

## Etidocaína. Una evaluación clínica

\*P.C. LUND. M.D., F.A.C.A., F.R.C.P. (C)

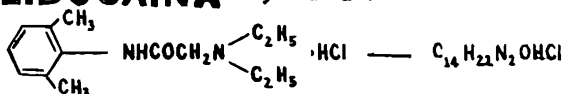
\*J.C. Cwik. M.D., F.A.C.A.

**D**URANEST<sup>®</sup> o etidocaína, es un nuevo agente anestésico local muy estable, el cual por su estructura química es bastante similar tanto a la lidocaína como a la bupivacaína, tal como se muestra en la Fig. 1. Sus propiedades físicas y químicas difieren significativamente de la lidocaína, especialmente en lo que se refiere a su mayor solu-

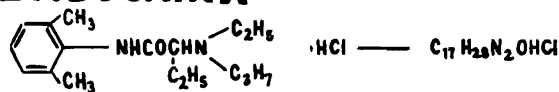
bilidad lipoidea y mayor ligamiento proteínico.<sup>1</sup> Los estudios en animales emprendidos por diversos investigadores, han mostrado que este agente tiene un periodo de latencia rápido, una frecuencia excelente y una duración prolongada de la anestesia.<sup>2,3</sup> En la tabla I se ilustran la potencia y la toxicidad aguda comparativas de lidocaína,

# ANESTESICOS LOCALES

## 1. LIDOCAINA (Xylocaína<sup>™</sup>)



## 2. ETIDOCAINA (Duranest<sup>™</sup>)



## 3. BUPIVACAINA (Marcaína<sup>™</sup>)

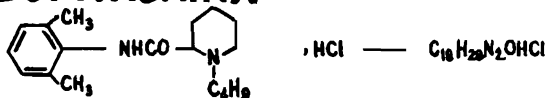


Fig. Nº 1

Servicio de Anestesiología del Conemaugh Valley Memorial Hospital, Johnstown, Pa.

\* Director del Servicio de Anestesiología. Profesor Adjunto de Anestesiología de la Escuela de Medicina de la Universidad de Pittsburgh.

\*\* Director Adjunto del Servicio de Anestesiología.

**TABLA I**  
**POTENCIA Y TOXICIDAD AGUDAS COMPARADAS**

| Agentes locales                                                  | Lidocaína | Etidocaína | Bupivacaína | Tetracaína |
|------------------------------------------------------------------|-----------|------------|-------------|------------|
| Concentración para anestesia peridural en el gato .....          | 2.0%      | 0.5%       | 0.5%        | 0.5%       |
| Potencia anestésica (comparativa) .....                          | 1         | 4          | 4           | 4          |
| Toxicidad aguda en inyección I.V. rápida (comparativa) .....     | 1         | 4          | 4           | 6          |
| Toxicidad aguda en administración subcutánea (comparativa) ..... | 1         | 2          | 5           | 7          |

Datos derivados de los estudios de Adams, Takman y Kronberg.

de Duranest y de otros dos agentes de acción prolongada, la tetracaína y la bupivacaína. En dicha tabla puede observarse que Duranest es cuatro veces más potente que la lidocaína, si consideramos su actividad anestésica y es equipotente a la bupivacaína y a la tetracaína. En lo que se refiere a la toxicidad aguda, es interesante notar que, cuando las drogas son administradas en inyección intravenosa rápida, el Duranest y la bupivacaína son cuatro veces más tóxicos que la lidocaína y más aún, que la tetracaína es seis veces más tóxica que la lidocaína. Sin embargo, cuando estos dos agentes fueron administrados subcutáneamente

en ratones,<sup>2</sup> la bupivacaína fue cinco veces más tóxica que la lidocaína, pero Duranest fue sólo dos veces más tóxico que la lidocaína. De manera semejante, diversas pruebas preclínicas en voluntarios humanos han indicado que Duranest produce analgesia prolongada sin que muestre irritación en los tejidos.<sup>4,6</sup>

Actualmente está aceptado que la actividad anestésica de un compuesto determinado, es afectada por numerosos factores químicos y físicos aparte de la solubilidad lipóidea específica. Por ahora no se ha aclarado el mecanismo preciso de esa actividad, pero en la tabla II se presentan al-

**TABLA II**  
**RELACION DE LA ESTRUCTURA CON LA ACTIVIDAD ANESTESICA**

| Agente        | Potencia Relativa | pKa  | Coficiente de Distribución | Porcentaje de ligamiento con la proteína del plasma | Estabilidad | M.W. | Horas de Duración** |
|---------------|-------------------|------|----------------------------|-----------------------------------------------------|-------------|------|---------------------|
| Lidocaína ... | 1                 | 7.87 | 3.6                        | 55                                                  | +++         | 271  | 1½-2½               |
| Mepivacaína . | 1                 | 7.69 | 12.1                       | 65                                                  | +++         | 285  | 2½-4                |
| Tetracaína .. | 4                 | 8.50 | 80.0                       | 75                                                  | +           | 300  | 4 -6                |
| Bupivacaína . | 4                 | 8.05 | 130.0                      | 74                                                  | +++         | 325  | 4½-5½               |
| Etidocaína .. | 4                 | 7.74 | 191.0                      | 94                                                  | +++         | 313  | 4 -7                |

\* Varía según los métodos de determinación.

\*\* Anestesia peridural aproximada que se induce con las dosis máximas.

gunos de los factores que parecen ser de importancia en la relación de la estructura del anestésico con su acción anestésica. Esto indica que la capacidad para ligarse a las proteínas del plasma y el coeficiente de distribución de un agente anestésico local son los dos factores más importantes al determinar la actividad anestésica local respectiva.<sup>1,7,10</sup>

Hay la necesidad real de un agente anestésico local seguro que tenga una duración de acción prolongada. La tetracaína tiene una indicación lenta y un margen estrecho de seguridad. Se necesita una concentra-

ción de bupivacaína al 0.75% para producir una relajación abdominal adecuada, concentración que puede disminuir en buena medida su margen de seguridad. En una serie de 514 casos por ejemplo, en cuatro pacientes observamos toxicidad en el sistema nervioso central.<sup>11</sup>

#### MATERIAL Y MÉTODOS

La seguridad y la eficacia de Duranest han sido evaluadas en lo que respecta a anestesia peridural y caudal, bloqueos del plexo braquial y otros bloqueos diversos

#### ESTUDIO -RESPUESTA DOSIS

##### ANESTESIA PERIDURAL

DURACION DE LA  
ANALGESIA  
SENSITIVA

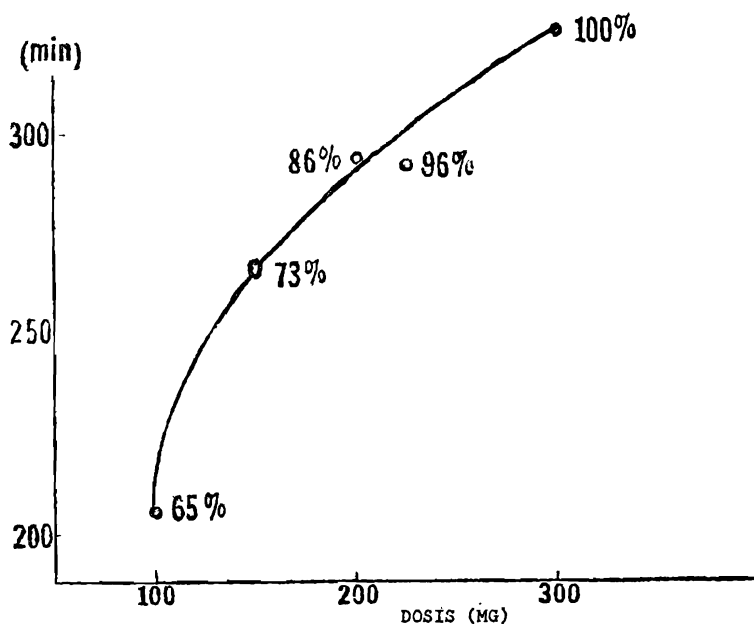


Figura 2.

de los nervios periféricos en más de 1,200 casos. Los primeros 1,021 de estos casos están resumidos en la tabla III. Los diversos tipos de procedimientos operatorios y los bloqueos nerviosos llevados a cabo con Duranest como agente anestésico principal, están resumidos en la tabla IV.

