

Farmacología I

Anestésicos Generales

Relajantes musculares

Anestésicos Locales

Emiliano Aranda

2003

Indice

Tema	Pag.
Anestésicos Generales	2
Etapas de la Anestesia	2
Farmacodinamia	4
Farmacocinética	5
Relación entre concentración anestésica Alveolar e Inspirada	6
Factores que aumentan el cociente Alveolar / Inspirado	7
Acciones Farmacológicas	8
Tipos de Anestésicos Generales	9
Anestésicos Inhalatorios	10
Anestésicos Intravenosos	12
Bloqueantes Neuromusculares	15
Relajantes Musculares Despolarizantes	15
Relajantes Musculares No Despolarizantes	16
Anestésicos Locales	19
Mecanismo de Acción	19
Farmacocinética	20
Toxicidad de los Anestésicos Locales	21
Tipos de Anestesia Local	22
Tipos de Anestésicos Locales	24

Anestésicos Generales

El bienestar de las personas no fue muy tenido en cuenta hasta el momento en que comenzaron a realizarse intervenciones quirúrgicas. Con anterioridad, ese bienestar solo era considerado para el tratamiento de afecciones superficiales (fracturas, amputaciones, extracción de cataratas, trepanación de cráneo). En ese entonces se utilizaba la hipnosis y el trance, la intoxicación con alcohol, la presión de nervios y vasos y la aplicación de frío. Posterior a eso, se utilizó por mucho tiempo el aparato digestivo (jugo de la amapola) y como alternativa la inhalación de vapores (éter).

La Anestesia Inhalatoria tiene sus orígenes hacia 1540, cuando Paracelso da origen a una sustancia llamada dietileter, que sería utilizada en cirugía por más de 100 años. La Anestesia Local, surge con Pizarro y los conquistadores españoles, con las hojas de coca. Se utilizaban para la clase baja y la venta de esclavos; mezcladas con guano y almidón de maíz formaban la cocada. Estas se mascaban con cal o cenizas alcalinas para liberar el alcaloide, que al volcar la saliva con esta mezcla en las heridas, proporcionaba una efectiva anestesia local mejorando el rendimiento laboral. La Vía Intravenosa se remonta al año 1665, cuando Wren describe que puede inyectar cualquier sustancia líquida dentro del torrente circulatorio de perros. Inyectando opio, hacía perder el conocimiento al perro sin matarlo.

Si bien desde el siglo XVII se comenzó con el análisis de los gases de la atmósfera y los efectos que causaban sobre los seres vivos, así como también se descubrían otros gases (éter y óxido nítrico) y se experimentaba con ellos, es el año 1844 el que prácticamente marca el uso de los gases para producir anestesia. En un teatro de medicina, Cooley, que fue intoxicado con Óxido Nítrico, no advierte que se había lastimado una pierna. Horace Wells, dentista, rápidamente capta esto y se hace sacar una muela por un colega, sin dolor, mientras Colton, dueño del circo le administraba el anestésico. En enero de 1845, Wells realiza una demostración en la facultad de medicina de Harvard, pero esta fracasa cuando el estudiante grita de dolor mientras se le saca un diente, aunque posteriormente no recordaba haber gritado. Otro dentista, Morton, experimentaba con éter y en 1846, dando origen a lo que sería el vaporizador, realiza una anestesia mientras el cirujano extirpaba una malformación venosa a nivel cervical. Este hecho se designa como la primera demostración pública de una anestesia.

En la actualidad, la administración de anestésicos puede ser inhalatoria, intravenosa o regional, o la combinación de éstas.

Etapas de la Anestesia

En la actualidad, la técnica anestésica a realizarse y las drogas a utilizarse dependen de muchos factores, que van desde el estado del paciente hasta la cirugía a realizarse, e incluso la capacidad de los equipos de anestesia. Dejando de lado la anestesia regional, que se incluye dentro de la anestesia local, la realización de una anestesia general en un paciente parte de la base de un examen físico y de laboratorio adecuados, además de la entrevista correspondiente con el médico anesthesiólogo. A partir de allí se pueden establecer las diferentes etapas que pueden transcurrir hasta el final de la operación y el periodo postoperatorio.

Así, podemos distinguir cuatro etapas: Medicación anestésica Previa o Preanestésica, Inducción, Mantenimiento y Recuperación. Cada una de ellas con características únicas y objetivos definidos a cumplir.

Medicación Anestésica Previa: Los objetivos de esta etapa son, básicamente, evitar posibles complicaciones durante la inducción, como disminuir el riesgo de aspiración (antagonistas H₂, antiácidos, metoclopramida) o disminuir las secreciones, que pueden dificultar la maniobra de intubación (atropina, escopolamina); y aportar cierto nivel de sedación (opioides, barbitúricos, benzodiazepinas, antihistamínicos) y/o analgesia (opioides), para tranquilidad del paciente ante la situación de stress, así como también contribuir a disminuir las dosis de drogas a utilizarse durante la cirugía.

Inducción: Esta etapa sucede en el quirófano, y se define como **el tiempo que transcurre desde que el anestesiólogo administra la primera droga, hasta que el cirujano puede comenzar a operar**. En esta etapa se van administrando diferentes fármacos para cumplir los Objetivos de la Anestesia (Bloqueo Sensitivo, de la Conciencia, Motor y Autonómico, y Estabilidad Hemodinámica) que deben mantenerse durante la siguiente etapa.

Mantenimiento: Consiste en el mantenimiento del paciente dentro del Plano Anestésico durante toda la cirugía. Durante la operación, el anestesiólogo debe controlar las funciones autonómicas del paciente y asegurarse que no se pierda eficacia anestésica.

Recuperación: Una vez finalizada la cirugía, el anestesiólogo debe revertir los efectos logrados para que el paciente vuelva a su habitación o, si la cirugía es más importante, pase a la sala de recuperación anestésica. Debe también elaborar, si es necesario, un plan analgésico adecuado para brindar comodidad al paciente durante el postoperatorio inmediato.

Dentro de las Etapas de la Anestesia, se hizo mención de los Objetivos de la Anestesia y del Plano Anestésico.

Los Objetivos, son los que debe cumplir el anestesiólogo para proporcionar lo que es la Anestesia Controlada y Balanceada, y son los siguientes, con las drogas que los producen:

- Bloqueo sensitivo (analgesia): Anestésicos Inhalatorios, Opioides, Ketamina
- Bloqueo de la Conciencia (sedación, hipnosis, amnesia): Anestésicos Inhalatorios, Barbitúricos, Ketamina, Benzodiazepinas
- Bloqueo Motor (relajación muscular): Relajantes Musculares, Anestésicos Inhalatorios
- Bloqueo Autonómico: Atropina
- La Estabilidad Hemodinámica, consiste en producir Hipotensión controlada e Hipotermia a fin de reducir el consumo de oxígeno y disminuir el sangrado. Estos dos, son objetivos adicionales.

Básicamente, los cuatro bloqueos son esenciales para la realización de una Anestesia General, sin embargo, tanto el Bloqueo Sensitivo, como el Bloqueo de la Conciencia, son indispensables. Los otros objetivos pueden cumplirse o no, según el tipo de cirugía.

La Anestesia Balanceada consiste en administrar en forma intravenosa drogas de diferentes grupos para obtener un sinergismo (Morfina-Diazepam, Midazolam-

Tiopental, Tiopental-Fentanilo) que no se cumple con cualquier combinación. De esta manera, los compuestos elegidos cumplen una función específica (hipnosis, analgesia, relajación muscular, etc.).

Al hablar de Plano Anestésico, se hace referencia a la profundidad anestésica. Para ello, es necesario mencionar a Guedel, quien en 1937, y haciendo uso del éter como anestésico, describió cuatro períodos en base a signos físicos que se presentaban durante la ejecución de la anestesia (efectos sobre musculatura somática, movimientos oculares y respiración).

- Primer Período: Analgesia. Respiración lenta y regular, con amnesia, analgesia y sedación.
- Segundo Período: Delirio. Excitación por inhibición de centros inhibitorios. Respiración irregular y midriasis.
- Tercer Período: Anestesia Quirúrgica. Subdividido en cuatro planos que producen depresión progresiva hasta una respiración irregular y midriasis con pérdida de los reflejos oculares.
- Cuarto Período: Parálisis Respiratoria. Midriasis máxima y parálisis bulbar con paro cardiorrespiratorio.

