

ANESTESIA INTRATECAL PARA CESÁREA

Bajas dosis de levobupivacaina pesada más fentanil

Sergio Cabarique MD*, Ricardo Nates MD*, Jesús Zapata MD*

Resumen

La anestesia regional es una de las técnicas preferidas para la cirugía de cesárea por dar acceso a una mejor condición quirúrgica, por la baja tasa de mortalidad materna y fetal, lo que anima al cuerpo médico, paramédico e inclusive a las pacientes a su práctica cotidiana. El objetivo de esta revisión del tema es describir cómo dosis bajas de fentanil más levobupivacaina ofrecen un bloqueo sensitivo y motor adecuado sin compromiso hemodinámico de la paciente, obteniendo así una rápida recuperación y adecuada analgesia postoperatoria, disminuyendo el uso de medicamentos vasopresores, inotrópicos, analgésicos y antieméticos. Conscientes de que aún no existe la técnica ideal para el parto por cesárea y conociendo el auge y el gran número de anestesiólogos que prefieren la anestesia subaracnoidea, se deja a disposición esta revisión que en el futuro puede servir como base referencial para un trabajo de corte analítico.

Palabras clave: anestesia intratecal, levobupivacaina pesada intratecal, fentanil intratecal, dosis bajas.

Introducción

Desde finales del siglo XIX cuando August Bier de Kiel introdujo la anestesia espinal intrarraquídea, notó la variabilidad en el nivel e intensidad de la anestesia que se producía con la misma técnica en diferentes pacientes.

Arthur Baker en Londres fue el primero en estudiar este problema y W. Babcock en Filadelfia establece con sus investigaciones a comienzos del siglo XX los principios que aun continúan siendo válidos y son fundamentales en la práctica de la anestesia raquídea.¹

Esta ha tenido uso intermitente en obstetricia desde 1900. En el pasado la incidencia alta de efectos secundarios fue la limitación para su uso.

Hacia principios del decenio de 1980 los expertos recomendaban bloqueo epidural, más que raquídeo para cesárea.² En la actualidad la anestesia intratecal para dicha cirugía es muy popular, porque es más segura, simple, fácil de colocar, rápida y de menor costo. Aunque es una técnica confiable y segura, tiene riesgos y limitaciones, por lo cual la bibliografía internacional recomienda utilizar dosis bajas de anestésicos locales con menos efectos secundarios.³

La importancia de hacer énfasis en la anestesia espinal se debe a la seguridad que brinda a la madre y al feto, así como al adecuado manejo del dolor y una recuperación postoperatoria más rápida, ofreciendo un pronto inicio y latencia, con menor riesgo de toxicidad sistémica y mejor calidad del bloqueo anestésico.

El objetivo de esta revisión es describir cómo con dosis bajas de fentanil más levobupivacaina se ofrece un bloqueo sensitivo y motor adecuado sin compromiso hemodinámico de la paciente, obteniendo así rápida recuperación con adecuada analgesia postoperatoria, disminuyendo el uso de medicamentos vasopresores, inotrópicos, analgésicos y antieméticos.

* Residentes III Anestesiología y Reanimación. Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Hospital de San José.

** Este trabajo fue realizado bajo la tutoría del Dr. Luis Eduardo Reyes, Coordinador de Investigación Servicio de Anestesiología Hospital de San José. Profesor Asistente Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, y de la Dra. Stella Ortegón de Muñoz, jefe del Servicio de Anestesiología Hospital de San José. Profesora Asociada Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud

Marco teórico

La molécula de bupivacaína, anestésico local de acción prolongada, tiene un átomo de carbono asimétrico, lo que origina que existan dos formas moleculares simétricas, cada una de ellas imagen en espejo de la otra. La preparación comercial es una mezcla racémica de estos dos isómeros, uno de ellos que gira hacia la izquierda, denominado por ello S(-), del latín *siniestro*, o *levo*, del inglés *left* (izquierdo); la otra gira hacia la derecha, distinguida con la letra R(+), la inicial de la palabra inglesa *right*. La levobupivacaína es el isómero levógiro de la bupivacaína.