TABLA III

| ANESTESIA DE CONDUCCION<br>SERIES CON ETIDOCAINA |        |
|--------------------------------------------------|--------|
| Tipo de bloqueo                                  | Número |
| Peridural .....                                  | 554    |
| Caudal .....                                     | 112    |
| Plexo braquial .....                             | 142    |
| Bloqueos nerviosos diversos .....                | 212    |
| TOTAL .....                                      | 1021   |

\* Considerando 12 bloqueos peridurales continuos.

TABLA IV

| PROCEDIMIENTOS QUIRURGICOS<br>SERIES TOTALES CON ETIDOCAINA*  |      |
|---------------------------------------------------------------|------|
| Abdomen superior (Colecistectomía) ...                        | 22   |
| Resección abdominal y perineal del colon                      | 36   |
| Abdomen inferior y pelvis .....                               | 78   |
| Dislocación y fusión de discos .....                          | 67   |
| Aortograma translumbar .....                                  | 51   |
| Histerectomía total** .....                                   | 137  |
| Endoarterectomía .....                                        | 11   |
| Herniorrafia (inguinal y ventral) .....                       | 70   |
| Plastia total de la cadera .....                              | 6    |
| Reducción de la cadera y de las extremidades inferiores ..... | 33   |
| Extremidades superiores (bloqueo del plexo braquial) .....    | 143  |
| Cirugía rectal (bloqueo caudales) .....                       | 112  |
| Bloqueos nerviosos terapéuticos y para diagnóstico .....      | 255  |
| TOTAL .....                                                   | 1021 |

\* Escala de edades entre 17 y 89 años.

\*\* Considerando 21 histerectomías vaginales.

Se seleccionaron los pacientes adecuados para la anestesia de conducción, sin dar atención al sexo, la edad, la condición fi-

sica o el procedimiento operatoria. Se registraron todas las reacciones de los pacientes observadas durante y después de la administración de Duranest.

*Concentración y Dosificación.*— Inicialmente, se emprendió un estudio de las respuestas a las dosis en anestesia peridural, en el cual se emplearon concentraciones de Duranest al 0.5, 0.75, 1.0 y 1.5 por ciento, con epinefrina al 1:200,000. La dosis total de Duranest empleada varió de 100 mg (o sea 20 ml de solución al 0.5%) a 450 mg, (o sean 30 ml al 1.5%). Se llevó a cabo también un estudio semejante de la respuesta a las dosis, en pacientes en los que se practicó bloqueo del plexo braquial con concentraciones de Duranest que variaron de 0.5 a 0.75% con epinefrina 1:200,000 y con volúmenes que oscilaron entre 20 y 30 ml. Basándose en los resultados de esos estudios de respuesta a las dosis, fueron seleccionadas las concentraciones y los volúmenes que confirieron una anestesia altamente eficaz sin señales de toxicidad en el sistema nervioso central, para utilizarlos en la mayoría de los pacientes, con el fin de hacer una evaluación clínica de la seguridad y de la eficacia de este nuevo agente en un número relativamente grande de pacientes en los que se practicó una amplia variedad de operaciones quirúrgicas. La dosis de Duranest que se administró varió según el tipo de anestesia de conducción: la operación quirúrgica y las condiciones físicas del paciente. A la mayoría se les administró 30 ml de la concentración al 1%).

La analgesia caudal fue inducida con volúmenes de Duranest que variaron de 20 a 30 ml de soluciones al 0.5% y 0.75%, con epinefrina al 1:200,000 pero a la mayoría se le administraron 30 ml de solu-

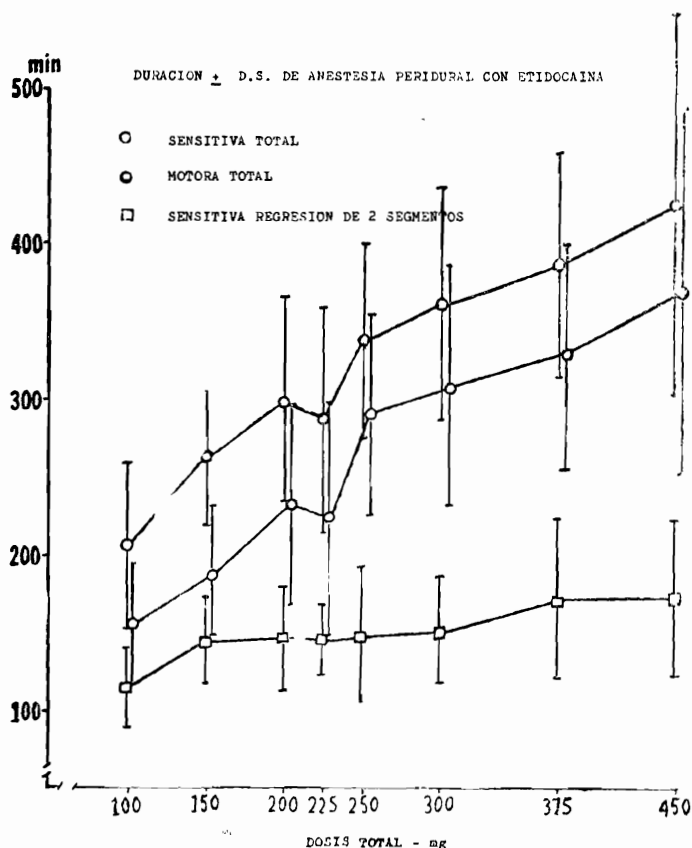


Figura 3.

ción al 0.5% con epinefrina. En unos cuantos casos se utilizaron también 40 ml de la solución al 0.25% para el tratamiento del dolor crónico secundario a una radixculopatía lumbar. Se encontró que la solución de Duranest al 1% con epinefrina, aunque se empleó excepcionalmente, produjo analgesia sensitiva así como bloqueo motor relativamente prolongados.

Los bloqueos del plexo braquial fueron inducidos con volúmenes de Duranest que variaron de 20 a 30 ml, de las soluciones al 0.5 y 0.75% con epinefrina, en la mayoría de los casos. La concentración al 0.25%, independientemente del volumen, se obser-

vó que produjo una analgesia y un bloqueo motor inadecuados en un porcentaje alto de casos.