Cada uno de los cuatro planos del Tercer Período sirve para medir la eficacia de los Anestésicos Inhalatorios, asignándose el 25 % a cada uno. En la actualidad, la anestesia Controlada y Balanceada, hace que sea más fácil obtener el 100 % de la eficacia, sin llegar al Cuarto Período.

Los Períodos de Guedel fueron descriptos para el éter, sin embargo pueden aplicarse a la realización de cualquier tipo de anestesia inhalatoria con un solo agente. El uso de agentes intravenosos y la mezcla de gases hace que los períodos no se observen, y que se pase del primero al tercero en forma casi inmediata.

Hay que aclarar que desde ahora, cuando se hable de anestésicos generales, se estará haciendo referencia a la administración de cualquier anestésico específicamente por vía inhalatoria. La administración intravenosa se mencionará posteriormente.

Farmacodinamia

Existe una gran variedad de agentes inhalatorios. Esa diversidad hace que también exista variedad de las estructuras químicas de los agentes. Las diferencias entre las estructuras químicas sugieren que los agentes anestésicos no actúan sobre un receptor específico, sin embargo, la relación entre la similitud de las propiedades fisicoquímicas y las potencias de los anestésicos hace referencia a un mecanismo de acción común y único para todos los anestésicos.

Para estudiar el mecanismo de acción de los anestésicos hay que conocer las potencias relativas de cada uno. En anestesia, la medición de la potencia se hace mediante la CAM (Concentración Alveolar Mínima), que es, a 1 atm, la concentración que determina la inmovilidad en el 50 % de los pacientes ante un estímulo nocivo (incisión quirúrgica). Podemos decir entonces que la CAM es equivalente a la DE50 y así, es inversamente proporcional a la potencia.

Existen factores que pueden modificar la CAM, y por ello, cualquier teoría sobre el mecanismo de acción de los Anestésicos Generales debe tenerlos en cuenta. Estos son: Temperatura, Presión (atmosférica), Edad y Concentraciones Iónicas.

A pesar de la amplia variedad de lugares sobre los que los agentes anestésicos pueden actuar, se supone una acción única a nivel molecular, es decir, que a pesar de la diferencia anatómica e histológica de los sitios de acción, a nivel molecular su acción es única. Este concepto se denomina: teoría unitaria de la narcosis.

Diferentes estudios demostraron que los anestésicos afectan el flujo de iones a través de la membrana, interaccionan con receptores de membrana (GABA), y que se necesita una membrana celular sana. Todo esto sugiere en forma contundente que la asociación de estos agentes con la membrana plasmática de los nervios produce la anestesia.

Una vez descubierto esto, se comenzaron a analizar los componentes principales de las membranas celulares, lípidos y proteínas. Los anestésicos producen sobre la bicapa lipídica, cambios en la permeabilidad, alteración de las dimensiones de la membrana y cambios en su estado físico. Por otro lado, actúan sobre proteínas específicas que permiten el pasaje de iones durante la excitación de la membrana. De esta manera, a pesar de no haberse encontrado exactamente su mecanismo de acción, se conoce de forma bastante certera cual es la relación entre los anestésicos inhalatorios y el sitio de acción en la membrana celular.

Además de los nombrados anteriormente, temperatura, edad, presión y concentración iónica, existen otros factores que pueden modificar la CAM. Hay que recordar siempre que ésta es inversamente proporcional a la potencia.

No modifican	Aumentan	Disminuyen
Duración de la anestesia	Menor edad (niños, bebés)	Mayor edad (ancianos)
Ritmo circadiano	Hipertermia	Hipoxia
Modificaciones del CO ₂	Alcohol	Anemia
Acidosis Metabólica	Hipernatremia	Hipotensión
Alcalosis Metabólica	Hipertensión	Hipotermia
Función tiroidea	Inducción enzimática	Sales de Litio
Hipoosmolaridad		Medicación anestésica previa
Hiperpotasemia		(opioides, ketamina, N ₂ O)
		Sedantes y tranquilizantes
		Embarazo

Tabla 1 CAM y Factores que la modifican

Farmacocinética

Durante la inducción, una vez que el paciente es intubado y se lo conecta a la máquina de anestesia, comienza a administrarse el anestésico. Esta administración se realiza durante el resto de la inducción y el mantenimiento, y se termina en la recuperación. Si bien la farmacocinética de cada compuesto es importante durante todo este tiempo, tiene más importancia durante la inducción ya que lleva al paciente hasta el plano anestésico. La dosis a administrar debe ser la adecuada, no excesiva ni insuficiente, y para ello es necesario conocer todas las variables que hay que tener en cuenta.

Relación entre concentración anestésica Alveolar e Inspirada

Desde la máquina de anestesia hasta el SNC, sitio en donde ejercen su acción, los anestésicos generales deben atravesar tres compartimientos, los alvéolos (absorción), la sangre (distribución) y los tejidos (captación). Cada uno de estos compartimientos tiene propiedades exclusivas que pueden determinar variaciones en la acción de los anestésicos. Sin embargo, los anestésicos inhalatorios van a ejercer su acción cuando se llegue a un estado de equilibrio entre las presiones parciales en pulmón y en SNC. Además, todos los otros órganos también tienen que llegar al equilibrio con el pulmón para saturar el sistema.

De todos los pasos a tener en cuenta, el más importante es el cociente entre la Concentración de Anestésico Alveolar (F_A) y la Concentración de Anestésico Inspirado (F_I), es decir F_A/F_I . Como no se puede medir la concentración dentro de los alvéolos, es más fácil medir lo que sale del pulmón hacia la máquina de anestesia y así obtener el cociente. Como la concentración alveolar nunca puede superar a la concentración inspirada, cuando el sistema se sature y esté en equilibrio, el cociente será igual a 1.

Dos factores van a determinar que el cociente llegue a 1, la ventilación y la concentración inspirada. Mientras mayor sea la ventilación, más rápido aumenta la concentración alveolar de anestésico, si la concentración inspirada es baja, el aumento del cociente Alveolar / Inspirado depende de la velocidad de pasaje del anestésico desde el pulmón hacia la sangre (eliminación por captación).

Tres factores determinan la captación de anestésicos desde el pulmón y su pasaje hacia la sangre, con la consecuente eliminación desde el pulmón. Estos factores son la solubilidad (λ), el gasto cardíaco (Q) y la diferencia Alvéolo / venosa del anestésico ($P_A - P_V$).

$$\text{Captación} = \lambda \cdot Q \cdot (P_A - P_V) / P_B$$

donde P_B es la presión barométrica (atm).

Solubilidad: La solubilidad a tener en cuenta es la sanguínea, y va a estar determinada por el coeficiente de solubilidad sangre / gas, el cual determina la afinidad del anestésico por ambas fases. Es decir, cómo se va a distribuir la droga una vez alcanzado el equilibrio. Por ejemplo, si el coeficiente de solubilidad de un anestésico es de 1.5, quiere decir que cuando llegue al equilibrio, su concentración en sangre va a ser 1.5 veces mayor que en pulmón, o que 1 ml de sangre puede tener 1.5 veces más anestésico que 1 ml de gas alveolar.

Si la solubilidad aumenta, quiere decir que el anestésico va a tener más afinidad por la sangre, con la consecuente eliminación más rápida desde el pulmón. Esta rápida eliminación hace que el cociente de anestésico Alveolar / Inspirado disminuya, y la inducción será más lenta ya que tarda más en saturarse el sistema.

Gasto Cardíaco: Podemos decir que si más sangre pasa por los pulmones, se va a captar más anestésico y se va a llevar más a los tejidos. Siendo este razonamiento válido, lo que hay que tener en cuenta nuevamente es el cociente Alveolar / Inspirado. Si más sangre pasa por el pulmón, más anestésico se elimina de éste, disminuyendo nuevamente el cociente y aumentando el tiempo para llegar al equilibrio.

Diferencia alvéolo / venosa de anestésico: El cociente Alvéolo / venoso va a estar dado por la captación del anestésico por parte de los tejidos. Si no existiera captación tisular, el cociente sería igual a 1, es decir que la cantidad de anestésico que sale del pulmón por las arterias es la misma que llega por venas, y así el sistema estaría saturado. Si se produce una gran captación por parte de los tejidos, se debe eliminar una mayor cantidad de anestésico desde el pulmón para saturar nuevamente el sistema arterial, y así el cociente Alveolar / Inspirado disminuye, y se tarda más en saturar el sistema.

Sin embargo, la diferencia Alvéolo / venosa de anestésico, está influenciada por otros tres factores, que van a determinar nuevamente la eliminación, pero en este caso desde la sangre hacia los tejidos. Solubilidad tisular, flujo sanguíneo tisular y diferencia arterial / tisular de anestésico. Todos estos factores son similares a los anteriormente descritos.