La molécula de levobupivacaína se introdujo en la práctica clínica después de que se presentaron casos de toxicidad con la bupivacaína y se pudo comprobar que el isómero dextro R(+) era el principal responsable de estos efectos indeseables. Era de suponer que si se utilizaban únicamente moléculas del isómero *levo*, se podría obtener el mismo efecto clínico de la mezcla racémica, con un menor índice de complicaciones.

Químicamente, es un anestésico local de tipo amino-amida. Su producción comercial para uso clínico se llevó a cabo porque se observó en forma experimental que el isómero dextro, R(+), tenía un umbral menor para ocasionar los fenómenos de neurotoxicidad que se asocian con la bupivacaína, como las convulsiones, o los fenómenos de cardiotoxicidad como la taquicardia y otras arritmias, los bloqueos aurículo-ventriculares, el ensanchamiento del QRS y la fibrilación ventricular.⁴ El isómero *levo* fue utilizado en animales como ratas y se comparó su efecto con el dextro. Se encontró que a dosis de 2 mg/kg todos los animales del grupo dextro desarrollaron apnea, bradicardia, hipotensión y finalmente murieron, en tanto que en el grupo de levobupivacaína ningún animal hizo apnea y solo el 30% de ellos presentó bradicardia leve.⁵

Lo expuesto junto con otros estudios similares, llevó a los investigadores a concluir que la levobupivacaína era un fármaco mucho menos tóxico que

la mezcla racémica de bupivacaína, pero con una actividad clínica similar. Además, se han hecho estudios electrofisiológicos en animales, que han demostrado que el bloqueo del estado inactivado de los canales de sodio es estereoselectivo, siendo el isómero R (+) más potente y rápido que el S(-). Esto último explica los mayores índices de cardiotoxicidad asociados al primero, debido a una mayor contribución del bloqueo en el estado inactivado durante la fase "plateau" del potencial de acción de la fibra miocárdica.⁶

Algunos de los primeros estudios clínicos en humanos que conocemos se han desarrollado en Brasil, país líder en este campo, cuyos investigadores tienen una buena experiencia al respecto, como el estudio de Goveia que compara las formas racémica y la levógiro de la bupivacaína en peridural.⁷ Si bien la literatura mundial no es muy rica en estudios en humanos con la levobupivacaína, los datos que se tienen hasta el momento hacen presagiar que este fármaco va a tener un buen posicionamiento dentro de los anestésicos locales utilizados en la especialidad.

Química

La levobupivacaína es un anestésico local del tipo del amino-amida y como todos ellos es una base débil y su molécula tiene tres porciones: un grupo amina, soluble en agua en su forma cuaternaria, una cadena intermedia, en donde se encuentra el grupo amida (CO-NH) y un extremo lipófilo, que es un anillo bencénico con dos grupos metilo. El elemento situado entre el grupo amina y la cadena intermedia es el carbono asimétrico que origina la diferencia entre los dos isómeros *levo* y *dextrobupivacaína*. El fármaco se encuentra en equilibrio dinámico entre su forma terciaria, que es una base libre y la forma cuaternaria, con una carga positiva, lo que la hace hidrosoluble.

El pKa (es el pH al cual el 50% del anestésico local se encuentra en la forma con carga y el 50% sin ella) de la forma *levo* es de 8.1, igual al de la mezcla racémica de bupivacaína. De acuerdo con la acidez o alcalinidad del medio, predomina una de

las dos formas. En la medida que aumenta el pH a nivel local hacia la alcalinidad y se acerca al pKa, aumenta el porcentaje de moléculas en forma base o neutra, que son las que penetran a través de las membranas de los axones. Por el contrario, si el pH es bajo como sucede cuando existe infección, hay un menor porcentaje de moléculas en forma neutra, lo que ocasiona que disminuya la penetración del anestésico a través de la membrana.

