

Farmacología de Duranest® (Etidocaína).**Un Nuevo Agente Anestésico Local
de Duración Prolongada ***

R. N. BOYES; H. J. ADAMS Y B. G. COVINO

LA anestesia regional ha sido empleada durante muchos años, primordialmente como un auxiliar de la cirugía. La introducción de la Lidocaína en la práctica clínica, aumentó notablemente la utilización de las técnicas de la anestesia regional, puesto que por primera vez se disponía de un agente que produce un bloqueo profundo de los nervios periféricos y de los nervios centrales con un periodo de latencia corto y un margen de seguridad adecuado. Sin embargo, la duración de acción de la lidocaína no es lo suficientemente prolongada para ser de utilidad práctica como auxiliar de algunas operaciones quirúrgicas o para el alivio del dolor postoperatorio. Aunque la tetracaína y más recientemente la bupivacaína, son agentes anestésicos locales de duración prolongada en su acción, existe todavía la necesidad de un agente anestésico local que posea una latencia rápida, una duración prolongada, y un margen de seguridad adecuado. La etidocaína representa un nuevo agente anestésico local que es si-

milar en estructura química a la lidocaína.¹ pero que difiere notablemente de la lidocaína en lo que se refiere a ciertas propiedades físico-químicas, tales como el coeficiente de distribución y la propiedad para ligarse con las proteínas. La tabla 1 muestra la estructura química y algunas de las propiedades físico-químicas de la lidocaína y de la etidocaína. Los datos farmacológicos de este informe señalan que la etidocaína es un agente anestésico local que posee algunas de las características favorables de la lidocaína pero que, además, tiene una duración de acción prolongada.

MÉTODOS

Estudio en nervios aislados.—La potencia relativa, la latencia y la duración del bloqueo de conducción de la lidocaína y de la etidocaína, han sido estudiados en preparaciones aisladas del nervio ciático de la rana, en la manera que ya ha sido descrita anteriormente.²

* Trabajo presentado en el XVI Congreso Mexicano de Anestesiología. Tijuana, B. C. Septiembre de 1973.

Estudio de la anestesia in vivo.—La potencia relativa y la duración de la parálisis motora de la etidocaína y de la lidocaína, han sido comparadas en una serie de experimentos en los que se ha utilizado la técnica sobre el nervio ciático de la rata y la técnica de anestesia peridural en gatos. Las técnicas empleadas son similares a las que han sido descritas en publicaciones anteriores.^{2,3}

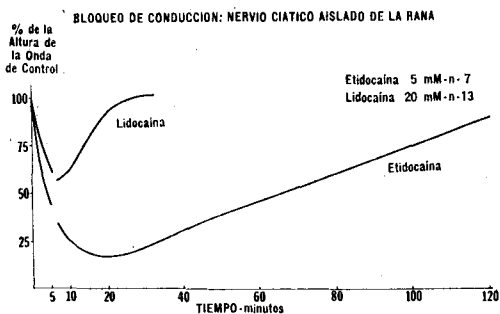
Estudios de la toxicidad aguda.—La toxicidad intravenosa aguda de la lidocaína y de la etidocaína ha sido determinada en ratones hembras sexualmente maduras con peso entre 20 y 25 g. Los animales fueron divididos en grupos de diez y fueron administradas intravenosamente, en la vena de la cola, diversas dosis tanto de etidocaína como de lidocaína. Los animales fueron observados durante varias horas después de la inyección, respecto a efectos sistémicos y resultados mortales. Entonces se calculó la DL_{50} tanto de la lidocaína como de la etidocaína. La toxicidad subcutánea aguda de ambos agentes fue determinada en ratas Charles Rivers sexualmente maduras. El peso de las ratas varió entre 100 y 134 g. aproximadamente. Nuevamente, después de la administración de dosis diversas a grupos de diez animales, éstos fueron observados durante varias horas en lo que se refiere a la aparición de efectos sistémicos y a resultados fatales. Con los datos obtenidos se calculó entonces la DL_{50} .