Al hablar de flujo sanguíneo tisular, es necesario aclarar que no todos los tejidos tienen la misma cantidad de irrigación, de esta manera van a tardar más o menos tiempo en llegar al equilibrio. Básicamente podemos describir como altamente vascularizados al cerebro, riñón, hígado y glándulas endocrinas; medianamente vascularizados al músculo y la piel; y pobremente vascularizado al tejido adiposo.

Es necesario aclarar como excepción al tejido adiposo, ya que su irrigación es tan pobre que estando el paciente en plano, y todos los tejidos y órganos en equilibrio, este puede aún no estar saturado, sin embargo esto no afecta el curso de la anestesia. Esto tiene especial importancia en la recuperación, ya que se elimina tan lentamente, que en cirugías muy prolongadas o en pacientes con gran cantidad de tejido adiposo, puede suceder que luego de despertar al paciente se produzca la eliminación del anestésico acumulado de una manera tan lenta que no sea percibido en el momento, pero que al cabo de varios minutos, ese anestésico liberado a circulación tenga cierto efecto en SNC y corazón pudiendo producir una nueva depresión del paciente llevándolo a la muerte.

Tanto los cambios en la ventilación, como en el gasto cardíaco y en la relación ventilación perfusión, van a llevar cambios que modifican, aumentando o disminuyendo la velocidad del aumento del cociente Alveolar / Inspirado. Hay que recordar que mientras más rápido aumente el cociente, y mayor sea, es decir más cercano a 1, mayor será la velocidad de inducción.

	Halotano	Enflurano	Isoflurano	Sevoflurano	N ₂ O	Desflurano
Sangre/gas	2,4	1,9	1,4	0,68	0,46	0,42
Sangre/cerebro	1,9	1,5	1,6	1,7	1,3	1,1
CAM	0,75	1,68	1,15	2,05	105	7,25

Tabla 2 Coeficientes de Solubilidad y CAM de Anestésicos Inhalatorios

Factores que aumentan el cociente Alveolar / Inspirado

Dentro de los factores que aumentan el cociente Alveolar / Inspirado, ya fueron nombrados dos de los principales, la ventilación y la concentración. Existe un tercer factor de gran importancia, que ayuda a disminuir las dosis de anestésicos y a acelerar el tiempo de inducción, es el Efecto del Segundo Gas. Este factor parte de la base que, asociando a un primer gas (Oxido Nitroso) poco potente y en alta concentración, un segundo gas muy potente en baja concentración, la rápida difusión del Oxido Nitroso hacia el compartimiento sanguíneo llevará a una disminución del volumen pulmonar

total, que va a hacer que las presiones parciales de cada uno de los otros gases (Segundo Gas y Oxígeno) aumenten y de esa manera hay una mayor cantidad del segundo gas que se encuentra en condiciones de difundir hacia la sangre. Las siguientes inspiraciones administrarán nuevamente Oxido nitroso y el anestésico inhalatorio sumándolo a los volúmenes anteriores del pulmón, así, al cabo de unos minutos, se logra administrar un volumen importante del Segundo Gas evitando utilizar concentraciones muy elevadas.

Recuperación

Prácticamente, todos los factores que intervienen en la inducción tienen aplicación a la recuperación. Se pueden diferenciar dos cosas, primero, a diferencia de la inducción, en que se puede compensar la alta solubilidad aumentando la concentración, en la recuperación la concentración inspirada no puede ser menor a cero. Como excepción, sí se puede acelerar la recuperación si se aumenta la presión barométrica (cámara de alta presión). Segundo, en la inducción se parte de un sistema libre de anestésico hacia saturar el sistema, en la recuperación, ese sistema saturado tiene diferentes niveles de anestésico en cada órgano. Esto último sucede en los tejidos peor vascularizados, músculo y grasa.

Acciones Farmacológicas

Los Anestésicos Generales, al distribuirse tan ampliamente producen efectos en diferentes órganos. Dentro de las aplicaciones terapéuticas, producen todos los objetivos de la anestesia (Bloqueo Sensitivo, de la Conciencia, Motor y Autonómico), sin embargo, dentro de los órganos donde cumplen sus acciones, pueden producir efectos adversos importantes. Las características individuales se destacarán con cada droga.

Sistema Nervioso Central: A pesar de tener potencias diferentes, todos los anestésicos inhalatorios tienen acciones similares. Deprimen la actividad neuronal y bloquean la conducción en la sinapsis, tanto a nivel pre y postsináptico. Producen pérdida de la conciencia y analgesia como parte de los objetivos, disminuyen el Consumo Cerebral de Oxígeno con un leve aumento del Flujo Sanguíneo. Ese aumento del flujo sanguíneo puede llevar a un aumento de la presión Intracraneana (PIC). Disminuyen también la hiperventilación que se produce como respuesta al aumento de CO₂.

Aparato Cardiovascular: Disminuyen la contractilidad por alterar la disponibilidad de calcio, producen una leve modificación en el retorno venoso por su leve capacidad venodilatadora. Aumentan la Frecuencia Cardíaca en forma directa con su capacidad vasodilatadora, para mantener el Volumen Minuto. Por último, disminuyen el Gasto Cardíaco, la Presión Arterial Media (PAM) y deprimen a los Barorreceptores que regulan la PAM. El principal efecto adverso de los anestésicos halogenados, es la sensibilización del miocardio a las catecolaminas, produciendo arritmias de importancia.

Aparato Respiratorio: De acuerdo a la dosis y a la droga, se va a producir una Depresión Respiratoria de intensidad variable. Esto se debe a la depresión del SNC y a

la relajación muscular periférica. Si bien se produce un aumento de la Frecuencia Respiratoria, no es suficiente para compensar la disminución del Volumen Corriente. De esta manera, el Volumen Minuto también disminuye y se acumula CO₂, además, una menor respuesta a la hipercapnia y a la hipoxia llevan a una mayor depresión respiratoria. Tienen acción Broncodilatadora.

Acciones sobre otros tejidos y órganos: En pacientes coronarios puede producirse el llamado Robo Coronario por la disminución del flujo sanguíneo en zonas isquémicas a partir de la vasodilatación de las arterias normales. Producen una disminución del flujo sanguíneo hepático y renal. Todas estas acciones, en general, no proporcionan riesgo para los órganos involucrados, sin embargo, si su función se encuentra alterada, los efectos adversos pueden ser graves.

Dentro de los objetivos de la anestesia, también producen bloqueo autonómico, relajación muscular e hipotermia.

Tienen acción relajante a nivel uterino y producen hipotensión fetal.

Hipertermia Maligna: Dentro de los efectos adversos, es necesario mencionar la Hipertermia o Hiperpirexia Maligna. Esta afección se produce por la asociación de un anestésico halogenado y un relajante muscular, y se caracteriza por un rápido aumento de la temperatura corporal (hasta 1 °C/5 min) y un catabolismo proteico acelerado que lleva rápidamente a la muerte. La asociación más frecuente es la del Halotano y la Succinilcolina, y si bien se puede producir por otras asociaciones, es mucho menos común. Tiene como característica un componente genético, no se puede saber cuando se va a producir, pero sí se sabe que la frecuencia aumenta considerablemente en el caso que el individuo haya sufrido la complicación con anterioridad, o si se conoce el antecedente familiar.

El cuadro clínico se caracteriza por aumento del dióxido de carbono espirado, rigidez muscular, taquicardia y fiebre. Con la aparición de más de uno de los signos se puede hacer el diagnóstico de hipertermia maligna. Se produce un aumento del metabolismo aeróbico y anaeróbico, con el aumento de la temperatura corporal, el dióxido de carbono y el ácido láctico, produciendo una acidosis mixta. La temperatura puede superar los 43 °C, el dióxido de carbono los 100 mmHg y el pH puede ser inferior a 7,00.

El tratamiento consiste en interrumpir la administración de anestésicos, administrar dantroleno, bicarbonato y bajar la temperatura corporal con medios físicos. El Dantroleno es la clave del tratamiento. Actúa inhibiendo la disponibilidad de Calcio intracelular y así impide la liberación excesiva de Calcio que provoca un aumento en la despolarización celular. La tasa de mortalidad que era de un 70%, con el diagnóstico temprano se redujo a casi el 30%, y en la actualidad, con el Dantroleno, se encuentra cerca del 5%.

