

Ropivacaína: una novedosa alternativa en anestesia regional

Víctor M. Whizar-Lugo*, Susana Carrada-Pérez**

RESUMEN

La búsqueda de un anestésico local (AL) de rápido inicio de acción y duración prolongada pero con menos efectos tóxicos que los AL disponibles condujo al descubrimiento de propilropivacaína (LEA-103 o ropivacaína), un *s*-enantiómero de la familia amida recientemente aprobado para uso en humanos por la vía epidural, para infiltración de nervios periféricos y en anestesia local por infiltración. Después de inyectar ropivacaína en el espacio epidural, se absorbe sistémicamente y se une a las proteínas plasmáticas en el 94%, tiene un volumen de distribución de 60 L. Se metaboliza en el hígado a través del sistema de citocromo P450 1A y 3A produciéndose 4 metabolitos principales: 3-OH-ropivacaína, 4-OH-ropivacaína, 2-OH-ropivacaína y el más importante 2',6'-pipecoloxilida (PPX). En la orina aparecen pequeñas cantidades de ropivacaína sin metabolizar. Posterior a la administración epidural o intravenosa tiene una vida media de eliminación plasmática de 5 a 7 y de 2 h respectivamente. Los estudios experimentales han demostrado que los mecanismos de cardiotoxicidad de ropivacaína son similares a los de bupivacaína pero su característica de *s*-isómero hacen que los efectos sean menos intensos y más fáciles de revertir cuando se le compara con la mezcla racémica de bupivacaína. Aun en animales embarazados, ropivacaína mostró ser menos sensibilizante del miocardio que bupivacaína. Los efectos deletéreos sobre el SNC son también menores y se requieren 6 veces mas dosis de ropivacaína que de bupivacaína para inducir crisis convulsivas en conejos. En humanos, ropivacaína se ha comparado ampliamente con bupivacaína habiéndose demostrado su seguridad y efectividad anestésica/analgésica en diferentes situaciones clínicas tanto en adultos como en niños. Por la vía epidural se observó que tiene una potencia anestésica menor que bupivacaína (0.75 a 1) cuando ambas drogas se administran en la misma concentración. Esta diferencia es menos acentuada en términos de bloqueo sensitivo y bloqueo motor. Se logra excelente bloqueo del plexo braquial con inyecciones perivasculares subclavias de ropivacaína al 0.5%. Concentraciones del 0.25% no producen bloqueo braquial efectivo. Para anestesia por infiltración se recomienda la concentración al 0.75%. La menor cardiotoxicidad de ropivacaína durante el embarazo y el hecho de no afectar el flujo sanguíneo uterino motivó su uso en analgesia obstétrica y en operación cesárea donde ha demostrado una discreta superioridad sobre bupivacaína. El dolor postoperatorio puede ser tratado con dosis intermitentes epidurales de 10 mL de ropivacaína 0.25% o con infusión epidural continua de 10 mL/h de ropivacaína 0.1% a 0.2%. Concentraciones al 0.3% producen mayor incidencia de bloqueo motor. Este método reduce significativamente la analgesia de rescate. También es posible manejar el dolor postquirúrgico infiltrando ropivacaína en la herida quirúrgica. La ausencia de preservativos en la presentación comercial de ropivacaína y sus características fisicoquímicas la hacen un AL seguro cuando es administrado por la ruta subaracnoidea. Existen pocos estudios en humanos para evaluar el papel de esta droga por esta vía; las dosis recomendadas oscilan entre 15 y 22.5 mg al 0.75%, pudiéndose incrementar hasta 25 mg al 1%. Un campo no estudiado es la utilidad de ropivacaína en clínica de dolor. Los estudios disponibles son anecdóticos con resultados prometedores en el tratamiento del dolor agudo por herpes zoster en pacientes de la tercera edad o en personas inmunocomprometidas que fueron tratadas con bloqueos simpáticos utilizando este novel AL. También se ha informado su uso crónico espinal en un enfermo con dolor oncológico y un caso de dolor fantasma manejado con bloqueo del plexo braquial bilateral. Otras posibilidades terapéuticas pudieran ser la inyección de zonas gatillo y su uso intravenoso en diversos síndromes de dolor crónico. Las investigaciones han demostrado que este nuevo AL tiene un perfil semejante a bupivacaína pero con una potencia menor de neuro y cardiotoxicidad. Su efectividad anestésica y analgésica la hacen una alternativa segura en el armamentario de los anestesiólogos, algólogos y cirujanos (*Rev Mex Anest* 1999;22:122-152).

Palabras clave: Ropivacaína, anestésicos locales, toxicidad.