La concentración y la dosis de Duranest que se requieren para bloqueos periféricos o craneanos, dependen de los nervios específicos involucrados. La mayoría recibió de 5 a 10 ml de la solución al 0.5% con epinefrina, pero se utilizaron 40 ml de las soluciones al 0.25% sin epinefrina para bloqueos del plexo celiaco.

*Métodos de Evaluación.*—La analgesia fue evaluada mediante la técnica usual del pinchazo con un alfiler y se especificaron las definiciones que siguen. El tiempo trans-

currido entre la iniciación de la inyección y la aparición de analgesia se definió como período de latencia inicial y se señaló como período de latencia completa el tiempo transcurrido entre la iniciación de la inyección hasta que se alcanzó el nivel segmentario más alto.

CONCENTRACION DEL PLASMA VENOSO - ANESTESIA  
20 ml. - ETIDOGAÍNA CON EF. 1:200,000

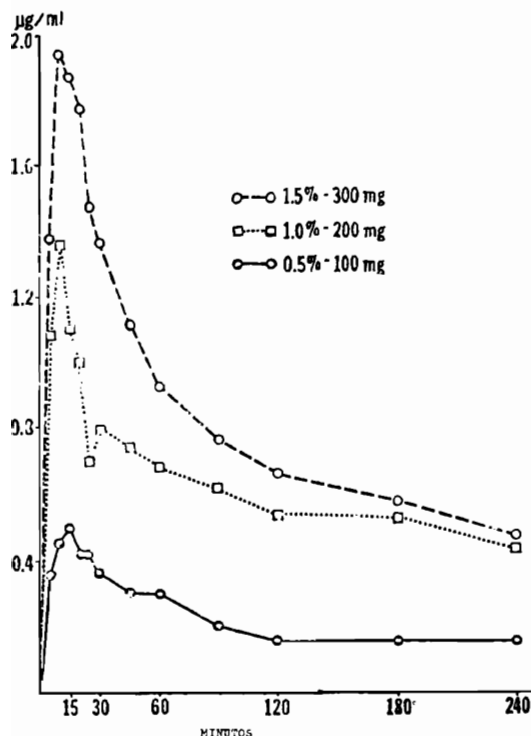


Figura 4.

Se definió como tiempo de regresión el tiempo que se necesitó para que la analgesia retrocediera dos segmentos a partir del nivel más alto. Se definió como duración total de la anestesia al tiempo transcurrido desde la administración de la anestesia hasta la desaparición completa de la analgesia de todos los segmentos.

El bloqueo motor se definió de una manera semejante a la que Bromage ha descrito con anterioridad.<sup>12</sup> Se definió como bloqueo motor inicial al tiempo transcurrido desde la iniciación de la inyección hasta que el paciente estuvo imposibilitado para flexionar los miembros; por ejemplo, en la anestesia peridural, la incapacidad para mover la articulación de la cadera. Se definió como duración del bloqueo motor al tiempo transcurrido desde la administración de la anestesia hasta que el paciente pudo mover libremente los miembros.

## RESULTADOS

*Anestesia Peridural.*—Fueron necesarios menos de 5 minutos y 17 minutos, respectivamente, para la latencia inicial y completa de la analgesia, tal como se muestra en la figura 5. La latencia inicial y la latencia completa del bloqueo motor ocurrieron en períodos de 9 a 17 minutos en la mayoría de los casos, tal como está indi-

INICIACION DE LA ANESTESIA SENSITIVA - PERIDURAL  
ETIDOGAÍNA CON EF. 1:200,000

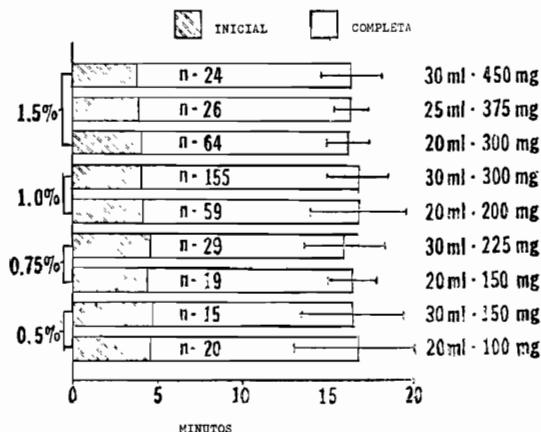


Figura 5.

cado en la figura 6. Estos períodos se redujeron después ligeramente por medio del empleo de la concentración al 1.5% tal como está indicado en esas dos figuras. La regresión sensitiva de los dos segmentos espinales indicó una respuesta a la dosificación más consistente que varió entre las 2½ y las 3 horas en el grupo de dosificación de 100 a 300 mg., que aumentó también ligeramente el grupo de dosificación de 450 mg, tal como está indicado en la figura 7.

Una dosis semejante en relación con la consistencia, se encontró en cuanto a la duración total de la anestesia sensitiva que varió de un promedio de 4½ a 6 horas o mayor en el grupo de dosificación de 100 a 300 mg. En el grupo de dosificación de 450 mg varió entre 5 y 8 horas. La duración del bloqueo motor varió también en relación directa con la dosis oscilando de una

INICIACION DE LA ANESTESIA  
MOTORA - PERIDURAL, ETIDOCAINA C/EP. 1:200,000

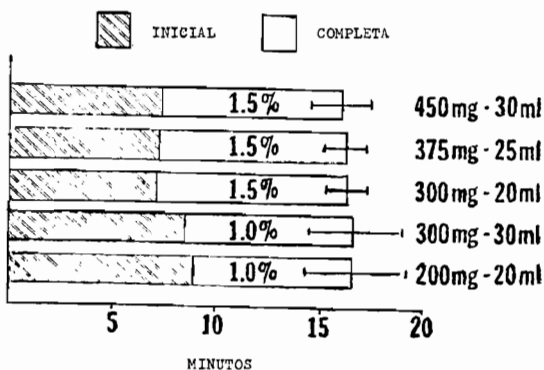


Figura 6.

media de 2½ a 5 horas en el grupo de dosificación de 100 a 300 mg. y de 6 a 7 horas en el grupo en que la dosificación fue

DURACION DE LA ANESTESIA PERIDURAL  
ETIDOCAINA C/EP. 1:200,000

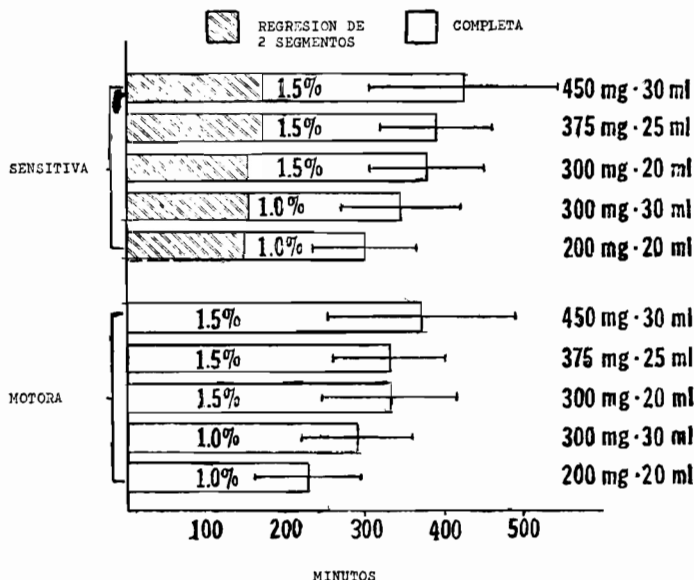


Figura 7.

de 450 mg. También estos resultados se muestran en la figura 7.