Estudios de la distribución.—La distribución comparativa en la sangre y en el cerebro, tanto de la lidocaína como de la etidocaína, fue determinada en dos grupos de cinco cobayos cada uno. Ambos agentes fueron administrados subcutáneamente en

una dosis de 25 mg/kg. Treinta minutos después de la inyección de uno y otro agente, los animales fueron sacrificados y se extrajo sangre, por medio de la punción cardiaca, para valorar los niveles sanguíneos de ambos agentes. Se extirpó y se homogeneizó el cerebro y se determinó entonces el nivel, ya fuera de la lidocaína o de la etidocaína, en el cerebro homogeneizado. Los niveles sanguíneos y tisulares de la lidocaína y de la etidocaína, fueron determinados por medio de la técnica cromatográfica con gas, semejante a la que se ha consignado anteriormente.⁴

RESULTADOS

Estudios en nervios aislados.—Los resultados de los estudios en el nervio ciático aislado de la rana, tanto con lidocaína como con etidocaína, están resumidos en la gráfica 1. Se agregó droga suficiente a la solución en que se bañaban los nervios, para producir una reducción del 50 por ciento, aproximadamente, en la altura del potencial de acción superficial. Tal como puede observarse en la gráfica 1, fueron necesarios 20 mM de lidocaína para producir una

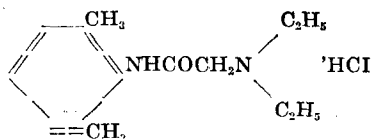


GRAFICA Núm. 1
Porcentaje del cambio de amplitud del potencial de acción superficial. Gráficas obtenidas después de exponer el nervio ciático aislado de la rana a la acción de Lidocaína y Etidocaína.

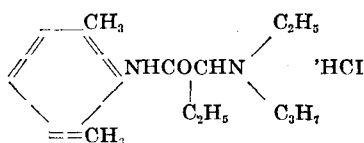
reducción del 50 por ciento en la amplitud del potencial de acción superficial. Por otra parte, sólo bastaron 5 mM de etidocaína para producir una reducción semejante en la altura de dicho potencial de acción superficial. Además, subsecuentemente al enjuagado de la solución de etidocaína en el nervio bañado, la altura del potencial de acción siguió descendiendo de tal manera que la amplitud del potencial de acción superficial había disminuido hasta el 20 por ciento, aproximadamente, de la altura del control, a los 20 minutos después de la exposición a la etidocaína. La gráfica 1 muestra también que la iniciación del bloqueo de conducción por medio de la etidocaína, fue más rápido que el producido por la lidocaína. Con respecto a la duración del bloqueo de conducción, la altura del potencial de acción superficial había retornado al nivel del control, dentro de los 15 minutos siguientes a la eliminación de la lidocaína

TABLA 1

LIDOCAINA (XYLOCAINA®)
ESTRUCTURA QUIMICA



ETIDOCAINA (DURANEST®)



pKa

	Lido- caína	Etido- caína
pKa	7.72	7.74

Coefficiente de Distribución ...	3.6	142
----------------------------------	-----	-----

Ligamiento con las Proteínas .	55%	94%
--------------------------------	-----	-----

de la solución del baño. Por otra parte, se necesitaron aproximadamente 120 minutos para que retornara la altura del potencial de acción superficial al nivel del control, subsecuentemente a la eliminación de la etidocaína de la solución del baño.

TABLA 2

**DURACION DE LA PARALISIS MOTORA
SUBSECUENTE AL BLOQUEO DEL NERVI
CIATICO EN RATAS**

Droga *	Concen- tración	Duración Promedio (min ± S.E.)
Etidocaína	0.125%	156 ± 41
Etidocaína	0.25 %	222 ± 54
Etidocaína	0.5 %	279 ± 26
Lidocaína	2.0 %	185 ± 23

* Todas las soluciones contenían epinefrina al 1:100,000.