*Anestesiólogo-Algólogo. Director de Servicios Profesionales de Anestesiología y Clínica de Dolor. Centro Médico del Noroeste. Tijuana B.C. México. **Anestesiólogo asociado. Servicios Profesionales de Anestesiología y Clínica de Dolor. Centro Médico del Noroeste. Tijuana B.C. México. Correspondencia: Víctor Whizar Lugo. Servicios Profesionales de Anestesiología y Clínica de Dolor. Centro Médico del Noroeste. Misión de San Diego 1527-306. Tijuana BC, México. E-mail: painless@telnor.net

ABSTRACT

Ropivacaine: A Novel Alternative in Regional Anesthesia. Ropivacaine or LEA-103 is a *s*-enantiomer form of a new amide local anesthetic medication recently approved to be used in humans via epidural, peripheral nerves, or by soft tissues infiltration. Ropivacaine is absorbed systematically after extradural administration. It is 94% bound to plasma proteins and has a volume of distribution of approximately 60 L. It is metabolized in the liver via the cytochrome P450 1A and 3A system and has four major metabolites: 3-OH-ropivacaine, 4-OH-ropivacaine, 2-OH-ropivacaine and the most important 2',6'-pipecoloxylide (PPX). Only small amounts of unchanged ropivacaine appear in the urine. Plasma elimination half-lives of ropivacaine after epidural and intravenous doses are 5 to 7 h and 2 h respectively. Although ropivacaine has similar cardiotoxic mechanisms than bupivacaine, it has been demonstrated many times in animals and clinical studies that *s*-isomeric local anesthetics are less toxic than the racemics mixtures. Ropivacaine toxic effects on the CNS are less intense than bupivacaine, and it is necessary to inject six times more doses of ropivacaine compared to bupivacaine to induce seizure attacks in rabbits. This novel local anesthetic has been used safely in adults and children. Ropivacaine has been evaluated most extensively by the extradural route, and has provided effective anesthesia/analgesia in a variety of settings, comparing well with epidural bupivacaine. Direct comparison show that epidural ropivacaine is less potent than epidural bupivacaine (0.75 to 1) when both drugs were administered at the same concentration. However, this difference is less marked in terms of sensory blockade than motor blockade. Successful brachial plexus anesthesia can be achieved using 0.5% ropivacaine given via perisubclavian vein. Concentrations of 0.25% ropivacaine did not produce effective brachial plexus anesthesia. Because ropivacaine appears to be less cardiotoxic in pregnant animals than bupivacaine, and has no effect on uterine flow, it has been tested successfully in the management of labor pain and in C-section. Postsurgical pain can be controlled either by intermittent epidural bolus of 10 mL 0.25% ropivacaine or by continuous extradural infusion of 0.1%, 0.2% ropivacaine at the rate of 10 mL/h. Concentration of 0.3% produced significantly greater motor blockade than lower concentrations. Rescue analgesics were reduced. It is also possible to treat postoperative pain infiltrating ropivacaine directly into surgical wounds sites. Due to the lack of preservatives in the commercial solution of ropivacaine, it can be injected intrathecally with no harm to the neural tissue. There are quite a few reports in humans showing its efficacy in patients undergoing lower extremities surgery in which 15 mg of 0.5% ropivacaine and 22.5 mg of 0.75% ropivacaine were injected spinally. It is possible to increase the intrathecal dose up to 25 mg 1% ropivacaine. Local anesthetics play an important role to alleviate patients who suffer chronic pain. Up to date, there are very few data showing the usefulness of ropivacaine in this setting. We are currently evaluating this drug during sympathetic nerve blocks to treat acute herpes zoster pain patients. There is a case report using intrathecal ropivacaine for cancer pain, and a patient with phantom pain treated with bilateral brachial plexus block. There is a need to investigate the proper place of ropivacaine, if it has one, to cure different chronic pain syndromes. According with basic and clinical research, ropivacaine is less neuro and cardiotoxic than bupivacaine and appears to be as effective than bupivacaine when equianalgesic doses are compared. More clinical studies are needed to properly place this new amide local anesthetic in the armamentarium of the anesthesiologists, algologists and surgeons (*Rev Mex Anest* 1999;22:122-152).

Key words: Ropivacaine, Local anesthetics, toxicity.

EL ALCALOIDE activo de *Erythroxylum coca*, la planta sagrada de los Incas, fue aislado por Nieman en 1860 y denominado cocaína. Carl Koller, basado en la información del uso de cocaína por Schroff, Demarle, Fauvel y Anrep quienes habían usado la nueva droga para anestesiar la lengua, laringe y la uretra, obtuvo cristales de cocaína de Sigmund Freud y envió sus resultados con el uso de cocaína tópica para insensibilizar la córnea al congreso de oftalmología en Alemania en 1884. Un año después Halsted informó sus resultados con cocaína en bloqueos nerviosos periféricos para cirugía menor, ese mismo año Corning la inyectó en el espacio extradural y Augusto Bier en 1898 la utilizó por vía subaracnoidea^{1,2}. Cien años después es mucho lo que se ha avanzado en el conocimiento anatómico, neurofisiológico, farmacológico, farmacocinético así como en el desarrollo de tecnología y procedimientos en las diferentes áreas de la anestesia regional.