Tipos de Anestésicos Generales

Anteriormente se hizo referencia a la administración exclusivamente por vía inhalatoria de drogas anestésicas, sin embargo, para lograr una anestesia balanceada y saltar los periodos de Guedel, se utilizan otras drogas por vía intravenosa que ayudan a disminuir la dosis de anestésico, los tiempos de inducción y recuperación y disminuyen la incidencia de efectos adversos.

Es necesario aclarar que la mayoría de estas drogas no son realmente anestésicos generales porque no cumplen con todos los objetivos, sino que lo hacen con algunos. A pesar de ello, se las describe dentro de este grupo porque son utilizadas casi con exclusividad para la práctica anestésica cotidiana.

Así, se puede diferenciar:

Gases: Oxido Nitroso y Ciclopropano

Líquidos Volátiles: Halotano y los éteres halogenados Sevoflurano, Isoflurano, Desflurano, Enflurano y Metoxiflurano. Eter dietílico y Cloroformo.

Fijos: Tiopental, Propofol, Etomidato y Ketamina

Otros: Benzodiacepinas, Opioides, Droperidol y Esteroides.

Los anestésicos generales fijos son los que se administran por vía intravenosa, y dentro de ellos, la Ketamina es la única que produce analgesia y alteración de la conciencia.

Anestésicos Inhalatorios

Oxido Nitroso

A pesar de haberse descubierto hace más de 150 años, es el único gas que se utiliza en anestesia en la actualidad. Para poder producir una anestesia completa por sí solo, tiene que utilizarse en altas concentraciones (más del 80%) o en condiciones hiperbáricas, por eso se lo utiliza para producir anestesia por el Efecto del Segundo Gas. Es uno de los anestésicos inhalatorios con mejor coeficiente de partición sangre / gas (0.47) pero a pesar de eso, por su estructura molecular no logra una buena eficacia por sí solo.

Sus efectos a nivel cardiovascular son difíciles de observar cuando se asocia a otros anestésicos inhalatorios. También son leves sus acciones a nivel respiratorio.

Es un gas no inflamable y no irritante, con un comienzo y terminación de acción rápidos. Es ideal para combinar con otros agentes. Sus desventajas son: que carece de acción relajante muscular, puede producir hipoxia por la alta concentración a la que se utiliza, y también difunde hacia espacios aéreos cerrados, distensibles o rígidos (tubo digestivo, tórax, cráneo).

Halotano

Es la droga patrón de los líquidos volátiles halogenados. Tiene un coeficiente de partición sangre / gas relativamente bajo (2.3), por lo que produce una rápida inducción y recuperación. Produce una depresión cardiovascular dosis dependiente con hipotensión, bradicardia y reducción del gasto cardíaco. La depresión respiratoria es también dosis dependiente, pero no produce una relajación muscular completa.

Los efectos adversos más importantes del Halotano son la sensibilización del miocardio a las catecolaminas con la consecuente aparición de arritmias, la Hiperpirexia maligna y la aparición de hepatitis. Esta última se caracteriza por la aparición de fiebre, anorexia, náuseas y vómitos en los 2 a 5 días inmediatos a la cirugía. El cuadro puede evolucionar hacia la insuficiencia hepática, que tiene un 50% de mortalidad. La hepatitis por Halotano se debería a que entre el 60% y el 80% del halotano administrado se elimina en el primer día, sin embargo, de lo restante, cerca del 50% se metaboliza en

hígado y esos metabolitos tóxicos son los que inducen una reacción inmune y la lesión hepática.

Estas reacciones y la aparición de nuevos líquidos volátiles son las que hicieron que el Halotano deje de ser uno de los anestésicos más usados. A pesar de ello, sigue siendo bastante utilizado en la actualidad.

Enflurano

Posee características similares al Halotano, con un coeficiente sangre / gas levemente menor (1.8). A nivel cardiorrespiratorio, también produce depresión dosis dependiente. La metabolización a fluoruro, mayor que la del Halotano, no produce toxicidad renal y puede utilizarse con cuidado en pacientes con falla renal. A nivel hepático puede producir ciertas alteraciones que se corrigen rápidamente, sin embargo, la administración repetida de Enflurano puede producir necrosis hepática. Las concentraciones altas pueden producir convulsiones.

Este anestésico permite cambiar rápidamente la profundidad anestésica con leves modificaciones cardiorrespiratorias. Produce una relajación muscular completa y es menos arritmogénico que el Halotano.

Isoflurano

El Isoflurano tiene un coeficiente sangre / gas menor que el Enflurano (1.4), proporcionando una inducción y recuperación uniformes y rápidas. Como los anteriores, la depresión cardíaca y respiratoria es dosis dependiente. Las alteraciones renales se corrigen rápidamente durante la recuperación, similar a lo que sucede en hígado, donde no se ha informado insuficiencia hepática luego de su administración.

Sólo se metaboliza el 0.2% del Isoflurano que entra al organismo. Es muy poco frecuente la producción de arritmias, produce una buena relajación muscular, y permite controlar el flujo sanguíneo cerebral y así la presión intracraneana. Además, no produce toxicidad hepática ni renal.

Desflurano

Se diferencia del Isoflurano en que tiene una molécula de Fluor (F) en lugar de Cloro (Cl), pero esto le da un coeficiente de solubilidad sangre / gas de 0.45, similar al Oxido Nitroso, y una rápida velocidad de inducción y recuperación útil para la cirugía ambulatoria. Es menos potente que el Isoflurano. Produce depresión cardiorrespiratoria dosis dependiente, sin toxicidad hepática ni renal. Sólo el 0.02% se metaboliza. A diferencia de los demás, produce una mayor irritabilidad de las vías respiratorias, por lo que es conveniente comenzar a administrarlo luego de la intubación.

Sevoflurano

Tiene un coeficiente sangre / gas de 0.65, y así características similares al desflurano, pero con menos irritación de la vía aérea y una excelente estabilidad cardiorrespiratoria.

Cerca del 3% se metaboliza y puede producir nefrotoxicidad aunque no se demostró que sus metabolitos sean tóxicos.

Metoxifluorano

Fue el primero de los éteres halogenados en descubrirse, sin embargo, la alta incidencia de nefrotoxicidad hizo que se dejara de usar.

Anestésicos Intravenosos (Anestésicos Fijos)

Tiopental Sódico

Es un Barbitúrico de acción ultracorta, y el único utilizado en anestesia. Su comienzo de acción se debe a que actúa en la fase alfa de distribución, y es por eso que también tiene una duración de efecto corta. Entre 10 y 20 segundos comienza a actuar y dura cerca de 30 minutos. Los Barbitúricos tienen como acción farmacológica la depresión cardíaca, respiratoria y del SNC. En anestesia se utiliza exclusivamente para producir una rápida pérdida de la conciencia durante la inducción.

Es una droga muy irritante, y la inyección extravascular o intraarterial puede producir lesiones graves. Puede producir una depresión respiratoria que lleve a la muerte si no se maneja correctamente la ventilación del paciente.

Su mecanismo de acción es la prolongación del tiempo de apertura de los canales de Cl del receptor para GABA, con la consecuente hiperpolarización celular.

Propofol

Esta droga es un aceite que se encuentra en una suspensión de leche de soja, por eso es blanco. Produce pérdida de la conciencia casi tan rápidamente como el Tiopental. Produce durante su administración un ardor local, que hace que el paciente pueda describir el trayecto a medida que recorre la vena, esto se puede evitar asociándolo a una mínima dosis de Lidocaína, sin riesgos cardíacos. Disminuye levemente la presión Arterial, pero no se aconseja su uso en pacientes hipovolémicos. Produce una depresión respiratoria que puede llevar a hipoxia y aumento del dióxido de carbono. No produce arritmias ni toxicidad hepática o renal. Su mecanismo de acción es similar al del Tiopental, con prolongación del tiempo de apertura de los canales de Cl del receptor para GABA.

Ketamina

De estas drogas, es la única que puede considerarse un anestésico general. Produce la denominada Anestesia Disociativa, que se caracteriza porque el individuo tiene analgesia y se encuentra disociado del medio. Produce alucinaciones y pesadillas. A diferencia de todos los otros anestésicos, produce hipertensión y taquicardia, esta última no por un mecanismo reflejo. A nivel respiratorio produce broncodilatación por su

actividad simpaticomimética. Es ideal para utilizar en cirugía de urgencia, inestabilidad cardiovascular y shock, y si se la administra con benzodiazepinas disminuyen de manera considerable la aparición de pesadillas y alucinaciones. Se puede administrar por vía intravenosa e intramuscular. Actúa interaccionando con receptores NMDA.