Estudios de anestesia in vivo.—La tabla 2 muestra el promedio de duración de la parálisis motora, subsecuente al bloqueo del nervio ciático en ratas, con lidocaína al 2 por ciento y con diversas concentraciones de etidocaína. Tal como puede verse, el promedio de duración de la parálisis motora producida con lidocaína al 2 por ciento, fue de 185 ± 23 minutos. Aumentando la concentración de etidocaína de 0.125 a 0.5 por ciento, dio por resultado un promedio de duración de la parálisis motora que varió entre 156 ± 41 minutos a 279 ± 26 minutos. Por lo tanto, en concentraciones equipotentes, o sean etidocaína al 0.5 por ciento y lidocaína al 2 por ciento, la etidocaína mostró tener una duración significativamente más prolongada del bloqueo motor que la lidocaína.

En la tabla 3 se resume el promedio de la duración de la parálisis motora subse-

TABLA 3

DURACION DE LA ANESTESIA MOTORA EN EL BLOQUEO PERIDURAL CON ETIDOCAINA Y LIDOCAINA EN GATOS

Droga *	Concen- tración	Duración Promedio (min $\pm$ S.E.)
Etidocaína	0.5 %	209 $\pm$ 23
Etidocaína	0.75 %	226 $\pm$ 35
Etidocaína	1.0 %	308 $\pm$ 21
Etidocaína	1.5 %	308 $\pm$ 20
Lidocaína	2.0 %	104 $\pm$ 7

* Todas las soluciones contenían epinefrina al 1:100,000.

cuenta a la administración peridural de lidocaína al 2 por ciento y de concentraciones diversas de etidocaína administradas a gatos. Tal como se muestra en la tabla 3, la lidocaína al 2 por ciento produjo un promedio de duración de la parálisis motora de 104 ± 7 minutos. El promedio de la duración de la parálisis motora, subsecuente a la administración de etidocaína en concentraciones que variaron de 0.5 a 1.5 por ciento, osciló de 209 ± 23 minutos, a 308 ± 20 minutos. Por lo tanto, a concentraciones equipotentes, la etidocaína posee una duración del bloqueo motor que es mayor en 100 por ciento, aproximadamente, a la que produce la lidocaína. No se observaron efectos sistémicos adversos ya fuera en los estudios en el nervio ciático de la rata o en estudios peridurales en gatos, a pesar del empleo de concentraciones de etidocaína al 1.5 por ciento en las preparaciones peridurales de gatos.

Estudios de la toxicidad aguda.—La tabla 4 muestra la comparación de las propiedades anestésicas y de la toxicidad aguda de la lidocaína y la etidocaína. Tal como se muestra en esa tabla, la etidocaína es apro-

TABLA 4

COMPARACION DE LAS PROPIEDADES ANESTESICAS Y TOXICIDAD AGUDA DE LA LIDOCAINA Y LA ETIDOCAINA

Droga	Potencia anestésica Nervio aislado	Toxicidad aguda *	
		Intra- venosa	Subcutánea
Lidocaína .	20mM	26 (23-33)	211 (183-256)
Etidocaína .	5mM	6.7 (5.8-7.5)	99 (85-147)

* DL_{50} y 95% de límites de confianza, mg/Kg.

ximadamente 4 veces más potente que la lidocaína, tal como se ha determinado por medio de la concentración relativa que se requiere para el bloqueo de conducción del nervio ciático aislado de la rana. En lo que se refiere a la toxicidad intravenosa aguda, la etidocaína es aproximadamente cuatro veces más tóxica que la lidocaína por esta vía de administración. En consecuencia, la DL_{50} de la lidocaína fue de 26 (23-33) mg/kg en comparación con 6.7 (5.8-7.5) mg/kg de la etidocaína. Sin embargo, después de la administración de ambos agentes por la vía subcutánea, se encontró que la lidocaína tuvo una toxicidad subcutánea aguda de 211 (183-256) mg/kg en comparación con 99 (85-147 mg/kg de la etidocaína. Por lo tanto, cuando es administrada subcutáneamente, la etidocaína es aproximadamente dos veces más tóxica que la lidocaína.