**Frecuencia.**—Tal como está indicado en la figura 2, la frecuencia de anestesia quirúrgica adecuada aumentó también progresivamente a medida que se aumentó la dosis total. Por ejemplo, una dosis de 100 mg. confirió relajación quirúrgica satisfactoria en sólo el 65% de los pacientes, pero 30 ml. de la solución al 0.75% (o sean 225 mg.) la provocaron en el 96% y las dosis de 300 a 450 mg indujeron una relajación satisfactoria en casi el 100% de los pacientes. Esto indica que las soluciones al 1% son las óptimas, en la mayoría de los casos, para la anestesia peridural.

La prolongación del bloqueo tanto sensitivo como motor, aumentando la dosis de Duranest, está ilustrado en trazos lineales (figura 3). Es interesante observar que el aumento en la duración de las regresiones de dos segmentos, no es tan dramático como el aumento en la duración total sensitiva y motora secundaria al aumento de la dosificación. El aumento máximo de la duración del período de regresión es solamente del 48% mientras que la de la duración del bloqueo sensitivo es del 108% secundario al aumento en la dosificación. También a la duración motora corresponde una relación semejante. Es evidente, por lo tanto, que la regresión de los dos segmentos no es un signo confiable para prever la duración del bloqueo sensitivo o motor.

**Analgesia Caudal.**—Los tiempos de latencia inicial y de latencia completa de la analgesia caudal fueron de  $4.2 \pm 7$  minutos y de  $13 \pm 2.7$  minutos respectivamente, tal como está indicado en la figura 8. La re-

INICIACION DE LA ANESTESIA CAUDAL - ETIDOCAINA CON EP. 1:200,000

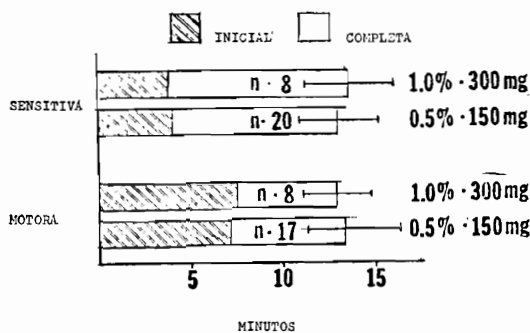


Figura 3.

gresión de los dos dermatomas espinales y la regresión completa de la analgesia se presentaron durante un tiempo promedio de  $119.2 \pm 57$  minutos o sea  $2\frac{1}{2}$  horas aproximadamente, y  $243\frac{1}{2} \pm 64.1$  minutos respectivamente, o sea de 4 a 5 horas, como también está indicado en esa figura.

**Anestesia Motora.**—La latencia inicial y la latencia completa del bloqueo motor se presentaron dentro de un período medio de  $8.3 \pm 9$  minutos y  $14 \pm 4.3$  minutos respectivamente, tal como está indicado en la figura 9. La duración total del bloqueo motor fue de un período medio de  $198 \pm 69.9$  minutos o sean aproximadamente 4 horas. La duración de la analgesia y del bloqueo motor se prolongaron marcadamente por medio de la administración caudal de 30 ml de Duranest al 1% en unos cuantos casos. En una paciente joven saludable, por ejemplo, la analgesia se prolongó por 420 minutos (7 horas) y el bloqueo motor 390 minutos, ( $6\frac{1}{2}$  horas). Los bloqueos caudales son seguidos también por un período considerable de supresión del dolor después de la disipación completa de la analgesia, tal como ocurre cuando se administra bupivacaína.<sup>11</sup>

DURACION DE LA ANESTESIA CAUDAL - ETIDOCAÍNA C/EP. 1:200,000

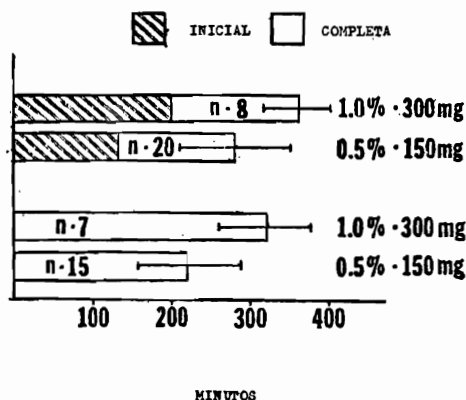


Figura 9.

**Bloqueo del Plexo Braquial.**—Los bloqueos del plexo braquial, utilizando la vía supraclavicular, se practicaron en 143 casos. Los resultados del estudio inicial de la respuesta a la dosis, están resumidos en la figura 10. Los datos que aparecen en esta tabla se refieren solamente a aquellos casos en los cuales se determinó con precisión

la duración sensitiva y motora. En aproximadamente la mitad de los pacientes de cada grupo, los puntos precisos de terminación no fueron determinados con exactitud. Tuvo que darse crédito a la información que se obtuvo del paciente al día siguiente y se tomó en cuenta la hora en que se administró la primera inyección hipodérmica posterior a la operación. La figura 11 muestra evidentemente que la duración de la analgesia que sigue a los bloqueos del plexo braquial varía de 10 a 15 horas y es aún más prolongada. No se observó correlación entre el tiempo de iniciación de la analgesia que siguió al bloqueo del plexo braquial y la dosis total de la droga que se utilizó. De esta manera, la latencia inicial sensitiva de 3 a 4 minutos con dosificaciones que fluctuaron entre 100 a 225 mg. El tiempo de la latencia completa varió de  $9.0 \pm 3.4$  a  $9.4 \pm 2.8$  minutos. Además, no se observó diferencia significativa entre el uso de la solución al 0.5% y la solución

INDICACION DE LA ANESTESIA EN EL PLEXO BRAQUIAL

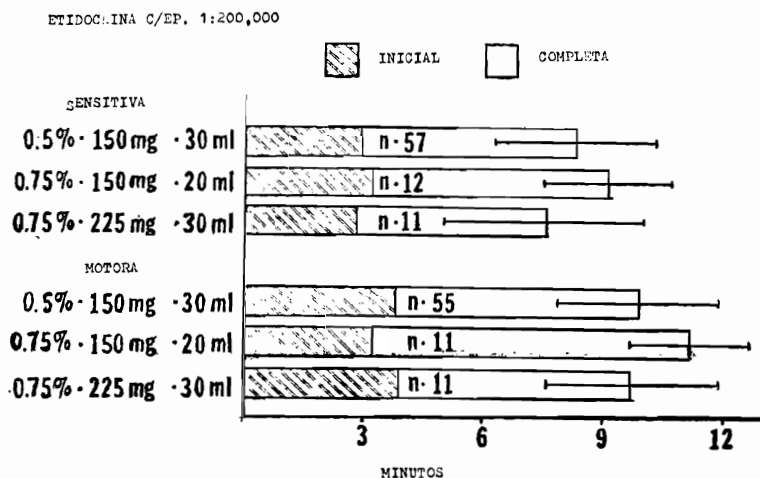


Figura 10.