Poco después de la introducción de elixires y tónicos con cocaína en la práctica clínica se recono-

cieron sus deletéreos efectos físicos y sociales³, fue entonces cuando se inició la búsqueda de anestésicos locales (AL) menos tóxicos, búsqueda que ha sido motivo de investigación permanente en este campo. En 1890 se sintetizó la benzocaína y a esta le siguieron varios descubrimientos hasta que en 1943 Löfgren descubrió la lidocaína que se introdujo en clínica en 1947. No obstante, que lidocaína es el AL mas seguro y versátil que halla existido hasta la actualidad, su perfil no cubre las necesidades de un gran número de cirugías por lo que la síntesis de la familia de la mepivacaína en 1956 y su uso clínico en la década de los 60s revolucionó la anestesia regional. En 1963 apareció la bupivacaína y en 1971 la etidocaína. En 1979 se publicó una editorial de Albright en *Anesthesiology*⁴, la cual fue motivada por el informe de un enfermo que tuvo paro cardíaco súbito después de anestesia caudal con etidocaína⁵, en la que revisó los 6 casos conocidos de arritmias ventriculares y crisis convulsivas fatales durante anestesia regional con AL de larga duración inyec-

tados accidentalmente en el torrente vascular. Esta editorial describe 3 casos de bloqueo braquial con bupivacaína 0.5%, uno de anestesia endovenosa regional con bupivacaína 0.5% y cloroprocaína, un bloqueo caudal con etidocaína y una paciente para cesárea bajo bloqueo extradural con bupivacaína 0.75%. En el Reino Unido también se informaron 5 muertes después de anestesia regional intravenosa relacionadas con bupivacaína y fallas del torniquete⁶. La editorial de Albrighth llamó poderosamente la atención de clínicos e investigadores originando una serie de estudios encaminados a determinar la toxicidad real de estas drogas, muy en especial de la bupivacaína. No se conoce la incidencia de toxicidad cardíaca inducida por los AL, pero se estima que es poco frecuente y a menudo mortal⁷. Por fortuna, los anesthesiólogos clínicos modificamos la conducta en cuanto al uso más racional de AL y con ello disminuyó el consumo de algunos de los AL de acción prolongada en ciertas condiciones clínicas, en especial en los casos obstétricos. Esto incrementó los estudios farmacocinéticos en busca de un AL con perfil semejante a bupivacaína pero con un amplio margen de seguridad. Fue así como se abrió una brecha no solo para el descubrimiento de nuevas drogas, sino para conocer cual de los AL disponibles tiene el mejor margen de seguridad para un procedimiento dado y cual bloqueo neural está asociado con un mejor margen de seguridad con un determinado AL⁸.

Los AL se agrupan en dos tipos químicos: el grupo amino-éster y el grupo amino-amida. El primer grupo incluye a procaína, tetracaína, cloroprocaína, cocaína y benzocaína; el segundo grupo está formado por lidocaína, prilocaína, etidocaína, dibucaína, mepivacaína, bupivacaína y ropivacaína. En términos generales, la toxicidad de los AL sobre el sistema nervioso central y el miocardio están en relación directa de su potencia analgésica (figura 1). Como se mencionó antes, esta toxicidad fue el motivo primordial que generó el desarrollo de nuevas moléculas, entre las cuales se encuentra la propilropivacaína⁹⁻¹¹, que con un perfil muy semejante a la bupivacaína, pero con menor efecto neuro y cardiotoxico, fue recientemente liberada al mercado anglosajón como ropivacaína. Este descubrimiento determinó otro momento histórico en la investigación de los AL al proveer una nueva droga al armamentario terapéutico de anesthesiólogos, algólogos y de cirujanos. La introducción de ropivacaína vino a satisfacer la necesidad de un AL de rápido inicio de acción, de duración prolongada y con un perfil de toxicidad mucho más aceptable que todos los AL hasta ahora

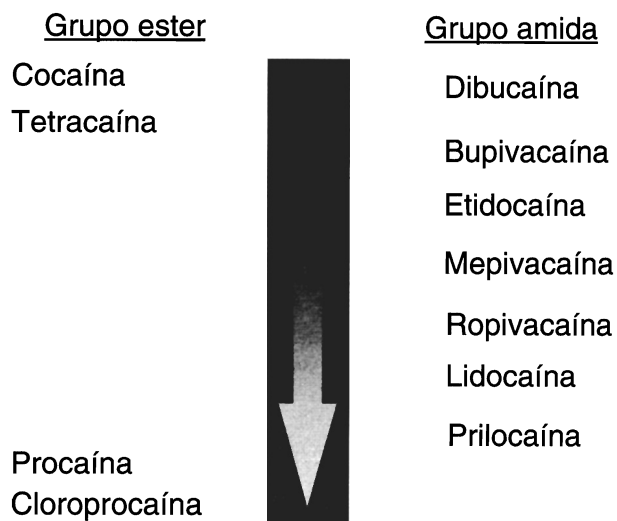


Figura 1. Espectro de la toxicidad decreciente de los anestésicos locales

disponibles - excepto lidocaína -, además de producir mayor bloqueo diferencial (bloqueo sensitivo más pronunciado que el bloqueo motor) que otros AL con un perfil semejante.

Aunque ropivacaína fue identificada como AL por Ekenstam en 1957¹², fue hasta la década de los 80s que se reiniciaron las investigaciones con estudios básicos en animales realizados en Europa^{9,11,13-16}, que fueron seguidos por otros investigadores que realizaron protocolos en animales, en tejidos y en humanos tanto en Europa como en Estados Unidos de Norteamérica¹⁷⁻²⁰. En 1995 Rudolph H. de Jong fue galardonado con la conferencia «Gaston Labat» de la *American Society of Regional Anesthesia* la cual tituló «*Ropivacaine. White knight or dark horse*»²¹, en la que hizo una revisión de los aspectos básicos de esta novedosa droga finalizando su conferencia con un curioso comentario sobre las posibilidades de que ropivacaína pudiera eventualmente substituir a bupivacaína, «*Ropivacaína no ha salido del arrancadero en esta carrera y S-bupivacaína pudiera aún ser acicalada para correr como el caballo negro en esta competencia; su cadena lateral butílica compite con la cola propílica de ropivacaína y es la determinante farmacológica de mayor potencia y duración del bloqueo. La inherente toxicidad enantiomérica de ambas drogas eventualmente determinará cual de estos dos S-enantiómeros será el corredor frontal, y cual de ellos llenará un lugar en la práctica o perderá la carrera para ser enviado a los pastizales*».