Estudios de distribución en los tejidos.—La tabla 5 presenta resultados de la serie final de experimentaciones en las cuales se determinaron los niveles en la sangre y en el cerebro, de lidocaína y de etidocaína después de la administración subcutánea a cobayos, de 25 mg/kg de cada agente. Tal como se muestra en la tabla 5, el nivel medio en sangre de lidocaína, a los 30 mi-

TABLA 5

CONCENTRACIONES DE ETIDOCAÍNA Y LIDOCAÍNA EN LA SANGRE Y CEREBRO DEL COBAYO

Droga	Sangre µg/ml	Cerebro µg/ml	Proporción Cerebro /sangre
Lidocaína			
1	2.94	8.32	2.83
2	4.04	12.25	3.03
3	3.64	12.82	3.52
4	3.92	12.39	3.16
5	2.62	4.50	1.72
promedio	3.43	10.06	2.85
Etidocaína			
1	2.49	4.59	1.84
2	2.61	4.58	1.75
3	2.04	3.58	1.75
4	2.66	4.69	1.77
5	2.52	5.18	2.06
promedio	2.46	4.52	1.84

nutos siguientes a la administración subcutánea, fue de 3.34 µg/ml., mientras que el nivel de lidocaína en el cerebro fue, en ese mismo periodo, de 10.06 µg/g de tejido. Por lo tanto, la proporción entre cerebro y sangre fue de 2.85. En el mismo periodo, es decir, después de 30 minutos de la administración subcutánea, la etidocaína mostró un nivel en la sangre de 2.46 µg/ml y un nivel en el cerebro de 4.52 µg/g de tejido. En consecuencia, la proporción cerebro/sangre de etidocaína fue de 1.84. Los resultados de estos estudios indican que es evidente que se distribuye una cantidad menor de etidocaína al tejido cerebral, en comparación con la lidocaína.

DISCUSIÓN

- La etidocaína representa un nuevo agente anestésico local, que es similar a la lidocaína en su estructura química. Los resul-

tados de los estudios farmacológicos in vitro e in vivo que aquí se describen y los realizados por Adams, Kronberg y Takman¹ indican que la etidocaína tiene una potencia anestésica intrínseca que es cuatro veces mayor aproximadamente, que la de la lidocaína. Además, los resultados de los estudios in vitro indican que la etidocaína tiene una latencia más rápida que la lidocaína y una duración considerablemente más prolongada de la acción anestésica que la de la lidocaína. Los estudios de la anestesia in vivo, realizados en preparaciones del nervio ciático de la rata y en preparaciones peridurales del gato, apoyan la diferencia en cuanto a potencia y a duración de la acción entre la lidocaína y la etidocaína. Puesto que la iniciación de la acción anestésica en ambas preparaciones in vivo, es extremadamente rápida, no fue posible determinar diferencia alguna en cuanto al periodo de latencia de los dos agentes. Sin embargo, los resultados de estos estudios in vitro muestran nuevamente que la etidocaína es aproximadamente cuatro veces más potente como agente anestésico local que la lidocaína. Además, los datos indican también que la etidocaína posee una duración de acción que es aproximadamente dos veces mayor que la de la lidocaína a concentraciones equipotentes.