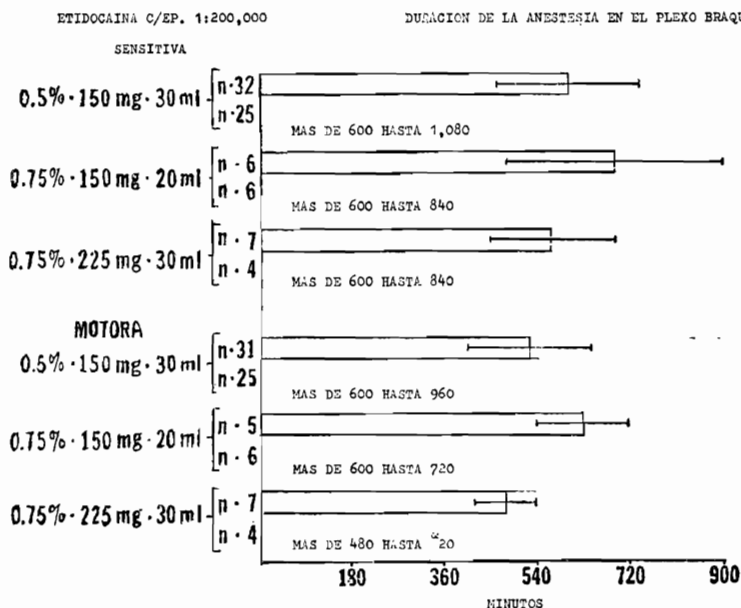


Figura 11.

al 0.75% cuando se mantuvo constante el volumen total. El volumen de 30 ml. de la solución al 0.5% dio por resultado una duración de la analgesia con un promedio de 10 horas, mientras que la administración de la solución al 0.75% fue seguida por un periodo de 12 horas. La latencia inicial y completa del bloqueo motor se presentaron dentro de un periodo de 4 y de 12 minutos respectivamente. La duración del bloqueo motor varió de una media de 8 horas a 10 horas. No hay diferencia estadística ya sea que se administre la solución al 0.5 o la solución al 0.75% con epinefrina. No se observó diferencia en la frecuencia de anestesia quirúrgica adecuada, entre las concentraciones de 0.5% y 0.75%, en consecuencia, no existe ventaja alguna en la utilización de una concentración más alta y en todos los demás bloqueos del plexo braquial se empleó la solución de Duranest al 0.5%.

Rev. Mex. Anest.

*Bloqueos Nerviosos Diversos.*—La iniciación y la duración de la anestesia variaron según los diferentes procedimientos de bloqueo nervioso, pero en la mayoría de los casos la latencia inicial de la analgesia se presentó dentro de un lapso de 2 a 3 minutos y la analgesia completa en un lapso de 5 minutos. La duración total varió de 3 a 12 horas y tuvo un promedio de duración de 8 horas en más de 200 casos que fueron valorados.

*Concentraciones en el Plasma Sanguíneo Venoso.*—Las curvas de la concentración en el plasma sanguíneo venoso que se observaron después de la administración peridural de diversos volúmenes y concentraciones de Duranest con epinefrina, fueron determinadas tomando nuestras seriadas de sangre a intervalos específicos según el horario siguiente: la primera muestra antes de la inducción, luego a los 5, 10, 15, 20,

Vol. 22, Nº 3, 1973

25, 30, 45, 60, 90, 120, 180 y 240 minutos posteriores a la administración de la droga. Se utilizó la técnica de cromatografía con gas según el método Keenaghans, para determinar la concentración del agente anestésico local expresado como base en cada espécimen.

La figura 4 demuestra los niveles de concentración plasmática por unidad de tiempo que se obtuvieron después de la administración peridural de 20 ml. de Duranest al 0.5%, al 1% y al 1.5%. La media de los niveles máximos en plasma varió de 0.5  $\mu\text{g/ml}$  (150 mg.) a 2.25  $\mu\text{g/ml}$ , aproximadamente. Como ocurre con la mayoría de los anestésicos locales, se observó una curva de desaparición bifásica. Un índice de desaparición inicial rápida en el plasma se presentó de manera tal que los niveles máximos en el plasma obtenidos con las dosis más altas de Duranest, descendieron en un 50% en un lapso de 30 minutos. Siguiendo esta desaparición inicial rápida, se presentó un índice de desaparición más lento.

Se observó también que en todos los casos fueron mayores los niveles máximos en el plasma venoso, después de la administración de 20 ml, que después de la administración de 30 ml, a la misma dosis total. Esto indica que la concentración es de más importancia que el volumen en la determinación de los niveles máximos en el plasma venoso, después de la inyección peridural. En otras palabras, la concentración de este agente determina el nivel máximo más que el volumen.

Los niveles en el plasma sanguíneo venoso que aumentan durante los primeros 30 minutos, indican que la absorción del espacio peridural durante este período, es ma-

yor que la depuración en la sangre. El porcentaje que se absorbe ha de ser independiente de la dosis total y en consecuencia al nivel máximo en el plasma venoso debe aumentar linealmente a medida que aumenta la dosis. Puesto que no hay evidencia de la depuración decreciente de la droga, la irregularidad de la gráfica indica que el porcentaje de absorción aumenta a medida que se aumenta la dosis total. Esto se correlaciona bien con la influencia demostrada de dosis mayores sobre la duración total. El índice aumentado de la absorción significa que permanece en el espacio peridural una proporción de la droga menor a lo que se esperaría ordinariamente. No es sorprendente, por lo tanto, que después de una dosis específica, la duración no aumenta tanto como es de esperarse. Clínicamente es evidente, en consecuencia, que la administración de dosis excesivas no aumentarán suficientemente la duración como para justificar el riesgo de un aumento inesperado de los niveles máximos en el plasma venoso.

*La Influencia de la Epinefrina.*—En un grupo de 40 pacientes a los que se administraron 30 ml de Duranest al 1% (300 mg.) con y sin epinefrina no hay diferencia estadística en las curvas del plasma sanguíneo venoso, tal como se muestra en la figura 12. Esto contradice nuestra impresión inicial cuando se hizo una comparación entre siete pacientes solamente. De manera semejante, la epinefrina no tiene un efecto demostrable sobre la latencia inicial o la latencia completa del bloqueo sensitivo y motor. La omisión de epinefrina en la concentración de 1% en un volumen de 30 ml de Duranest administrado periduralmente, disminuye la duración del bloqueo sensitivo y motor menos de una hora respecti-

Concentración en el plasma venoso  
**VENOUS PLASMA CONCENTRATION**  
 300 mg ETIDOCAINE - Peridural  
 300 mg. de etidocaína - Administración peridural

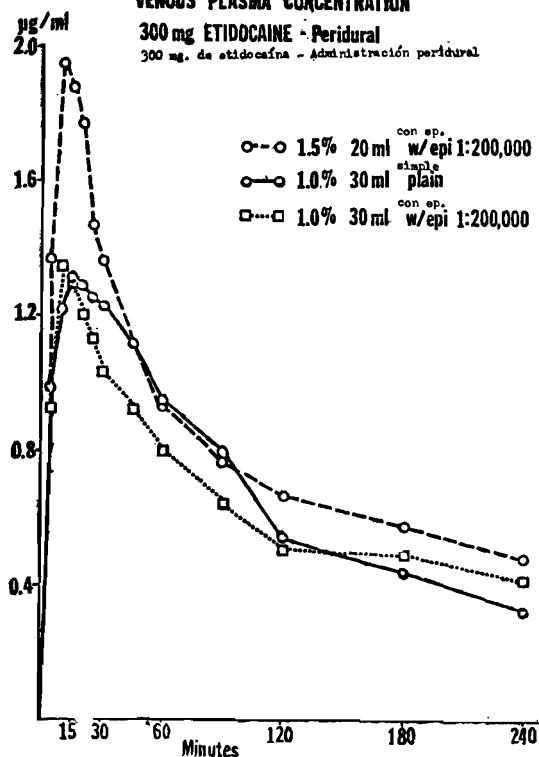


Figura 12.

vamente, pero esta diferencia no es estadísticamente significativa.