Etomidato

Es un agente hipnótico, de duración ultracorta que induce sueño durante cerca de cinco minutos. No produce depresión cardíaca ni respiratoria, pero puede haber una leve hipotensión. Es una de las drogas de elección en los pacientes cardíacos por su alta estabilidad hemodinámica.

Benzodiazepinas

Es un grupo de fármacos que se caracteriza por su acción ansiolítica, hipnótica, sedante, relajante muscular y anticonvulsivante. En anestesia se utiliza el Midazolam, benzodiazepina de acción corta, para la inducción. Se pueden utilizar otras drogas del grupo para la medicación preanestésica por su acción ansiolítica. Producen una depresión respiratoria dosis dependiente y a nivel cardiovascular una leve disminución de la resistencia periférica. Su mecanismo de acción es igual a los Barbitúricos y el Propofol, prolongando el tiempo de apertura de los canales de Cl del receptor para GABA.

El Flumazenil es una droga del mismo grupo que se caracteriza por ser un antagonista selectivo de las Benzodiazepinas, bloqueando en forma específica sus acciones.

Opioides

Este grupo de drogas, ya descrito, tiene utilidad tanto en el preoperatorio, como durante la cirugía y en el postoperatorio. Por su efecto narcótico producen sueño, y son altamente eficaces como analgésicos. En anestesia, los más utilizados son Morfina, Meperidina, Fentanilo y sus derivados, y se pueden utilizar agonistas parciales y Opioides de acción mixta.

Fentanilo – Droperidol

El Droperidol, es una droga que produce el *Síndrome Neuroléptico*, que se caracteriza por tranquilidad psicomotriz, disminución de la ansiedad e indiferencia afectiva. No produce pérdida de la conciencia, y además tiene acción antiemética, anticonvulsiva, antifibrilatoria, bloqueo adrenérgico y potencia a otros depresores del SNC. La asociación con Fentanilo produce la llamada *Neuroleptoanalgesia*, muy utilizada para procedimientos quirúrgicos menores y algunos estudios diagnósticos. Administrando Oxido Nitroso al 65% se logra la *Neuroleptoanestesia*. Existe un preparado comercial que viene con la mezcla preparada (Innovar), sin embargo tiene una dosis baja de Opiode y una dosis alta de Droperidol. Este ultimo tiene una vida media de cerca de 6

horas, por lo que el paciente puede permanecer por más tiempo (24 horas o más) en un estado de neurolepsia.

Es necesario aclarar que el concepto de neuroleptoanalgesia ha cambiado, y en la actualidad la técnica puede realizarse con una gran variedad y combinación de drogas (anestésicos generales inhalatorios, fijos, benzodiazepinas, barbitúricos y nuevos neurolepticos) y no con Fentanilo-Droperidol debido a la prolongada duración del efecto del neuroleptico. La menor duración de efecto de la técnica actual permite que los pacientes puedan ser dados de alta a las pocas horas de finalizado el estudio (endoscopías, punciones diagnósticas, biopsias, etc.) .

Esteroides

La Eltanolona es un derivado de la Progesterona, sin acciones endocrinas. Su mecanismo de acción no es claro, pero se sugiere que prolonga el tiempo de apertura de los canales de Cl del receptor para GABA.

Bloqueantes Neuromusculares

En 1942 se postuló por primera vez el uso de la d-tubocurarina en cirugía con el fin de proporcionar una relajación muscular adecuada. Años después, en 1954, se realiza un estudio multicéntrico donde se encuentra una sextuplicación de la mortalidad en pacientes que habían recibido relajantes musculares, sin embargo, ese estudio presentaba muchos errores en cuanto al diseño experimental. En la actualidad se cuenta con una gran variedad de fármacos capaces de producir relajación muscular. Estos se pueden dividir en dos grandes grupos: Relajantes Musculares Despolarizantes y No Despolarizantes. Todas estas drogas son de estructura cuaternaria y están relacionados estructuralmente con la Acetilcolina.

Relajantes Musculares Despolarizantes

Sólo una molécula, la Succinilcolina, pertenece a este grupo. Está formada por la unión de dos moléculas de Acetilcolina.

Su *mecanismo de acción* consiste en unirse al receptor para Acetilcolina en la placa neuromuscular produciendo su despolarización, de igual manera que la Acetilcolina. Sin embargo, no se desprende inmediatamente de este, sino que permanece unido y de esta manera el receptor ocupado no puede interactuar con nuevas moléculas. Es por esta razón que en un principio se producen fasciculaciones en los pacientes para luego producirse la relajación muscular.

Farmacocinética: No solo la Succinilcolina, sino que también los relajantes no despolarizantes se administran por vía intravenosa y dentro del quirófano, salvo que sea necesario su uso en la urgencia. Su biofase son los receptores nicotínicos de tipo muscular, precisamente en la unión neuromuscular. Su metabolización se da por la acetilcolinesterasa, dentro de la unión neuromuscular y por la colinesterasa sérica. Esta última comienza a metabolizar la molécula desde el momento en que ingresa al organismo, por eso la dosis que llega a biofase de Succinilcolina es mucho menor a la dosis inicial. La duración del efecto es en general de entre 3 y 5 minutos, sin embargo, en individuos con presencia de colinesterasas anómalas o déficit de estas, así como también alteraciones hepáticas, embarazo, ecotiofato e inhibidores de la acetilcolinesterasa, la duración de acción puede prolongarse hasta varias horas. La droga activa es hidrolizada y no se elimina como tal por riñón. Sus productos finales son ácido succínico y colina.

El único uso de la Succinilcolina es la producción de relajación muscular, sin embargo, sus reacciones adversas son múltiples y peligrosas. Al poseer una estructura similar a la Acetilcolina, puede estimular los receptores post-sinápticos de los ganglios autonómicos, produciendo a nivel cardiovascular, a dosis bajas un efecto inotrópico y cronotrópico negativo y a dosis altas positivos. Puede manifestarse como bradicardia sinusal, bradicardias de la unión aurículo – ventricular o arritmias ventriculares, situaciones que pueden evitarse con atropina. En anestesia, el uso de agonistas colinérgicos indirectos (neostigmina, fisostigmina) pueden prolongar desde minutos hasta varias horas la duración de su efecto. Este debe dejarse terminar

espontáneamente.

La incidencia de dolor muscular posterior a la administración de Succinilcolina es variable, se produce durante el postoperatorio y se debe a la lesión muscular producida por las fasciculaciones.

Otra complicación frecuente es el desarrollo de Hipertermia Maligna, cuadro que se produce más frecuentemente asociándola a Halotano, de carácter hereditario y que se caracteriza por la aparición de fiebre (más de 40 °C) y destrucción muscular, junto con una alta mortalidad.

En niños se informó el desarrollo de paro cardíaco intratable, con presencia de hiperpotasemia, rabdomiolisis y acidosis, por lo cual la FDA contraindicó la administración de Succinilcolina en niños salvo casos de extrema urgencia.

Relajantes Musculares No Despolarizantes

Son un grupo de compuestos naturales, semisintéticos y sintéticos a los cuales se les agrega un amonio cuaternario. Se los puede clasificar de acuerdo a su estructura química (esteroides y sustancias benzilisoquinolónicas) o su duración de acción (corta, intermedia y larga), esta última de mayor importancia en la aplicación clínica.

Su *mecanismo de acción* es el bloqueo competitivo de los receptores para Acetilcolina en la unión neuromuscular. A diferencia de la Succinilcolina, no producen la despolarización, sino que bloquean la estimulación del receptor.

La relajación muscular que estas drogas producen comienza por los músculos oculares y de los dedos, se continua en cuello, miembros y tórax para terminar por relajar los músculos intercostales y el diafragma. La recuperación de la fuerza se produce en sentido inverso; por eso, a pesar de haber finalizado el acto anestésico, el individuo puede presentar dificultad para mover los miembros o abrir los ojos.

Farmacocinética: Su administración es intravenosa, con un comienzo de acción en general relacionado a su duración, es decir, mientras más prolongada la duración, más lento es el comienzo. La vida media también es variable al igual que la metabolización y excreción, por estos motivos se analizarán individualmente.

Duración de Acción	Compuestos Esteroides	Compuestos Benzilisoquinolónicos
Corta		Mivacurio
Intermedia	Vecuronio Rocuronio	Atracurio 51W89
Larga	Pancuronio Pipcuronio	d-tubocurarina Metocurina Doxacurio

Tabla 1 Relajantes Musculares No Despolarizantes. Duración de Acción y Estructura

Existen otros dos compuestos, la Galamina y el Alcuronio que poseen estructura química diferente y tienen duración de acción prolongada.