Los resultados de los estudios de la toxicidad aguda fueron bastante sorprendentes. Los estudios de la toxicidad intravenosa indican que la etidocaína es aproximadamente cuatro veces más tóxica que la lidocaína. Puesto que la potencia anestésica intrínseca y la toxicidad intravenosa, por lo general son paralelas, no es sorprendente que se haya observado una diferencia cuádruple tanto en lo que se refiere a la poten-

cia anestésica intrínseca, como a la toxicidad intravenosa, en la comparación entre estos dos agentes. Sin embargo, los resultados de los estudios de la toxicidad subcutánea aguda, son sorprendentes en cuanto a que, por esta vía de administración, la etidocaína se manifiesta sólo dos veces más tóxica que la lidocaína. En consecuencia, si realmente la etidocaína es cuatro veces más potente que la lidocaína, como agente anestésico local y sólo es dos veces más tóxica cuando es administrada subcutáneamente, los resultados indicarían que la etidocaína posee un índice terapéutico o margen de seguridad más amplio al ser comparada con la lidocaína. La explicación de esta diferencia en el margen de seguridad, subsecuentemente a la administración subcutánea, puede atribuirse a los niveles relativos cerebro/sangre de la lidocaína y de la etidocaína, que se han observado en los estudios de distribución realizados en cobayos. Especialmente en estos estudios, se encontró que la lidocaína tiene un índice cerebro/sangre de 2.85 en comparación con una proporción semejante de 1.84 en lo que se refiere a la etidocaína. Por lo tanto, los resultados indican que se acumula proporcionalmente más lidocaína en el tejido cerebral que lo que se acumula en el caso de la etidocaína. Esto indicaría una distribución selectiva de la etidocaína hacia el tejido del sistema nervioso periférico, lo cual contribuiría consecuentemente al mayor margen de seguridad que se ha observado en la etidocaína según los estudios de toxicidad aguda subcutánea.

La duración prolongada de la acción anestésica que se observa con etidocaína puede estar relacionada, parcialmente por lo menos, con el alto índice de ligamiento

con las proteínas que tiene este agente. Otros investigadores han consignado resultados semejantes obtenidos con tetracaína y con bupivacaína, que tienen también un índice alto de ligamiento con las proteínas y que también se ha encontrado que tienen una duración prolongada de la acción anestésica.^{2,5} La rápida latencia de la etidocaína puede estar relacionada en parte con su extremadamente alta solubilidad lipóidea. Esta alta solubilidad lipóidea es posible que contribuya también al incremento evidente del margen de seguridad que se observa en la etidocaína después de la administración subcutánea. Por lo tanto, puede haber la posibilidad de que la alta solubilidad lipóidea que tiene la etidocaína tenga por resultado una absorción selectiva de este agente por el tejido graso periférico. Los estudios recientes que se han llevado a cabo en nuestro laboratorio, serían un apoyo a esta hipótesis.

Los resultados de esos estudios farmacológicos que se han llevado a cabo en animales, han sido corroborados recientemente por estudios hechos en el hombre utilizando etidocaína. De esta manera, Scott y col.⁶ han informado recientemente acerca de una desaparición más rápida de la etidocaína, de la sangre, subsecuentemente a la administración intravenosa, al hacerse la comparación con bupivacaína. Los resultados de esos estudios farmacocinéticos indicarían una redistribución tisular más rápida en el caso de la etidocaína y un aumento en la tolerancia de la etidocaína al ser comparada con la bupivacaína. Además, se han realizado amplios estudios clínicos por Lund et al.⁷ y Bridenbaugh et al.⁸, en los cuales ha sido utilizada la etidocaína en una diversidad de procedimientos de bloqueo de los

nervios periféricos y en anestesia peridural. Dichos estudios han demostrado también que la etidocaína posee una latencia rápida, un bloqueo motor profundo y una duración prolongada de la anestesia. Además, no ha habido informes acerca de efectos secundarios sistémicos, a pesar de la utilización de dosis tan altas como son las de 450 mg que se han administrado periduralmente. Por lo tanto, los resultados de nuestros estudios farmacológicos en animales y los resultados clínicos que se han consignado hasta la fecha, indican que la etidocaína representa un agente anestésico local potente con una duración de acción prolongada.