Unión a proteínas

La bupivacaína se une a las proteínas en un 95%, en especial a la alfa-1- glucoproteína ácida y en menor proporción a la albúmina; se presume que el isómero levo tiene un comportamiento similar, aunque no hay datos conclusivos al respecto, salvo reportes de estudios *in vitro*, en donde se habla de una unión a proteínas superior al 97%. En consecuencia, solo el 5% (o el 3%, de acuerdo con los estudios *in vitro*) corresponde a la fracción libre, disponible para actuar, pero también responsable de las manifestaciones de toxicidad. Los pacientes desnutridos e hipoproteicos, aquellos con síndrome nefrótico y los neonatos, tienen para una misma dosis una mayor cantidad de fármaco libre que los pacientes normales, por lo cual presentan fenómenos de toxicidad con una cantidad menor de droga. Claro que con la levobupivacaína existe un margen mayor de seguridad que con la mezcla racémica.

Farmacocinética

Los estudios farmacocinéticos clásicos se realizan por lo general a partir de la aplicación endovenosa por tener esta vía menos factores que induzcan a error, como puede suceder cuando se utiliza otra en la que la absorción pueda variar por factores no controlados. Ello tiene claras limitaciones en el fármaco que nos ocupa, por la posibilidad de toxicidad si se aplica intravenoso y porque sus indicaciones clínicas se refieren a otras vías de administración.

El doctor Faccende del Hospital St. John de Livingston, Inglaterra, en 1998 comparó la concentración máxima, el tiempo máximo y el área bajo la curva después de aplicar por vía epidural 15 ml de bupivacaína al 0.5%, levobupivacaína al 0.5% o al 0.75%, en un estudio doble ciego, a 30 pacientes programados para cirugía de várices de miembros inferiores. Los resultados se muestran en la **Tabla 1**.

Tabla 1. Resultados del hospital St. John de Livingston, Inglaterra

	Bupivacaína al 5%	Levobupi al 0.5%	Levobupi al 0.75%
Cmax (microgr/mL)	0.414	0.582	0.811
T max (horas)	0.21	0.37	0.29
AUC (horas/μg/mL)	2.044	3.561	4.930

Concluyó que las mayores concentraciones plasmáticas observadas después de la administración de levobupivacaína podrían reflejar diferencias en la captación de los enantiómeros de la bupivacaína desde el espacio peridural. Pero anotó que la relevancia clínica de tales resultados es incierta sin el conocimiento absoluto de la unión a las proteínas de la nueva droga.⁸

Dos años más tarde el mismo autor presentó un *póster* en el Congreso Mundial de Anestesia en Montreal sobre el mismo tema, pero para cesárea, utilizando una dosis mayor: 25 mL de levobupivacaína al 0.5% o de bupivacaína al 0.5%, encontrando, a diferencia del estudio anterior, que los parámetros farmacocinéticos fueron similares en los dos grupos. Pero además observaron una relación vena umbilical/vena materna baja con las dos drogas, lo que era indicativo de una limitada transferencia placentaria y sugería que la disposición farmacocinética de la levobupivacaína desde el espacio peridural y su transferencia a través de la placenta es muy parecido a la de la bupivacaína.⁹

Cuando se analicen estudios farmacocinéticos que impliquen la aplicación de la droga por otras

vías como la subaracnoidea o el bloqueo del plexo braquial a sus diferentes niveles, se tendrá en cuenta que la absorción de la droga está determinada principalmente por factores como la vascularidad y la presencia de grasa en el sitio, además de otros factores no siempre fáciles de identificar o cuantificar. Así, se ha hallado que existen variaciones en la concentración máxima después de la aplicación peridural de 75 a 150 mg de levobupivacaína, que van de 0.58 a 1.02 mg/L. Luego de la aplicación para bloqueo del plexo braquial de 1 y 2 mg/k las concentraciones máximas han sido de 0.47 y 0.96 mg/L.

El área bajo la curva después de la aplicación peridural de 75 a 150 mg fue de 3.56 a 5.32 mg/L/hora y de 3 y 5.3 mg/L/hora después de bloqueos del plexo braquial con una dosis de 1 y 2 mg/k. Después de la aplicación de 40 mg por vía endovenosa, se ha encontrado un volumen de distribución de 67 litros, un tiempo medio beta de eliminación de 1.3 horas y un aclaramiento de 0.65 mL por minuto (39 mililitros por hora). Como la mezcla racémica, la levobupivacaína es metabolizada en el hígado, por el sistema citocromo P450. El aclaramiento se disminuye en forma proporcional a la disminución de la función hepática.