*Comparación de las Curvas de Concentración en el Plasma Sanguíneo Venoso, Después del Bloqueo Caudal, Peridural y del Bloqueo del Plexo Braquial.*—La figura 13 indica que subsecuentemente a la administración de dosis iguales, la media de los niveles máximos en el plasma de la sangre venosa es aproximadamente del doble de la que sigue a la administración peridural. Esto es de esperarse, por supuesto, a causa del aumento en la incidencia del trauma y/o de la presión sobre las membranas y los vasos por la aguja relativamente larga y por

la solución que se inyecta. Es del mayor interés hacer notar que el promedio de los niveles máximos en el plasma de la sangre venosa, subsecuente al bloqueo peridural y al bloqueo del plexo braquial, es casi idéntico en uno y otro caso. La razón de esto no es del todo evidente, pero según nuestra opinión, es probable que se deba a la alta capacidad del Duranest para ligarse con las proteínas del plasma y a su solubilidad lipóidea.<sup>1</sup>

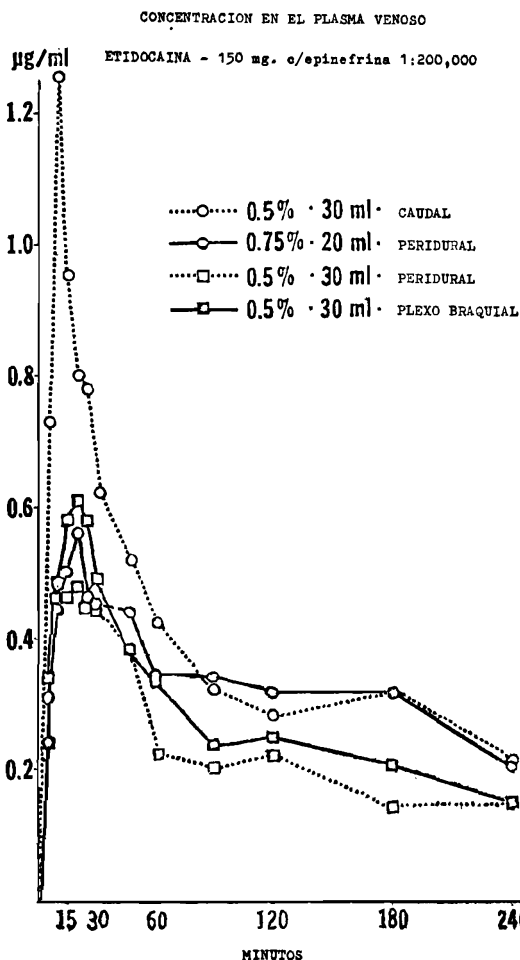


Figura 13.

### *Complicaciones Durante la Anestesia y Subsecuentes a la Misma*

*Hipotensión—Anestesia Peridural.*—La incidencia de la hipotensión subsecuente a la analgesia peridural o caudal inducida con Duranest, es semejante a la que se presenta con otros agentes, puesto que depende primordialmente de los niveles del bloqueo simpático preganglionar. La incidencia de hipotensión que tuvimos nosotros subsecuentemente a la analgesia peridural, es muy baja debido a la administración profiláctica de un agente vasopresor.

### *Secuelas Neurológicas*

No se presentaron en esta serie secuelas neurológicas temporales o permanentes durante el postoperatorio y tampoco ha habido informes en ese sentido, por parte de otros investigadores.

La anestesia espinal total ocurrió inadvertidamente en un paciente que se recuperó completamente y sin contratiempo alguno después de maniobras adecuadas de reanimación.

*Toxicidad.*—En estos primeros 1,100 casos no se presentaron señales de irritación tisular, de toxicidad sistémica o de depresión del sistema nervioso central o del sistema cardiovascular a pesar de que se emplearon dosis de Duranest de la magnitud de 450 mg. En un paciente de 65 años, con una talla de 5'4" y marcadamente arterioesclerótico, se presentaron convulsiones tónicas y clónicas subsecuentes a la administración peridural de 30 ml de Duranest al 1%. Las mismas ocurrieron dentro del minuto siguiente después de la inyección, mientras el paciente estaba todavía en decúbito lateral. Esto indica, por supuesto,

una inyección intravascular del agente anestésico. Se controlaron las convulsiones mediante la administración de 200 mg de surital sódico. El paciente no presentó cianosis y las pupilas permanecieron mióticas. Hubo una recuperación sin contratiempos, de tal modo que el paciente reaccionaba de una manera completamente normal dentro de los 20 minutos siguientes y se le pudo practicar el aortograma planeado.

Los niveles plasmáticos de la sangre venosa, los cuales indican también la inyección parcial intravascular, fueron del mayor interés. Estos fueron los siguientes:

A los 5 minutos después de la inyección  
— 5.96 µg/ml.

A los 10 minutos después de la inyección  
— 7.24 µg/ml.

A los 15 minutos después de la inyección  
— 5.12 µg/ml.

y 25 minutos después de la inyección  
— 3.94 µg/ml.

La duración de la anestesia peridural fue también más corta que lo usual. Se extendió hasta el quinto dermatoma torácico y retrocedió dos segmentos espinales en una hora. La fuerza motora se restituyó por completo en dos horas carenta minutos y hubo desaparición total de la analgesia después de cuatro horas diez minutos. En ninguno de los pacientes hubo evidencia de disfunción orgánica alguna o de metahemoglobinemia.

### COMENTARIO

Los resultados de este estudio clínico corroboran los diversos estudios en animales y en voluntarios humanos, los cuales indican que el Duranest produce anestesia

prolongada que excede aún la de la tetracaína.<sup>1,15,17</sup>

Un agente anestésico local con una duración prolongada de la acción anestésica, tiene ventajas obvias, ya que puede evitar en muchos casos la necesidad de la anestesia peridural continua y disminuye la necesidad de la administración de medicamentos para aliviar el dolor en el postoperatorio. Bajo ciertas circunstancias, esta duración prolongada puede ser inquietante para el paciente y también puede ser indeseable ocasionalmente un bloqueo simpático preganglionar que se prolongue en exceso después de la anestesia peridural.

*Frecuencia de la anestesia adecuada.*—Esta fue muy alta al ser practicados todos los métodos para la anestesia de conducción siempre que se administraron los volúmenes y las concentraciones adecuadas de Duranest. Hay también la duda de que un fracaso en obtener la anestesia adecuada en un procedimiento quirúrgico en particular, se haya debido más a un error en la técnica que a cualesquiera de las características inherentes al Duranest.

