencia anestésica, PaCO<sub>2</sub> y umbral convulsivo

TABLA N° 1

UMBRAL TOXICO EN SNC PARA VARIOS ANESTESICOS LOCALES

	UMBRAL CONVULSIVO			UMBRAL SINTOMAS		
	MONO		GATO	HOMBRE		
	DOSIS (mg/Kg)	SANGRE ARTERIAL (ugr/ml)	DOSIS (mg/Kg)	DOSIS (mgr/Kg)*		
PROCAINA	-	-	50	18-55	19,2	-
CLOROPROCAINA	-	-	-	-	22,8	-
LIDOCAINA	14-22	18-26	22	6-9	6,4	4
MEPIVACAINA	18	22	21	-	9,8	-
PRILOCAINA	18	20	35	-	-	6
BUPIVACAINA	4,3	4,5-5,5	5,8	-	-	1,6
ETIDOCAINA	5,4	4,3	-	-	-	3,4
TETRACAINA	-	-	-	-	2,5	-

\* Cifras obtenidas por distintos autores.  
Tomado de Covino<sup>6</sup>

TABLA N° 2

PERIDURAL: TOXICIDAD RELATIVA DE ANESTESICOS LOCALES

	CONC. %	ADRENALINA	DOSIS	Cmáx.	Ctóx.	Ctóx/Cmáx.
LIDOCAINA	2	-	400	2,9	5-6	1,9
	2	+	500	2,4	5-6	2,3
MEPIVACAINA	2	-	400	3,5	5-6	1,6
	2	+	500	3,4	5-6	1,7
BUPIVACAINA	0,5-0,75	+	150	0,7	1-1,6	1,9
ETIDOCAINA	1	+	200	0,6	1,6	2,7

Dosis en mgr., concentraciones en ugr/ml de sangre venosa.

Tomado de Tucker<sup>13</sup>

TABLA N° 3

EFFECTOS CARDIOVASCULARES DE LA LIDOCAINA

DOSIS (mg/kg/min)	Conc. Sanguínea (ugr/ml)	ELECTROFISIOLOGIA		HEMODINAMICA	
		CELULAR	ECG	CORAZON	VASC. PERIF.
20-50	2-5	↓ Fase IV ↓ DPA ↓ PRE ↑ PRE/DPA ↑ Velocidad de conducción (p.-músculo)			
50-75	5-10	↓ Fase IV ↓ Amplitud PA ↓ Velocidad de conducción	↑ PR ↑ QRS Bradicardia	↑ LVEDV ↓ Pr. intraventric. ↓ Contractilidad ↓ Débito cardíaco	Vasodilatación ↓ Pr. arterial
>75	>10	↓ Fase IV ↓ Amplitud PA ↓ Velocidad de conducción	↑ PR ↑ QRS Bradicardia Bloqueo AV Asistolia	↑ LVEDV ↓ Pr. intraventric. ↓ Contractilidad ↓ Débito cardíaco	↓ Pr. arterial Colapso

Tomado de Covino 6

## BIBLIOGRAFIA

1. ALDRETE, J.A. Y JOHNSON, D.A.  
Evaluation of intracutaneous testing  
for investigation of allergy to local  
anesthetic agents.  
Anesth. Analg. 49:173, 1970.
2. BLAIR, M.R.  
Cardiovascular pharmacology of local  
anaesthetics.  
Br. J. Anaesth. 47:247, 1975.
3. BROMAGE, P.R.  
"Epidural Analgesia"  
Saunders. Philadelphia, 1978.
4. DATTA, S., HOULE, G.L. Y FOX, G.S.  
Concentration of lidocaine hydrochloride  
in newborn gastric fluid after elective  
cesarean section and vaginal delivery with  
epidural analgesia.  
Can. Anaesth. Soc. J. 22:79, 1975.
5. CIBILS, L.A.  
Response of human uterine arteries to  
local anesthetics.  
Am. J. Obstet. Gynecol. 126:202, 1976.
6. COVINO, B.C. & VASALLO, H.G.  
"Local anesthetics:  
mechanisms of action and clinical use"  
pp. 123-148  
Grune & Stratton, New York, 1976.
7. DE JONG, R.H.  
Toxic effects of local anesthetics.  
JAMA 239:1166, 1978.

8. ENGLESSION, S. Y MATOUSEK, M.  
Central nervous system effects of local  
anaesthetic agents.  
Br. J. Anaesth. 47:241, 1975.
9. FINK, B.R.  
Acute and chronic toxicity of local anaesthetics.  
Canad. Anaesth. Soc. J. 20:5, 1973.
10. GIBBS, C.P. Y NOEL, S.C.  
Human artery responses to lidocaine.  
Am. J. Obstet. Gynecol. 126:313, 1976.
11. RALSON, D.H. Y SNIDER, S.M.  
The fetal and neonatal effects of regional  
anesthesia in obstetrics.  
Anesthesiology 48:34-64, 1978.
12. TUCKER, G.T. Y MATHER, L.E.  
Pharmacokinetics of local anaesthetic agents.  
Br. J. Anaesth. 47:213, 1975.