Farmacodinamia

El mecanismo de acción de la levobupivacaína es exactamente igual al de la bupivacaína racémica y en general al de todos los anestésicos locales: una vez alcanzada la concentración analgésica local mínima en la cercanía de las membranas de los axones, este fármaco produce un bloqueo de los canales de sodio en posición de reposo, de manera que no hay transmisión de impulsos nerviosos.

Esta acción se logra con una rapidez (latencia) sensiblemente igual a la de la bupivacaína. La duración de la acción es también similar a la del compuesto racémico. Los estudios iniciales mostraron algunas variaciones, de acuerdo con el modelo animal empleado, la vía de administración y las dosis.

En estudios posteriores en seres humanos, los reportes continuaron siendo bastante parecidos. Pero es interesante anotar que algunos favorecen a la levobupivacaína, como el de Aps y Reynolds,¹⁰ quienes encontraron que aplicada a nivel cutáneo, la levobupivacaína tenía un tiempo de duración de la acción significativamente mayor si se utilizaban concentraciones entre 0.016% y 0.125%, aunque no lo observaron cuando las concentraciones fueron mayores o menores. Estos autores atribuyeron el hallazgo a una acción vasoconstrictora de la levobupivacaína superior a la de la dextrobupivacaína.

Toxicidad

Gennery y McLeod¹¹ en el estudio doble ciego de voluntarios presentado en forma de *póster* durante el Congreso Mundial de Anestesia en Montreal en Junio del año 2.000, administraron por vía endovenosa 10 mg/minuto de bupivacaína o de levobupivacaína hasta la aparición de síntomas tempranos de toxicidad del sistema nervioso central. Estos se vieron con una dosis menor (47.1 mg) con la bupivacaína que con la levobupivacaína (56.1 mg). La reducción en el índice sistólico fue menor con la levobupivacaína (-5.14 mL/m²) que con la bupivacaína (-11.86 mL/m²), como también el índice de aceleración (0.09 S-2 vs. -0.2 S-2) y la fracción de eyección (-2.5% vs. -4.29%). De lo anterior se deduce que el efecto inotrópico negativo fue menor con levobupivacaína que con bupivacaína, medido a través del índice sistólico (-9.7% vs. -21.4%), del índice de aceleración (-6.6% vs. -14.6%) y de la fracción de eyección (-3.9% vs. -6.6%).

La levobupivacaína produjo leves incrementos del intervalo PR y QT corregido, que fue mayor con bupivacaína, aunque las diferencias entre las dos drogas no fueron significativas.

Estos hallazgos confirmaron los reportes de Harding y Collier,¹² quienes concluyeron que la levobupivacaína causaba una menor depresión miocárdica que la bupivacaína o la ropivacaína, después de medir la frecuencia máxima de despolarización Vmax.

Los estudios en humanos ratificaron los experimentos con animales, como el de Huang,¹³ quien aplicó dosis progresivas de los dos fármacos a ovejas, hasta la aparición de convulsiones. Con dosis promedio de 103 mg de levobupivacaína y 85 mg con bupivacaína.

Aplicaciones clínicas

La levobupivacaína, a pesar de su reciente introducción en la práctica clínica, ha sido utilizada casi en todas aquellas circunstancias en las que está indicado un anestésico local de acción prolongada como la bupivacaína: peridural, subdural, bloqueos del plexo braquial a diferentes niveles, bloqueo de nervios intercostales y periféricos, bloqueos peribulbar y retrobulbar, infiltración local, analgesia obstétrica y manejo del dolor postoperatorio. La dosificación es similar a la de la bupivacaína, con algunas variaciones de acuerdo con lo expuesto.

Los diversos reportes que demuestran su menor toxicidad en comparación con la bupivacaína racémica, tanto en relación con el sistema nervioso central como a nivel cardíaco, nos ofrecen una mayor tranquilidad al respecto.

Sin embargo, persiste su potencial toxicidad si la dosis empleada es excesiva. Esto es importante tenerlo en cuenta en pacientes hipoproteinémi- cos, en malas condiciones generales, con síndrome nefrótico, en los neonatos o en aquellos con disfunción hepática importante.