*Intensidad del Bloqueo Motor.*—La intensidad del bloqueo motor varía según la concentración de Duranest que se administre y es igual o superior a la de las concentraciones equipotentes de otros agentes anestésicos locales más conocidos.<sup>1</sup> La concentración al 0.5% es adecuada para los bloqueos del plexo braquial y para la anestesia caudal para hemorroidectomías, aun cuando es posible que persista cierta actividad motora de las extremidades inferiores. La solución al 1% administrada periduralmente produce relajación adecuada para procedimientos operatorios abdominales, pélvicos

y en las extremidades inferiores, a condición que se administren volúmenes suficientes.<sup>1</sup>

### *Iniciación de la Acción Anestésica*

El Duranest tiene una latencia muy rápida que es más corta que la de la lidocaína o de la marcaína, a pesar de que la duración de la acción anestésica es prolongada. Esto ha sido confirmado también por otros autores.

### *Margen de Seguridad*

No se presentaron signos de toxicidad en el sistema nervioso central o en el sistema cardiovascular, subsecuentes a la administración peridural de 450 mg de Duranest aun cuando 300 mg confieren una anestesia quirúrgica adecuada. Este aumento evidente del margen de seguridad puede estar relacionado con la desaparición rápida de este agente en la sangre, como se ha señalado anteriormente. La figura 14 indica que el nivel máximo en el plasma de la sangre venosa, producido por 30 ml de Duranest al 0.75% es de 0.9 µg/ml. Esto es significativo porque, clínicamente, el Duranest al 1% puede ser comparable, al parecer, con la marcaína al 0.75%.<sup>1,11,18</sup>

El nivel máximo en el plasma sanguíneo producido por 300 mg. de Duranest es de 1.9 µg/ml, como se ha mostrado anteriormente, mientras que el que se produce con 225 mg de bupivacaína es de 2.5 µg/ml.

La toxicidad sistémica más baja y el margen de seguridad más favorable del Duranest, comparándolo con la Marcaína, después de la inyección intravenosa de dosis equipotentes, fue demostrada también por Scott y colaboradores en cinco voluntarios humanos.<sup>19</sup>

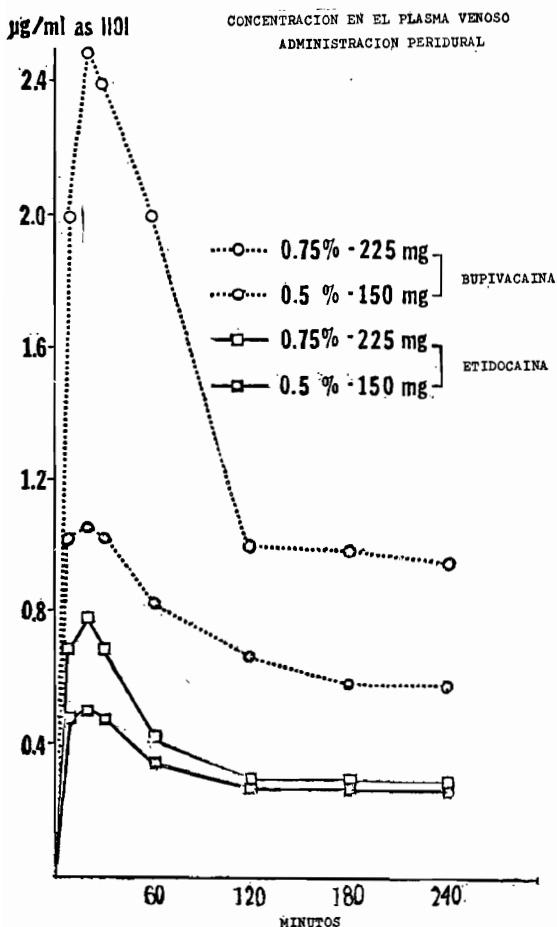


Figura 14.

Cuatro de los cinco sujetos mostraron señales de toxicidad en el sistema nervioso central después de la administración de bupivacaína y en dos de ellos tuvo que interrumpirse la inyección debido a la indicación de espasmos musculares bastante marcados, pero no hubo señales de toxicidad en el sistema nervioso central después de la administración de Duranest. Las curvas de concentración en el plasma venoso, subsecuentes a la prueba antes-mencionada, indi-

caron una curva de concentración más baja de Duranest comparándolo con la bupivacaína y aquel desapareció también mucho más rápidamente del torrente sanguíneo que la bupivacaína.

## CASOS DE INTERÉS

En unos cuantos casos constatamos una prolongación marcada del bloqueo sensitivo y motor después de la administración peridural de Duranest. En un paciente de 65 años de edad, por ejemplo, 20 ml de Duranest al 1.5% produjeron 10 horas de analgesia y 9½ horas de bloqueo motor. En una paciente de 45 años, 30 ml de la solución al 1.5% produjeron 14 horas de analgesia y 12 horas de bloqueo motor, y ocasionalmente, la administración de solución al 1% fue seguida también de una analgesia que excedió las 9 horas y una anestesia motora de 8 horas.

*Duración Prolongada—Mecanismos Especulativos.*—Al parecer es lógico suponer que la capacidad más alta de Duranest para ligarse con las proteínas puede ser lo que ocasione su duración de actividad más prolongada, pero es posible que también sea un factor para ello su alta solubilidad lipóidea.<sup>20</sup> Esta combinación de ligamiento con las proteínas y del coeficiente de distribución altos puede explicar también la seguridad desusada de este nuevo agente. La alta solubilidad lipóidea puede significar también que este agente se acumula preferentemente en los depósitos grasos del espacio peridural, lo cual disminuye su índice de absorción vascular. La diferencia de los niveles máximos en plasma sanguíneo, entre Duranest y Marcaína, puede en consecuencia estar relacionada con una diferencia en la

solubilidad lipoidea. La alta capacidad para ligarse con las proteínas habría de ampliar también su margen de seguridad, puesto que gran parte de la droga se ligaría a las proteínas del plasma y por lo tanto dejaría libre una cantidad menor de la droga para que estuviera accesible al tejido cerebral o al tejido cardíaco. Esto está indicado en la tabla V. En los cobayos a los que se administró una dosis de 25 mg/kg de Bupivacaína y de Duranest, se manifestaron niveles en el plasma de la sangre venosa de 3.67 µg/ml y 2.58 µg/ml respectivamente, pero el hallazgo interesante fue que la proporción entre mg/g de tejido cerebral y microgramo/ml de sangre fue de 3.78 para Marcaína, pero en el caso de Duranest fue de 1.44 solamente.<sup>21</sup> Algunos de los investigadores piensan que esto sugiere que el Duranest no traspasa la barrera sanguínea cerebral tan fácilmente como la Marcaína, pero yo creo que es más probable que se deba a que el nivel en el torrente sanguíneo es más bajo en lo que refiere a Duranest que en el caso de la Marcaína como consecuencia del aumento de la absorción del Duranest por parte de los numerosos depósitos grasos de todo el organismo. Teóricamente, también, la capacidad alta de

Duranest para ligarse a las proteínas indica el paso de una proporción mínima a través de la barrera placentaria.

## RESUMEN Y CONCLUSIONES

1. Duranest es un agente anestésico local seguro que produce una acción anestésica más prolongada que cualquiera otro agente de los que hay disponibles actualmente, con la probable excepción de la bupivacaína. Tiene una potencia o actividad anestésica elevada y a la vez una toxicidad relativamente baja y es evidente que posee características, en cuanto a penetración y a difusión, semejantes a las de la lidocaína, prilocaína, mepivacaína y bupivacaína.