Se revisan ampliamente los aspectos de investigación básica y clínica de ropivacaína haciéndose extensas comparaciones con otros AL de uso común en nuestra práctica clínica con el objetivo de mostrar las ventajas y desventajas de este nuevo AL, el cual ciertamente ocupa ya un lugar importante en el armamentario de nuestros colegas anglosajones y de seguro pronto lo tendremos disponible en Latinoamérica.

DESCRIPCION

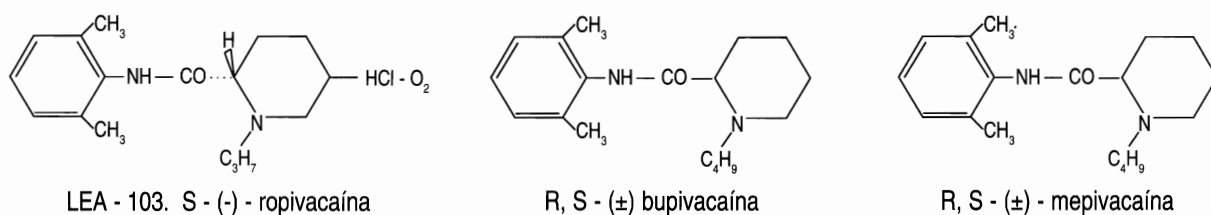
Ropivacaína es el nuevo AL de la familia de la mepivacaína, miembro de la clase amino-amida, aprobado en algunos países anglosajones para su uso epidural, por infiltración local y en bloqueos de nervios periféricos. Se trata de un polvo blanco cristalino, químicamente descrita como *S*-(-)-1-propil-2',6'-pipecoloxilidida hidrocloreto monohidrato con la siguiente fórmula: $C_{17}H_{26}N_2O \cdot HCl \cdot H_2O$, con peso molecular de 328.89 y la fórmula estructural que se muestra en la figura 2.

Como se observa, la diferencia estructural con bupivacaína estriba en que el grupo butil está sustituido por un grupo propil y está preparada como un isómero *S* (levoisómero) en lugar de una mezcla racémica, diferencia que la hacen menos liposoluble y de menor toxicidad. Tiene una pureza enantiomérica del 99.5% y es preparada por alquilación del *S*-enantiómero del ácido dibenzoil-*L*-tartárico¹¹. A 25 °C ropivacaína HCl, tiene una solubilidad de 53.8 mg/mL en agua, un rango de distribución entre *n*-octanol y fosfato buffer a pH de 7.4 de 141 y un pKa de 8.07 en 0.1 solución M KCl.

Los derivados de pipecoloxilidida, al igual que etidocaína y prilocaína, son conocidas como drogas quiral, lo cual significa que poseen un átomo de carbono asimétrico y existen como 2 estereoisómeros que antes se denominaban formas *L* y *D* (levo y dextro) y ahora se conocen como isómeros *S* y *R* (sinister y rectus)^{22,23}. Aunque los isómeros *S* y *R* tienen una actividad semejante hay diferencias importantes como mayor duración de acción de los *S*-enantiómeros debido a su potencia vasoconstrictora. El *R*-enantiómero de bupivacaína es más cardiotoxico que el *S*-isómero²²⁻²⁶. La importancia de contar con AL *S*-isoméricos estriba en su menor toxicidad aunque su producción es más costosa.

FARMACOLOGIA CLINICA

Ropivacaína se absorbe sistémicamente después de ser aplicada en el espacio epidural en forma muy semejante a bupivacaína, aunque las concentraciones encontradas son discretamente mayores para ropivacaína con significancia estadística a los 120,180,240 y 360 min, siendo su C_{max} de 1.34 ± 0.57 µg/mL en comparación con bupivacaína que tuvo una C_{max} de 0.97 ± 0.40 µg/mL^{27,28}. Cuando se inyecta ropivacaína 0.5% con o sin adrenalina 1:200,000 con técnica perivascular subclavia para bloqueo del plexo braquial se obtienen C_{max} plasmáticas de $1.6 \pm 0.5/L^{-1}$ y 1.3 ± 0.4 µg/L⁻¹ respectivamente. El tiempo medio para alcanzar esta concentración (t_{max}) fue 0.75 h y 0.88 h^{28,29}. Su unión a las proteínas plasmáticas es alta, 94% a 96%, y la mayor parte de esta unión se asocia con la α 1-ácido glucoproteína^{15,21,24,30}; tie-



	Peso molecular (Daltons)	pKa (25 °C)	Porcentaje de droga base a			Coefficiente de partición	% unión a proteínas
			pH = 7.0	pH = 7.4	pH = 7.8		
Ropivacaína	274	8.1	7.4	16.6	33.3	6.1	94 - 96
Bupivacaína	288	8.1	7.4	16.6	33.4	28	88 - 96
Mepivacaína	246	7.6	20.1	38.7	61.3	0.8	68 - 84