La duración de acción se relaciona con la metabolización y excreción de los fármacos. Los de acción prolongada presentan un bloqueo máximo entre 3 y 6 minutos posteriores

a la administración y una duración de acción de entre 80 y 120 minutos. Los compuestos de duración intermedia, un bloqueo entre los 2 y 3 minutos con una duración de 30 a 60 minutos. Por último, los de acción corta también tienen su bloqueo entre los 2 y 3 minutos, pero con una duración de 12 a 15 minutos. El bloqueo máximo está relacionado con el momento en el cual se considera adecuado realizar la maniobra de intubación evitando la intensa liberación de catecolaminas que puede producirse por una relajación incompleta o inadecuada.

Los derivados esteroides se caracterizan por producir poca o nula liberación de histamina, efecto vagolítico y excreción renal. Los benzilisoquinolínicos, producen liberación de histamina y no son vagolíticos.

***d*-tubocurarina**

También conocido como Curare, es el primer agente que se utilizó para producir relajación muscular en anestesia. A pesar de su antigüedad, sigue siendo utilizado en la práctica anestésica actual. Es un compuesto de acción prolongada, que como efecto adverso produce la liberación de histamina, sobre todo si se lo inyecta en forma rápida. La histamina liberada produce rubefacción y a nivel cardiovascular, hipotensión. Como no tiene acción vagolítica, no produce taquicardia, a menos que esta sea secundaria a la liberación histamínica. La *d*-tubocurarina no tiene un metabolismo activo, se excreta por riñón y secundariamente por hígado, sin embargo está contraindicada en pacientes con falla hepática y renal.

Atracurio

Esta droga fue diseñada mientras se buscaba un relajante no despolarizante que sufriera degradación de Hofmann, esta consiste en sufrir una transformación química que lo inactiva a un pH y temperatura adecuados. El atracurio se transforma a amonio terciario en la circulación sanguínea. Posee la capacidad de liberar histamina, con la consecuente hipotensión y rubor facial. Las características de su metabolización hacen que sea posible de administrar en individuos con falla hepática y renal graves, sin embargo, su metabolito, que posee estructura de amonio terciario, puede producir excitación del SNC.

Mivacurio

Es una droga de duración corta que puede ser utilizada para procedimientos cortos e intermedios mediante la infusión continua, sin afectar el tiempo de recuperación del paciente. Su corta duración se debe a que es metabolizada un poco más lentamente que la Succinilcolina por la colinesterasa sérica. También produce liberación de histamina. Sus metabolitos se excretan por riñón y bilis. Es una buena droga para realizar procedimientos de intubación durante la urgencia (90 a 120 segundos).

Pancuronio

Es una droga esteroide de acción prolongada, que se caracteriza por su alta potencia, un leve efecto vagolítico, con taquicardia, aumento de la tensión arterial y del gasto cardiaco, y por no liberar histamina. Sólo 10 a 20 % sufre metabolización hepática y el resto se elimina por riñón. Es ideal para cirugías prolongadas en las que puede ser deseable un leve aumento de la frecuencia cardíaca y de la presión arterial.

Vecuronio

Esta droga de duración intermedia, se caracteriza porque prácticamente no tiene acción vagolítica y al ser esteroide tampoco produce liberación de histamina, de esta manera sus efectos adversos son poco frecuentes. Su metabolismo hepático y excreción renal tienen la misma importancia, sin embargo es una droga de elección en pacientes con falla renal grave.

Rocuronio

Es un relajante muscular de duración intermedia, pero de comienzo más rápido que los otros. Tiene estructura esteroide y no produce liberación de histamina. Se elimina 30% por riñón, y el resto por bilis. No tiene metabolitos activos y se acumula en caso de falla hepática.

Galamina

Es un fármaco de duración de acción prolongada, y fue el primer relajante muscular sintetizado, a partir del cual surgió la Succinilcolina. Su estructura hace que sea altamente vagolítico, y también por su poca potencia y excreción exclusivamente renal, es una droga que ya no se usa.

Alcuronio

Es un derivado semisintético con estructura química diferente a los demás. Se caracteriza por una duración de acción prolongada, y una alta estabilidad hemodinámica sin liberación de histamina. Prácticamente sin metabolizarse se excreta por orina, y una muy poca cantidad por bilis.

En Anestesia, salvo para las drogas que sufren degradación de Hofmann (Atracurio, 51W89), la terminación de acción muchas veces debe realizarla el anestesiólogo ya que es muy difícil calcular el tiempo exacto de duración de la cirugía. Para eso se utiliza Neostigmina, que va a proveer un bloqueo máximo de la acetilcolinesterasa a nivel periférico, aumentando a acetilcolina de la brecha neuromuscular y desplazando por competición al bloqueante. Muchas veces se puede agregar una pequeña dosis de atropina (0,3 mg) para bloquear selectivamente los efectos de la acetilcolina liberada de las terminales parasimpáticas.

Anestésicos Locales

Durante siglos, los nativos de los Andes mascaron hojas de coca (*Erythroxylon coca*), que tenía acciones estimulantes y eufóricas, esto se debía a un extracto alcalino que estas poseían (cocaína). En 1860 se aisló por primera vez este compuesto y durante esos años, muchos investigadores, entre ellos Freud, se dedicaron a su estudio ya que al probarlo vieron que producía adormecimiento de la lengua. En 1884 se la comienza a utilizar en anestesia para cirugías oftálmicas. En esos años, también se la comenzó a utilizar para producir bloqueos por infiltración. A causa de su toxicidad, en el año 1892 se empieza a buscar sustancias sintéticas para reemplazarla, con resultados en 1905, con la síntesis de la Procaína, prototipo de anestésico local por años.

Los anestésicos locales tienen la propiedad de actuar en cualquier parte del SNC y sobre cualquier tipo de fibra, así pueden bloquear tanto la conducción sensitiva como la motora, y al final de su acción, produce la recuperación total de las funciones de la región bloqueada sin producir lesión de ésta.

En la actualidad se cuenta con varios anestésicos locales que pueden ser divididos en dos grupos principales de acuerdo a su estructura química, Amidas o Esteres.

Mecanismo de acción

A pesar de su capacidad de bloquear tanto fibras motoras como sensitivas, la aplicación terapéutica de los Anestésicos Locales es el bloqueo de la conducción del impulso nervioso doloroso. Esto lo logran produciendo el bloqueo de los canales de Na^+ Voltaje-dependientes en los axones.

Para conducir el impulso, la célula abre los canales de Na^+ produciendo el incremento de cationes hasta llegar al umbral y luego la despolarización. Al bloquear los canales, no van a entrar cargas positivas, pero sí pueden salir, hiperpolarizando la célula y alejando el umbral. Reduce también la tasa del incremento del potencial de acción y retrasa la conducción del impulso nervioso. Todo esto reduce la probabilidad de producción del potencial de acción.

Tienen también la capacidad de bloquear canales de K^+ , sin embargo las concentraciones necesarias deben ser altas y no afectan de manera significativa el bloqueo de la conducción producido por el bloqueo de los canales de Na^+ .

Una vez que llegan al axón, hay que tener en cuenta varios factores. Por un lado, la biofase de los Anestésicos locales se encuentra dentro del axón, o sea que producen el bloqueo de los canales de Na^+ voltaje-dependientes desde el interior de la célula, para ello deben primero entrar.

Hay que considerar que todos son drogas básicas y con un pKa alto, por lo que va a predominar siempre la Fracción Ionizada, esa es la fracción que no pasa las membranas y que no puede entrar a la célula, por lo tanto la mayoría de la droga no va a actuar. A pesar de eso, la Fracción No Ionizada es lo suficientemente liposoluble como para atravesar membranas y bloquear la conducción. Por esta razón hay que tener la precaución de no anestesiarse zonas con pH muy bajo ya que aquí sí la Fracción No Ionizada será insuficiente (abscesos).

Si bien la Fracción No Ionizada es la que puede entrar en el axón, la Fracción Ionizada es la activa y la que puede bloquear los canales por lo que la fracción de anestésico Local que entra debe ionizarse nuevamente.

Por último, la acción de los Anestésicos Locales se ejerce solamente en los canales de Na^+ activos, así cuando este se abre, producen cambios conformacionales que lo inactivan temporal y reversiblemente.