2. Existe una relación definida dosis-respuesta en la duración de la analgesia así como entre el bloqueo motor y la dosis total, lo cual es particularmente evidente en el caso de la anestesia peridural. El tiempo de regresión de dos segmentos en los niveles de dosificación más altos, (300, 450 mgs.) es ligeramente menor al 50% del tiempo total de duración sensitiva en la mayoría de los casos.

3. Tanto la latencia inicial como la latencia completa de la analgesia y del bloqueo motor, se manifiestan más rápidamente que con cualesquier otro de los agentes anestésicos locales de los que se dispone actualmente.

4. Se necesita un volumen adecuado de Duranest al 1% con epinefrina al 1:200,000 para lograr la duración prolongada de la analgesia sensitiva y el bloqueo motor profundo necesarios para las operaciones quirúrgicas intra-abdominales que sean practicadas subsecuentemente a la administración

**TABLA V**

### DISTRIBUCION — COBAYOS\* 25 Mg/Kg (30 Min.)

| Tejido            | Bupivacaína<br>(pKa 8.04) | Etidocaína<br>(pKa 7.74) |
|-------------------|---------------------------|--------------------------|
| Sangre . . . . .  | 3.67 µg/ml                | 2.58 µg/ml               |
| Grasa . . . . .   | 16.26 ratio (4.96)        | 20.16 ratio (8.05)       |
| Músculo . . . . . | 4.81 " (1.28)             | 2.08 " (0.86)            |
| Corazón . . . . . | 14.40 " (3.83)            | 4.07 " (1.90)            |
| Cerebro . . . . . | 13.12 " (3.78)            | 3.50 " (1.44)            |

\* Adaptado de Blair

peridural. Esto puede ser logrado más acentuadamente con el empleo de la concentración al 1.5% con epinefrina.

5. Es evidente que la concentración al 0.5% de Duranest con epinefrina es la solución de elección para la analgesia caudal y para los bloqueos nerviosos periféricos como el bloqueo del plexo braquial.

6. No hubo reacciones tóxicas locales y solamente una reacción de toxicidad sistémica ocurrió en este estudio, a pesar de la administración peridural de dosis relativamente grandes de Duranest como son 300 mg sin epinefrina y 450 mg con epinefrina. De manera semejante, no se presentaron secuelas neurológicas, trastornos cardiovasculares, metahemoglobinemia o evidencia de cualquier otro cambio patológico en algún órgano o sistema del organismo.

7. Las curvas de concentración de Duranest en el plasma venoso fueron bastante

bajas después de la administración peridural, lo cual indica ya sea una absorción lenta o bien una redistribución más rápida o una combinación de los dos factores. En este respecto, el Duranest parece ser semejante a la prilocaína.

8. Los estudios farmacodinámicos llevados a cabo en voluntarios humanos, así como nuestras experiencias clínicas indican que Duranest no sólo tiene una toxicidad sistémica más baja que la de bupivacaína, sino que es posible que posea un índice terapéutico o un margen de seguridad más altos que los demás agentes anestésicos locales como bupivacaína, mepivacaína y lidocaína.

9. Este nuevo agente merece estudios y evaluaciones posteriores, ya que existe una necesidad definida de agentes anestésicos locales con una toxicidad sistémica relativamente baja.

## REFERENCIAS

1. Lund, P.C., y Col.: Etidocaine—A New Long Acting Local Anesthetic Agent—A Clinical Evaluation. *Anest. Analg.* (May-June) 1973.
2. Adams, H.J., Kronberg, G.H., Takman, B.G.: Local Anesthetic Activity and Acute Toxicity of ( $\pm$ ) -2-(N-ethylpropylamino)-2', 6' butyryloxylidide, a New Long Acting Agent. *J. Pharm. Sci.* 61: 1829-1831, 1972.
3. Adams, H.J.: Comunicación personal.
4. Covino, B.G., y Ericson, E.: Intradermal Wheal Study. Comunicación personal.
5. Engleson, S., y Astrom, A.: Radial Nerve Blocks with W19053. Próxima publicación.
6. Poppers, P.J., Katz, R.L., Meyer, M.B., y Covino, B.G.: Ulnar Nerve Block with W1903, A New Long Acting Local Anesthetic Agent. Presented at ASA Meeting, Boston, Mass., 1972.
7. Tucker, G.T., Boyes, R.N., Bridenbaugh, P.O., and Moore, D.C.: Binding of Anilide—Type Local Anesthetics in Plasma. *Anesth.*, 33:3, 287-314, (Sept.), 1970.
8. Meyer, M.C., and Guttman, D.E.: The Binding of Drugs by Plasma Proteins. *J. Pharm. Sci.*, 57:895, 1968.
9. Sawinski, V.J., and Rapp, G.W.: Interaction of Human Serum Proteins with Local Anesthetic Agents. *J. Dent. Res.*, 42:1429, 1963.
10. Moore, D.C., Brindebaugh, L.D., Brindebaugh, P.O., and Tucker, G.T.: Bupivacaine, a Review of 2,077 Cases. *JAMA* 214:713-718, 1970.
11. Lund, P.C., Cwik, J.C., and Vallesteros, F.: Bupivacaine—A New Long Acting Local Anesthetic Agent—A Preliminary Clinical and Laboratory Report. *Anesth. Analg.*, 49:103-114, 1970.

12. Bromage, P.R.: A Comparison of the Hydrochloride and Carbon Dioxide Salts of Lidocaine and Prilocaine in Epidural Analgesia. *Acta Anaesth. Scand. Supp.* 16:55-69, 1965.
13. Fortuna, A.: Further Experiencies with LAC-43 in Peridural Block. *Acta. Anaesth. Scand. Supp.* 23: 402-417, 1966.
14. Asling, J.H., Shnider, S.M., y Wilkinson, G. R., et al.: Gas Chromatographic Determinations of Mepivacaine in Capillary Blood. *Anest.*, 31: 458, 1969.
15. Bridenbaugh, P.O., Moore, D.C., Bridenbaugh, L.D., y Thompson, G.E.: Double Blind Comparison of W19053 and Lidocaine for Peridural Anesthesia. Presented at ASA Meeting, Boston, Mass., 1972.
16. Brindebaugh, P.O., Morre, D.C., Brindebaugh, L.D., Thompson, G.E., y Freedman, D.E.: Bilateral Intercostal Nerve Block: A Double Blind Technique for the Comparison of Local Anesthetic Agents. *Excerpta Medica*, No. 261: 121, 1972.
17. Engberg, G., Holmdahl, M.H., y Edstrom, H.: Studies on Two New Long Acting Local Anesthetics in Epidural Analgesia, (HS-37 and W19553). *Excerpta Medica No.* 261: 122, 1972.
18. Wilkinson, G.R., and Lund, P.C.: Bupivacaine Levels in Plasma and Cerebrospinal Fluid Following Peridural Administration. *Anesth.* 33:5 (482-486), Nov. 1970.
19. Scott, D.B., Jepson, P.J.R., and Boyes, R.N.: Pharmacokinetic Study of the Local Anesthetics Bupivacaine, W19052 and HS-37. *Excerpta Medica No.* 261:123, 1972.
20. Covino, B.G.: Local Anesthesia. *NEJM*, 286: 1035-1042, 1972.
21. Blair, M.: Comunicación personal.