En estas situaciones casos la dosis máxima tolerable disminuye en forma proporcional.

Efectos adversos

Son los mismos efectos no deseables que se pueden presentar con la bupivacaína y eventualmente con cualquier anestésico local: hipotensión, bradicardia, náuseas, vómito, prurito, cefalea, constipación, mareo y sufrimiento fetal.

Discusión

El auge de la anestesia regional espinal para las cesáreas electivas y las de urgencia que lo permitan, probablemente se debe a su sencillez, seguridad, efectividad, rapidez y costos.

Es bien sabido que a pesar de todas estas ventajas, también puede tener complicaciones, entre ellas las más frecuentes quizá sean las producidas por el bloqueo neurovegetativo simpático: hipotensión y bradicardia que pueden llegar a ser peligrosas. Se han ensayado innumerables modalidades de dosis y combinaciones de drogas tendiente a minimizar estos cambios hemodinámicos.

Con esta revisión queremos dejar la inquietud para que se realice un estudio con bajas dosis de levobupivacaína pesada más fentanil en anestesia intratecal para operación cesárea en nuestro medio.

Referencias

1. Hodgsons P, Spencers L. Innovaciones en anestesia raquídea. *Anesthesiol clin North América, Regional Anestesia*. 2000 Feb;18(2):237-50
2. Hawkins JL, Koonin LM, Palmer SK, et al. Related deaths during obstetric delivery in the United States, 1979-1190. *Anesth analg* 1997;86(2):277-84.
3. Dyer R, Joubert I. Low-dose spinal anaesthesia for Caesarean section. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2004;17(2):301-8.
4. Mazoit JX, Boico O. Myocardial uptake of bupivacaine. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of bupivacaine enantiomers in the isolated perfused rabbit heart. *Anesth Analg*. 1993;77(2): 477-82.
5. Denson DD, Behbehani MM, et al. Enantiomer-specific effects of an intravenously administered arrhythmogenic dose of bupivacaine on neurons of the nucleus tractus solitarius and the cardiovascular system in the anesthetized rat. *Anesthesiol Clin North América*. 1992;17(3): 311-16.
6. Valenzuela C, Snyders DJ, et al. Stereoselective Block of Cardiac Sodium Channels by Bupivacaine in Guinea Pig Ventricular Myocytes. *Circulation*. 1995;92(2):3014-24.
7. Goveia CS, Magalhaes E. Estudo duplo- cego comparativo do bloqueio sensitivo em peridural lombar com bupivacaína,

- formas racémica (RS) et al(S). Rev Bras Anesthesiol. 1997;47(supp 22) S159-60.
8. Faccenda KA. The pharmacokinetics of Levobupivacaine and Racemic Bupivacaine Following Extradural Administration. Reg Anesth Pain Med. 1998 May-Jun;23(3):160-70.
 9. Faccenda KA, Henderson DJ. Pharmacokinetics of Levobupivacaine and Racemic Bupivacaine Following Extradural Administration for Selective Cesarean Section. Proceeding of the 12th World Congress of Anaesthesiologists, Poster Presentation; Montreal; 2.000.
 10. Reynolds F. An Intradermal Study of the Local Anesthetics and Vascular Effects of the Isomers of Bupivacaine. Br J Clin Pharmacol. 1998;86(6):63-8.
 11. Gennery B, McLeod G. Systemic Toxicity and Efficacy of Levobupivacaine- Clinical Pharmacokinetics data. Proceeding of the 12th World Congress of Anesthesiologists. Poster Presentation; Montreal; 2000.
 12. Harding DP, Collier PA, Huckle RM. Cardiotoxic Effects of Levobupivacaine, Bupivacaine and Ropivacaine: An In vitro Study in Guinea Pig and Human Cardiac Muscle. 1998;12(Suppl 125).
 13. Huang YF, Pryor ME, Mather LE: Cardiovascular and Central Nervous System Effects of Intravenous Levobupivacaine and Bupivacaine in Sheep. Anesth Analg. 1998;86(2):797-804.