RESUMEN

La etidocaína es un nuevo agente anestésico local que ha sido comparado con la lidocaína en una diversidad de pruebas farmacológicas. La etidocaína es semejante a la lidocaína en cuanto a estructura química, pero difiere notablemente de ésta en lo que se refiere a sus características relativas al ligamiento con las proteínas y a la solubilidad lipóidea. Los estudios *in vitro* e *in vivo* que se han hecho para comparar estos dos agentes, han mostrado que la etidocaína es aproximadamente cuatro veces más potente que la lidocaína como agente anestésico. Además, los estudios *in vitro* que se

han hecho utilizando el nervio ciático aislado de la rana, indican que la etidocaína puede tener una latencia más rápida en el bloqueo de conducción que la lidocaína y una duración de la acción notablemente más prolongada que la de la lidocaína. Los estudios *in vivo* que se han hecho utilizando el nervio ciático de la rata y la preparación peridural del gato, indican también que la etidocaína es aproximadamente cuatro veces más potente que la lidocaína y que posee una duración de acción que es aproximadamente dos veces mayor que la de la lidocaína. Los estudios de la toxicidad aguda, realizados en ratones y en ratas, indican que la etidocaína es también cuatro veces más tóxica que la lidocaína cuando se administra por medio de la inyección intravenosa rápida, pero que es sólo dos veces más tóxica que la lidocaína cuando se administra subcutáneamente.

Esta toxicidad reducida de la etidocaína, en relación con la lidocaína, subsecuentemente a la administración subcutánea, puede ser que se deba, en parte por lo menos, a la distribución preferente de la etidocaína en regiones ajenas al Sistema Nervioso Central. Los resultados de estos estudios farmacológicos y los informes de otros investigadores relativos a estudios clínicos, indican que la etidocaína es un agente anestésico local potente con una latencia rápida y una duración de acción prolongada.

REFERENCIAS

1. Adams, H. J., Kronbrg, G. H. and B. H. Takman: Local Anesthetic Activity and Acute Toxicity of ($\pm$)-2-(N-Ethylpropylamino)-2',6'-butyroxylidide, a New Long-Acting Agent. *J. Pharm. Sc.* 61: 1829-1931, 1972.
2. Truant, A. P. and B. H. Takman: Differential physical-chemical and nuropharmacologic properties of local anesthetic agents. *Anesth. Analg.* 38: 478-4484, 1959.
3. Duce, B. R., Zelechowski, K. and G. Camougis: Experimental Epidural Anesthesia in the Cat with lignocaine and amethocaine. *Brit. J. Anesth.* 41s 579-587, 1969.
4. Keenaghan, J. B.: The Determination of Lidocaine and Prilocaine in Whole Blood by Gas Chromatography. *Anesthesiology* 29: 110-112, 1968.
5. Tucker, G. T., Boys, R. N., Bridnbaugh, P. O. and D. C. Moore: Binding of Anilide-type Local Anesthetics in Human Plasma: I. Relationships between Binding, Physicochemical Properties, and Anesthetic Activity. *Anesthesiology* 33: 287-303, 1970.
6. Scott, D. B., Jebson, P. J. R. and R. N. Boyes: Pharmacokinetic Study of the Local Anaesthetics Bupivacaine (Marcaine®) and etidocaine (Duranest®) in Man. In press.
7. Lund, P. C., Cwik, J. C. and R. T. Pagdanganan: Etidocaine-A New Long-Acting Local Anesthetic Agent: A Clinical Evaluation. *Anesth. Analg.* 52: 482-494, 1973.
3. Bridenbaugh, P. O. *et al*: Etidocaine: Clinical Evaluation for Intercostal Nerve Block and Lumbar Epidural Block. *Anesth. Analg.* 52: 407-413, 1973.