Para resumir el mecanismo de acción de los Anestésicos Locales, podemos decir que la Fracción Ionizada es la activa, su biofase se encuentra en el interior de la célula y van a ejercer su acción bloqueando los canales de Na^+ activos.

Farmacocinética

Absorción: Aunque existe una gran variedad de técnicas para realizar anestesia local, básicamente hay dos formas de aplicación, la inyección del anestésico en el sitio de acción (infiltración, bloqueo regional, plexual, etc.), o su aplicación en forma tópica (cremas, colirios). De la primera forma, se están salteando todas las barreras que la droga necesita atravesar; de la segunda, todas las drogas atraviesan las barreras fácilmente, por lo que podemos decir que en general la absorción es buena y suficiente para todos los Anestésicos Locales.

Distribución: En general, los Anestésicos Locales tienen una amplia distribución en todo el organismo, y al ser liposolubles pueden atravesar BHE. Al ser drogas básicas tienen una alta afinidad por las α -1-glicoproteínas ácidas.

Metabolismo: Como se menciona al principio, los Anestésicos Locales se dividen de acuerdo a su estructura química en Esteres y Amidas, para ello, existen dos grupos de enzimas que los van a metabolizar, las esterasas que se encuentran circulando en plasma (entre ellas la colinesterasa sérica) y las amidasas a nivel hepático (metabolismo microsomal).

La Lidocaína, droga patrón del grupo de las amidas, es también la droga patrón dentro de las drogas de eliminación con cinética de orden 0, es decir, Flujo Dependientes, por eso hay que ser cuidadoso al administrarla en pacientes con falla hepática.

Excreción: La mayor parte de los metabolitos tanto de los esterases, como de las amidas se eliminan por riñón, sin embargo, muchos pueden ser tóxicos por lo que hay que tener en cuenta la función renal del paciente.

La Concentración Bloqueadora Mínima, es la mínima cantidad de droga necesaria para bloquear un nervio por una cantidad de tiempo establecida. El estudio de las potencias en nervios aislados, o sea, in vitro, puede dar claramente una idea de las potencias de los diferentes anestésicos locales ya que se trabaja en un medio previamente establecido y en condiciones constantes (pH, temperatura, etc.).

Al momento de realizar una anestesia local, entran en juego una gran cantidad de factores que deben ser tenidos en cuenta y que pueden determinar el éxito o el fracaso de la anestesia.

- *Potencia del anestésico.* Mientras más potente sea la droga, menor va a ser la cantidad necesaria.
- *Comienzo de acción.* Este va a depender de la *liposolubilidad* de la droga, pero también de la *distancia* a la cual se encuentre de la fibra nerviosa, así como del

- grosor* y del *tipo* de fibra. Es decir mientras más cerca, mientras más fina y si son fibras sensitivas, más rápidamente se van a bloquear.
- *Duración de acción.* De por sí y a partir de la concentración bloqueadora mínima, los anestésicos locales se pueden diferenciar según su duración de acción, por lo que ésta va a ser muy variable. Sin embargo, la *vascularización* de la zona a infiltrar va a modificar la duración de acción. Mientras mayor sea la circulación, más rápido se va a producir el pasaje del anestésico hacia la sangre y más rápido va a finalizar su acción. Muchos anestésicos locales vienen asociados a vasoconstrictores (adrenalina) que disminuyen mucho la circulación; sin embargo, éstas asociaciones no se pueden utilizar en zonas de circulación terminal (dedos, nariz, orejas y genitales).
 - *Tipo de fibra.* Se pueden considerar tanto *fibras motoras como sensitivas o fibras mielínicas y amielínicas*. Las fibras sensitivas y las fibras amielínicas se bloquean más rápidamente, esto es porque las fibras mielínicas tienen conducción saltatoria por lo que debe bloquearse por lo menos tres Nodos de Ranvier, en cambio la fibra amielínica tiene conducción continua. Las fibras más gruesas se bloquean más lentamente, sin embargo, hay que tener en cuenta que algunos nervios llevan fibras tanto sensitivas como motoras y si las sensitivas van por dentro, puede bloquearse la función motora antes que la sensibilidad.
 - *pH.* El pH del medio se relaciona con la Ionización de la droga. Al ser básicas, un pH muy descendido va a determinar que predomine la Fracción Ionizada y entonces la Fracción No Ionizada sea insuficiente para ejercer su acción. Esto se ve principalmente en zonas abscedadas donde el pH es muy bajo.

Toxicidad de los Anestésicos Locales

Los anestésicos locales tienen la capacidad de actuar bloqueando los canales de Na^+ de diferentes órganos, sin embargo sus acciones se manifiestan en SNC, como anestésicos o en corazón como antiarrítmicos. Sus efectos adversos deben ser tenidos en cuenta ya que se pueden manifestar de diferentes maneras y así un procedimiento simple puede sufrir complicaciones que muchas veces pueden ser evitadas.

SNC: Los efectos adversos en general se hacen más frecuentes cuando se inyectan grandes concentraciones de anestésicos en forma local o cuando accidentalmente se dan en forma intravenosa. En general, los anestésicos más potentes tienen mayor facilidad para producir toxicidad. La gran mayoría de los anestésicos locales, con excepción de la Cocaína, son drogas depresoras del SNC. Sin embargo, su toxicidad se va a manifestar produciendo primero un cuadro de excitación, que avanza hacia la depresión y luego produce convulsiones, produciendo la muerte por depresión respiratoria y paro cardíaco. Este cuadro de excitación se produce porque los anestésicos locales, al ser drogas depresoras, van a actuar, inhibiendo las vías inhibitorias en la corteza cerebral.

Sistema Cardiovascular: Todos los anestésicos locales ejercen su acción en forma directa tanto sobre corazón como sobre la vasculatura periférica. El principal mecanismo de acción es la disminución de la velocidad de despolarización de las fibras de Purkinje y del músculo ventricular; esto está dado por el bloqueo de los canales rápidos de Na^+ . De esta manera, van a disminuir todas las propiedades cardíacas

(frecuencia, contractilidad, conductibilidad y excitabilidad). A nivel vascular periférico, las dosis bajas de anestésicos producen vasoconstricción, sin modificar la presión arterial. Las dosis mayores en cambio, producen vasodilatación con disminución de la resistencia periférica. La Cocaína es el único anestésico local estimulante a nivel cardiovascular por su capacidad de inhibir la recaptación de catecolaminas.

Hipersensibilidad: Las reacciones alérgicas que se producen pueden presentarse desde mínimas, con una leve irritación local hasta cuadros de hipersensibilidad con riesgo para la vida del paciente. Los ésteres son los anestésicos que producen este tipo de reacciones con más frecuencia, las amidas de por sí casi no son capaces, sin embargo pueden producir reacciones alérgicas por la presencia de coadyuvantes en los preparados (metilparabeno y propilparabeno).

Tipos de Anestesia Local

Existe una gran variedad de técnicas para realizar anestesia local. Estas se pueden utilizar para cirugías mayores, menores, procedimientos microinvasivos y para tratamiento del dolor.

Tópica: Los preparados son en forma de cremas, jaleas y colirios. Se utilizan para cirugías oftálmicas y para anestesiar piel y mucosas. Las jaleas se utilizan frecuentemente al momento de realizar endoscopías o colocar sondas donde actúan como anestésico y lubricante. Si hay lesión en piel y mucosas, puede pasar a la circulación general una cantidad importante de anestésico, con efectos adversos sistémicos. Sobre tejidos sanos, puede tardar hasta media hora en hacer efecto, por eso se usa esta vía principalmente para lubricación (sonda vesical, tubo orotraqueal, endoscopios).

Infiltrativa: En esta técnica se inyecta anestésico local directamente en los tejidos, sin tomar en cuenta la trayectoria de los nervios. Puede utilizarse sólo para piel y también para los órganos más profundos. La adición de vasoconstrictores (adrenalina) puede duplicar la duración de acción, sin embargo no se deben utilizar en zonas de circulación terminal (dedos, orejas, nariz y pene). Este técnica tiene la ventaja de no alterar las funciones corporales, sin embargo, para lesiones relativamente pequeñas puede ser necesario utilizar dosis altas, con mayor riesgo de reacciones adversas.

Bloqueo de Campo: También llamada Anestesia Troncular, esta técnica consiste en la inyección subcutánea de anestésico de modo que se bloquea la región distal a la zona de inyección. Los fármacos y dosis son similares a los que se utilizan para infiltrar, con la ventaja que con dosis similares o menores se puede bloquear una zona mayor (ej. bloqueo a nivel del codo del nervio cubital para suturar herida superficial de 10 cm en antebrazo).