Figura 2. Propiedades fisicoquímicas y estructura química de los anestésicos locales del grupo pipexicoloxilididas. Se ilustra el sitio del carbono asimétrico de ropivacaína.

ne un volumen de distribución aproximado de 60 L. La biotransformación en humanos es primordialmente por hidroxilación aromática. Como todos los AL tipo amida³¹, ropivacaína se elimina primordialmente por metabolismo hepático a través del sistema de citocromo P450 1_A y 3_A y solo el 1% es eliminado sin cambio a través de la orina. Se han encontrado 10 metabolitos de ropivacaína formados en los microsomas hepáticos humanos, de los cuales cuatro son los más importantes totalizando el 86 - 95% de los metabolitos que se identificaron como 3-OH-ropivacaína, 4-OH-ropivacaína, 2-OH-metil-ropivacaína y el metabolito principal 2',6'-pipecoloxidida (PPX)^{32,33}. El 37% de la dosis administrada se elimina por la orina como 3-OH-ropivacaína y solo un 3% del metabolito principal PPX es encontrado en la orina³⁴. La vida media de ropivacaína después de administración epidural e intravenosa es de 5 h a 7 h y de 2 h respectivamente.

Los efectos adversos de esta droga son muy similares a los de todos los AL cuando son administrados por la vía epidural o subaracnoidea y obedecen en su mayoría al efecto fisiológico del bloqueo simpático como son la hipotensión arterial, taquicardia, náusea y vómito. Otros efectos deletéreos que se han descrito son dolor lumbar, tremor y retención urinaria. Sin embargo, la toxicidad real de esta droga es sobre el sistema nervioso central (SNC) y el miocardio, habiéndose encontrado que ambas son mucho menores que para dosis semejantes de bupivacaína, siendo la menor cardiotoxicidad la mayor ventaja que ofrece ropivacaína.

ESTUDIOS EN ANIMALES Y TEJIDOS

Los estudios realizados en diversos laboratorios de investigación han comparado a ropivacaína con otros AL, principalmente con bupivacaína. Estas investigaciones realizadas en animales intactos, en nervios ciáticos, en preparaciones cardíacas aisladas y en varios tejidos o centrifugados celulares han demostrado que ropivacaína tiene un comportamiento muy similar a su congénere más cercano la bupivacaína. Por otra parte, los estudios básicos han corroborado que ropivacaína es menos cardiotoxica que bupivacaína mostrando un efecto cardiodepresor y arritmogénico menor, a la vez que esta toxicidad es más fácil de revertir que la producida por bupivacaína. También ha sido demostrada una menor potencia convulsivante para ropivacaína cuando esta fue comparada con bupivacaína.

Potencia anestésica/analgésica, de bloqueo sensitivo y motor.

La efectividad analgésica de ropivacaína ha sido demostrada en múltiples especies animales habiéndose encontrado diferencias entre las mismas. En el nervio ciático de ranas, ropivacaína fue equipotente a bupivacaína en concentraciones de 1 a 100 µM mientras que en el vago y frénico aislados ropivacaína bloqueó las fibras A-δ y C dos veces más potente que bupivacaína. En concentraciones elevadas ropivacaína y bupivacaína tienen una potencia similar sobre las fibras C, pero ropivacaína produce un bloqueo más intenso de las fibras A-δ³⁵. En el animal intacto tiene potencia menor que bupivacaína¹³; en el ciático de ratas las concentraciones de 0.5% y 0.75% de ropivacaína tienen una latencia y duración del bloqueo motor discretamente más breves que bupivacaína¹⁷. En perros, por la vía epidural, ropivacaína al 0.5% produjo bloqueo sensitivo similar a bupivacaína 0.5%, pero este fue mas prolongado con bupivacaína 0.75 % *vs* ropivacaína 0.75%. El bloqueo motor con ropivacaína siempre fue de menor duración^{13,17,36}.

En síntesis, comparada con bupivacaína, la potencia anestésica de ropivacaína es de 1.3:1 respectivamente, el bloqueo sensitivo tiene una duración discretamente menor 3.5 *vs* 3 h, produce bloqueo motor de menor intensidad y origina un bloqueo diferencial más acentuado. Se ha sugerido que incrementar la concentración de ropivacaína de 0.75% a 1.0% produciría poca ventaja clínica, por lo que la concentración más recomendable para anestesia epidural es 0.75%¹⁷.

Efectos vasculares

Los AL tienen un efecto complejo sobre la vasculatura periférica, acciones que son muy controvertidas y que han recibido escasa importancia debido a su poca relevancia clínica³⁷. En contraste con todos los AL inyectados en concentraciones anestésicas -excepto cocaína-, la ropivacaína aplicada localmente produce vasoconstricción dosis dependiente en la microcirculación subcutánea, en las arteriolas y vénulas epidurales y de la piamadre y disminuye el flujo sanguíneo de la médula espinal. Desde la evaluación clínica inicial de ropivacaína por Akerman^{9,11}, se sugirió un efecto cutáneo vasoconstrictor al observar palidez de la piel después de inyección subcutánea en humanos. La inyección subcutánea de 1 mL de ropivacaína 0.25% y 0.75% re-

dujo el flujo cutáneo en puercos en un máximo de $52\% \pm 11\%$ y $54\% \pm 14\%$ respectivamente, en contraste con la bupivacaína que en concentraciones similares aumentó el flujo cutáneo en un $90\% \pm 32\%$ y $82\% \pm 48\%$. La adición de epinefrina aumentó la vasoconstricción producida por ropivacaína 0.25% pero no produjo cambios en 0.75%, sin embargo, el valor de p no fue considerado significativo^{14,15}. Cederholm y su grupo también demostraron efectos vasoconstrictores con ropivacaína en diferentes concentraciones³⁸. Un estudio *in vitro* mostró vasoconstricción arteriovenosa femoral³⁹. Después de la inyección extradural de 20 mL de ropivacaína 0.5%, el flujo sanguíneo epidural medido con Xe^{133} disminuyó en nueve de 10 pacientes de 5.0 a 3.3 mL/min por 100 g de tejido (mediana de 37% de decremento), a diferencia del incremento que se produjo en 8 de 10 casos que recibieron 20 mL de bupivacaína 0.5% (mediana de 17% de aumento) con una diferencia significativa entre ambos grupos ($p < 0.01$) (40), datos que se correlacionan con los cambios en los capilares cutáneos antes descritos. En perros anestesiados con tiopental la inyección i.v. de ropivacaína 4 mg/kg produjo constricción arteriolar y venular de los vasos piales cerebrales asociado con baja en la frecuencia cardíaca sin cambios en la presión arterial media. Dosis de 1 mg/kg i.v. no tuvieron efectos significativos sobre los vasos estudiados. La aplicación tópica de ropivacaína también resultó en vasoconstricción arteriolar dosis dependiente que fue significativa y solo tuvo efecto vasoconstrictor en las venas pequeñas. Estos efectos vasoconstrictores no se afectaron por el uso de yohimbina, un antagonista de los receptores α_2 ⁴¹. Los cambios vasculares inducidos por ropivacaína y bupivacaína aplicadas tópicamente en la piamadre espinal fueron estudiados por este mismo grupo de investigadores⁴² en 14 perros anestesiados observándose que ropivacaína produjo vasoconstricción significativa de las grandes y pequeñas arteriolas y vénulas mientras que la bupivacaína dilató estos vasos de la piamadre, ambos AL actuaron de una manera dosis-dependiente. Estos cambios en la microcirculación medular no fueron bloqueados por ninguno de los antagonistas de los adrenoreceptores usados (yohimbina, prazosina y propranolol) ni fueron secundarios a cambios en la circulación sistémica. La inyección intratecal de dosis crecientes de ropivacaína a ratas anestesiadas con enflorano - N_2O produjo disminución dosis dependiente del flujo sanguíneo medular (FSME) el cual fue hasta de $37 \pm 6\%$ cuando se inyectó al 1%; esta baja del FSME fue de $27 \pm 7\%$ con bupivacaína 1% y de

$40 \pm 6\%$ con bupivacaína 1% con epinefrina. Estos cambios de FSME fueron inmediatos y desaparecieron gradualmente en 20 min⁴³. Existe un estudio en el cual se encontró que ropivacaína 0.25% no produjo este efecto constrictor⁴⁴ cuando es inyectada en la piel de lechones. Los efectos de ropivacaína sobre los vasos uteroplacentarios fueron estudiados por Santos y su grupo⁴⁵ quienes mostraron que 0.2 mg/kg⁻¹/min⁻¹ no alteraron el flujo sanguíneo en ovejas embarazadas ni produjeron deterioro de las condiciones de los fetos. No se conoce el/los mecanismos de esta reacción vasoconstrictiva a la ropivacaína y se ha especulado un posible mecanismo que incluya la activación directa del músculo de los vasos pre y postcapilares y/o la liberación indirecta de sustancias vasoactivas¹⁵.

La importancia clínica de los efectos vasoespásticos de ropivacaína estriba en que al disminuir el flujo sanguíneo se disminuye el recambio vascular y prolonga el tiempo en que el AL permanece en concentración suficiente para producir analgesia/anestesia prolongada sin que sea necesario agregar vasoconstrictores, de hecho, se ha encontrado que añadir adrenalina no prolonga el efecto anestésico de ropivacaína¹⁵, por lo que no es necesario utilizar este coadyuvante con lo cual se eliminan los efectos secundarios de la absorción secundaria de vasopresores.

Estudios en animales embarazados.

¿Altera el embarazo la toxicidad sistémica de los AL?. Desde la época de Albrigh⁴, este ha sido un cuestionamiento que ha venido preocupando a los investigadores y a los anestesiólogos clínicos habiéndose acumulado evidencias considerables que implican a la bupivacaína como un factor cardiotoxico determinante. Entre 1979 y 1983 hubo 20 casos de paro cardíaco asociado con bupivacaína en anestesia obstétrica (FDA Drug Bulletin, 1983;13:23) de los cuales fallecieron 16. Se sabe que los AL tipo amida de larga acción son mas cardiotoxicos que los de acción intermedia, efectos que se acentúan durante el embarazo. Los cambios electrofisiológicos producidos por bupivacaína pueden resultar en fenómenos de re-entrada y arritmias ventriculares graves. Por otra parte, la progesterona elevada durante el embarazo ha sido implicada en favorecer la cardiotoxicidad por bupivacaína pero no la de lidocaína ni de ropivacaína⁴⁶. Los cambios electrofisiológicos por bupivacaína fueron mas acentuados en las preparaciones de músculos papilares ventriculares de cone-

jas ooforectomizadas, no embarazadas tratadas con progesterona comparadas con las no tratadas⁴⁷, cambios similares se obtuvieron en preparaciones tratadas con estrógenos. Los efectos de lidocaína y ropivacaína fueron menores y similares en los tejidos de animales tratados con progesterona y vehículo no progestágeno^{24-26,48}. En ovejas se encontró que bupivacaína fue más cardiotóxica que lidocaína, mepivacaína o ropivacaína en los animales embarazados que en los no embarazados⁴⁸⁻⁵⁰.