Bloqueo Nervioso: Llamada Anestesia Regional, se bloquean las raíces y los plexos nerviosos, produciendo una zona de anestesia aún mayor. Se produce un bloqueo mayor, tanto sensitivo como motor. Se pueden bloquear plexo braquial, nervios intercostales, plexo cervical, plexo sacro, o sus principales raíces, mediano, cubital, ciático, poplíteo, etc. Aquí hay que tener en cuenta la concentración del fármaco, el

tiempo, la ionización y la distancia hasta las fibras. Hay que considerar que los anestésicos no se inyectan dentro de los nervios porque es doloroso y puede producir lesión. En esta técnica se utilizan aparatos de electroestimulación que miden la distancia a los nervios, de esta manera se pueden producir bloqueos altamente selectivos.

Anestesia Regional Intravenosa (bloqueo de Bier): La técnica consiste en la utilización de las venas para producir la llegada del anestésico a los nervios. Por medio de un vendaje compresivo se produce el vaciado de los vasos, proximal a este vendaje se utiliza un manguito (100 a 150 mmHg por encima de la sistólica) que impide el pasaje de anestésico desde la vena (previamente canulada) hacia la circulación sistémica. Esta técnica se utiliza mucho en cirugía de miembro superior, produciendo en menos de diez minutos la anestesia total de la zona. Las desventajas son que no se puede utilizar por más de dos horas, hay que aguardar por lo menos media hora antes de poder liberar el manguito, así no pasan niveles tóxicos de anestésico a sangre, y por último, la sensibilidad, con aparición de dolor, se recupera rápidamente luego de la liberación del manguito.

Anestesia Raquídea, Subaracnoidea o Intradural: Son todos sinónimos para la misma técnica. Consiste en la inyección del anestésico en el LCR del espacio lumbar. La médula espinal en los adultos, termina por arriba de la segunda vértebra lumbar, dando la cola de caballo. Desde aquí hacia abajo, se encuentran las raíces nerviosas y LCR, siendo este sitio el ideal para inyectar el anestésico sin riesgos de lesionarla. Utiliza dosis bajas de anestésicos y el comienzo es rápido. Su acción finaliza rápido y no se pueden producir bloqueos muy prolongados. Como complicaciones puede haber infección, hematoma o traumatismo directo por la aguja, y con frecuencia se puede presentar cefalea.

Anestesia Epidural, Extradural o Peridural: A diferencia de la anterior, la aguja no perfora la duramadre, sino que al ser de punta roma, la empuja y hace que se inyecte el anestésico en el espacio epidural. Otra diferencia que se presenta es que al no perforar la duramadre se puede realizar a cualquier nivel vertebral, reduciendo el riesgo de lesionar la médula espinal. Produce su efecto por el bloqueo de las raíces sensitivas que entran a la médula por los agujeros de conjunción. Las dosis son mayores a las necesitadas para la anestesia raquídea y a la vez tiene mayor reabsorción, con niveles más altos en sangre. Esta vía es ideal para la colocación de catéteres epidurales para producir analgesia en el postoperatorio por periodos prolongados de tiempo.

Anestesia Combinada Espinal-Epidural: Esta técnica puede disminuir o eliminar las desventajas de cada una de las técnicas, raquídea o epidural, por separado, mientras que conserva sus ventajas. Esta administración consiste en el uso de dosis bajas de anestésicos y opioides, proporcionando un comienzo de acción rápido, una duración de acción prolongada, menor absorción sistémica de anestésicos, y un bloqueo sensitivo con mínimo bloqueo motor. Esto hace que sea una técnica muy usada en obstetricia y traumatología. Dentro de los efectos adversos, pueden combinarse los espinales y epidurales. Las agujas, al ser combinadas, pueden doblarse o desviarse produciendo una anestesia incompleta, puede producirse la migración de los catéteres epidurales, el bloqueo espinal puede ser prolongado por el pasaje de anestésico desde el exterior hacia

el LCR por el orificio de la duramadre, y por último, la perforación de la duramadre puede aumentar el riesgo de meningitis.

Tipos de anestésicos Locales

Químicamente los Anestésicos Locales pueden dividirse en amidas y ésteres. Los ésteres fueron los más utilizados durante mucho tiempo, con la Cocaína siendo el primero en descubrirse y luego la Procaína. En la actualidad, las amidas son utilizadas más frecuentemente, sin embargo los ésteres tienen usos establecidos. La principal causa del desuso de estos radica en su potencialidad para producir reacciones alérgicas, mucho menor en la primeras, sin embargo, los adyuvantes de éstas hacen que no queden libres de estos efectos.

Amidas

Lidocaína

Es la droga patrón de los Anestésicos Locales. Se puede utilizar por vía parenteral o local, como gel. Es el único que se utiliza como antiarrítmico y por vía intravenosa. Es la droga patrón dentro del grupo de fármacos que tienen cinética de eliminación flujo dependiente, sin embargo, su duración de acción va a depender de la concentración utilizada, del sitio de inyección, la vascularización y la presencia o no de vasoconstrictores. Sus aplicaciones son amplias y puede utilizarse en prácticamente cualquier proceso que requiera anestesia de duración intermedia, 1 a 3 horas. Sus efectos adversos sistémicos son principalmente sobre SNC y sobre corazón.

Bupivacaína

Es un agente capaz de producir anestesia por períodos prolongados, así como producir un bloqueo más selectivo sobre fibras sensitivas que motoras. Por estas propiedades es muy utilizado para el trabajo de parto y para analgesia postoperatoria prolongada por medio de catéteres. Posee mayor cardiotoxicidad que la lidocaína, porque se disocia más lentamente de los canales de Na^+ . De esta manera puede producir arritmias ventriculares graves y depresión del miocardio si se inyecta accidentalmente por vía intravenosa.

Etidocaína

Tiene un comienzo de acción rápido, similar a la Lidocaína, pero una duración más prolongada, como la Bupivacaína. A diferencia de esta última, produce un bloqueo motor más importante, por lo que se utiliza en procesos que requieren relajación del músculo esquelético y no tanto en trabajo de parto o para analgesia postoperatoria. Su cardiotoxicidad es similar a la de la Bupivacaína.

Prilocaína

Tiene una duración de acción similar a la Lidocaína. Su principal diferencia radica en que produce poca vasodilatación y puede ser utilizado sin vasoconstrictores. Esto también la hace útil para la anestesia regional intravenosa. Su reacción adversa más importante se da por la metabolización de su estructura hasta la producción de metahemoglobina.

Ropivacaína

Se desarrolló buscando una droga similar a la Bupivacaína pero con menos cardiotoxicidad. Es levemente menos potente, pero a la vez respeta aún más a las fibras motoras.

Esteres

Procaína

Fue droga patrón de los Anestésicos Locales, cayendo en desuso por su baja potencia, comienzo de acción lento y duración corta. Se puede utilizar para infiltración local y para producir bloqueo nervioso con fines diagnósticos. A pesar de tener baja toxicidad, puede producir reacciones alérgicas. Al metabolizarse, produce ácido paraaminobenzoico (PABA), que inhibe la acción de las sulfonamidas, por lo cual no debe darse en individuos consumiendo estos quimioterápicos.

Cocaína

Produce anestesia y vasoconstricción secundaria a la inhibición de la recaptación de catecolaminas. Por esto también tiene propiedades euforizantes. Se puede utilizar solamente en preparados para producir anestesia tópica en las vías aéreas superiores, produciendo analgesia y por la vasoconstricción, reduce el sangrado. El desvío de su uso por su alto potencial adictivo hizo que se dejara de lado como Anestésico Local. A pesar de esto, es necesario aclarar que su eficacia como anestésico es excelente.

Tetracaína

Es mucho más potente y de acción más prolongada que la procaína, así como también es más tóxica. Se usa para anestesia raquídea cuando se necesita bloqueo prolongado, sin embargo la aparición de la Bupivacaína hizo que caiga en desuso. En la actualidad, se limita a preparados para uso en oftalmología.

Clorprocaína

Tiene un comienzo de acción rápido, con duración corta así como una toxicidad aguda reducida por su rápida metabolización. Antes, producía bloqueo sensitivo y motor prolongado después de su uso para anestesia raquídea y epidural, sin embargo, los nuevos preparados, con EDTA cálcico como conservador, no producen esta neurotoxicidad, pero sí dolor lumbar por la producción de tetania de los músculos pararraquídeos.

Benzocaína

Se la utiliza como anestésico tópico en dermatología, o en pastillas para el dolor de garganta.