TOXICIDAD

Desde que la cocaína se introdujo en la práctica clínica, los efectos tóxicos de los AL han formado parte importante de la historia de la anestesia local y regional y han sido estos efectos secundarios, en particular la toxicidad cardiovascular y neurológica, los que han motivado la búsqueda continua de una droga que se acerque al «anestésico local ideal». Los AL protonados y neutrales bloquean la conducción de los impulsos nerviosos al inhibir los cambios conformacionales necesarios para la activación de los ionóforos o canales de sodio que facilitan el paso de Na^+ a través de la membrana celular. Estos cambios no solo ocurren en la membrana neural, sino que se dan en otras estructuras como el miocardio y el cerebro y son parte de sus efectos terapéuticos y tóxicos que no obstante los estudios recientes, aún es difícil establecer los mecanismos precisos que expliquen estos efectos deletéreos⁵¹. De 25,697 pacientes que recibieron anestesia caudal, epidural o bloqueo del plexo braquial solo se encontraron 26 casos que desarrollaron convulsiones atribuidas al AL, 16 de las cuales fueron inducidas por bupivacaína. Hubo una frecuencia significativamente más elevada en el bloqueo caudal, comparado con el axilar y el epidural. Este último tuvo la menor incidencia. Estos autores no encontraron diferencias significativas entre la experiencia de los anestesiólogos y la frecuencia de las crisis convulsivas. Ningún enfermo tuvo colapso cardiovascular^{52,53}. En un estudio prospectivo de 103,730 anestesiaciones regionales⁵⁴ se encontraron 89 casos (0.085%) con complicaciones atribuidas a la anestesia: 32 paros cardíacos, 26 de ellos debido a anestesia intradural. Hubo 34 casos de daño neurológico (radiculopatía, cauda equina, paraplejía) de los cuales 21 fueron atribuidos a trauma o inyección intraneural. Doce de estas complicaciones fueron secundarias a anestesia intradural de los cuales 9 recibieron lidocaína hiperbárica al 5%. Hubo 23 casos de crisis convulsivas atribuidas a concentraciones plas-

máticas elevadas de AL, de estos pacientes ninguno tuvo paro cardíaco.

Por la importancia que tienen los efectos cardiovasculares y neurológicos de los AL se revisan por separado las investigaciones básicas más importantes, haciéndose algunas consideraciones paralelas con estudios en humanos que comparan diversos AL, en especial bupivacaína y ropivacaína.

Toxicidad cardiovascular

El efecto adverso más preocupante de los AL es su acción sobre el sistema cardiovascular; la depresión miocárdica y su poder arritmogénico que pueden ocasionar compromisos cardiovasculares fatales cuando se alcanzan concentraciones elevadas en el torrente sanguíneo, por lo que las acciones no específicas de estas drogas han sido estudiadas en diversos modelos animales, de tejidos y en humanos, habiéndose demostrado que a mayor potencia anestésica mayor cardiotoxicidad^{4,16,55,56}. Los AL de la familia de la mepivacaína, en especial la bupivacaína, han sido motivo de múltiples estudios sobre toxicidad sin que exista acuerdo en cuales son los mecanismos más importantes que producen estos efectos. No obstante, que algunos AL se utilizan como antiarrítmicos, todos los AL son tóxicos sobre el sistema cardiovascular dependiendo de su concentración plasmática. Bupivacaína es cuatro veces más cardiopresora que lidocaína y su toxicidad electrofisiológica es 16 veces mayor que lidocaína por lo que las muertes inducidas por bupivacaína habitualmente son por arritmias más que por depresión miocárdica.

Los AL tienen cuatro formas de alterar al sistema cardiovascular: 1) un efecto regional debido al bloqueo de las fibras preganglionares simpáticas secundario a la inyección neuroaxial de AL. La hipotensión arterial inducida por la vasodilatación secundaria es el efecto fisiológico indeseable más común de los AL; 2) un efecto cardiopresor/arritmogénico directo puede ser el resultado de concentraciones plasmáticas excesivas por inyección intravascular o absorción exagerada desde el sitio de inyección; 3) se ha mencionado la posibilidad de un efecto cardiopresor mediado a través del SNC y 4) la absorción sistémica de dosis tóxicas pueden producir depresión medular y colapso circulatorio.

Mecanismos cardiotóxicos directos de los AL.

Se han encontrado múltiples factores que producen toxicidad cardíaca directa, los cuales varían

según el AL estudiado. La lidocaína produce inhibición de las corrientes de Ca^{++} y K^+ en el miocardio de pollos habiéndose encontrado un sitio externo donde se fija el AL^{57,58}. Se conoce que el efecto cardiotóxico de bupivacaína resulta por lo prolongado que el *R*-isómero permanece en los ionóforos de sodio en comparación con el *S*-isómero, habiéndose demostrado en modelos experimentales que *S*-bupivacaína induce 100% de falla contráctil en concentraciones entre 0.03 y 0.1 nM mientras que *R*-bupivacaína produjo falla similar en concentraciones de 0.01 a 0.03 nM⁵⁹. Bupivacaína produce severa cardiodepresión debido al bloqueo de los canales de sodio e inhibición de los ionóforos de potasio lo cual se asocia con arritmias cardíacas refractarias que tal vez estén mediadas por efecto en el SNC⁶⁰. Butterworth y cols⁶¹ encontraron que bupivacaína, ropivacaína y mepivacaína inhibieron la producción basal y la inducida con epinefrina y forskolina de AMPc en linfocitos humanos, siendo la primera la que produjo mayor inhibición. La disminución del AMPc, comentan estos investigadores, pudiera ser un factor contribuyente de la toxicidad cardiovascular de los AL al limitar la acción que sobre el miocardio ejercen las medidas y drogas habitualmente utilizadas en la resucitación cardíaca. Estos autores sugieren que estos efectos explican la propiedad que tiene ropivacaína de inducir despolarizaciones tempranas. Reiz y Nath^{16,62} demostraron en puercos, que la relación de toxicidad electrofisiológica es de 15:6.7:1 para bupivacaína, ropivacaína y lidocaína respectivamente. Esta relación se basó en los efectos de dosis crecientes -inyectadas en la arteria coronaria descendente anterior izquierda- sobre el ECG. Estos datos fueron corregidos para la potencia analgésica relativa de bupivacaína y ropivacaína (1.3 a 1) y se encontró que la relación de toxicidad fue de 17.7 a 1 respectivamente, indicando que ropivacaína es menos cardiotóxica que bupivacaína. Sztark y su grupo⁶³ demostraron que bupivacaína y ropivacaína actúan a nivel mitocondrial como desacopladores entre el consumo de oxígeno y la fosforilación de difosfato de adenosina, inhiben la respiración mitocondrial por efecto directo sobre el complejo I de la cadena respiratoria resultando en disminución de la síntesis de ATP mitocondrial. La síntesis mitocondrial de ATP fue suprimida por completo con 3mM (>0.1%) de bupivacaína mientras que la misma concentración de ropivacaína indujo un 40% de inhibición metabólica del ATP. El hecho de que los cambios en el metabolismo mitocondrial hayan sido menos intensos con ropivacaína que los

producidos por bupivacaína se atribuyeron a que la primera posee menor liposolubilidad.

No obstante, que existen controversias al respecto, los investigadores y clínicos coinciden en la dificultad real para resucitar a los animales y pacientes con daño cardíaco inducido con etidocaína o bupivacaína, primordialmente⁶⁴. Wulf y su grupo⁶⁵ encontraron similar depresión cardiovascular dosis dependiente con ropivacaína y bupivacaína, la cual mostró dependencia de las concentraciones de potasio, siendo la depresión menor con K^+ de 8.7 mM que con 2.7 mM sin que pudieran encontrar evidencias firmes que estos efectos negativos sean secundarios a bloqueo de los canales de sodio. El tratamiento habitual de resucitación cardíaca no es efectivo por lo que se ha recomendado que en estos casos se deba de incrementar la dosis de epinefrina para restaurar la función cardíaca afectada por bupivacaína⁶¹ o bien, utilizar amrinona, la cual tiene un efecto de aumento del gasto cardíaco a través de sus acciones en el AMPc y facilitar la liberación del calcio intracelular⁶⁶. Debido a los prolongados periodos refractarios es posible que se presenten arritmias de re-entrada como «*Torsades de Pointes*» la cual responde a bretilio en dosis de 5-10 mg/kg⁻¹⁶⁷. Se ha demostrado en corazones aislados de ratas que las concentraciones sanguíneas elevadas de magnesio no protegieron de los cambios depresores de bupivacaína o ropivacaína endovenosas, aunque las alteraciones cardíacas fueron menores cuando se administró ropivacaína endovenosa durante normo o hipermagnesemia⁶⁸. La combinación de clonidina-dobutamina revierte los efectos electrofisiológicos y hemodinámicos inducidos por dosis elevadas de bupivacaína endovenosa en los perros anestesiados⁶⁹. Los efectos benéficos de la clonidina sobre los cambios de la conducción ventricular no están mediadas por una estimulación central α_2 , sino que obedecen a la estimulación indirecta de las vías parasimpáticas por la activación de los receptores nicotínicos de los ganglios parasimpáticos⁷⁰.

Después de inyección epidural o en el plexo braquial en humanos se ha demostrado repetidamente la menor toxicidad cardiovascular de ropivacaína vs bupivacaína y las concentraciones sanguíneas de la primera están muy lejos de las concentraciones que se han considerado como tóxicas para el miocardio. Sin embargo, las concentraciones plasmáticas que se han encontrado en los estudios animales están muy por arriba de las concentraciones que se encuentran después de la inyección epidural (0.43 ± 0.19 a 1.53 ± 0.60 $\mu\text{g/mL}^{-1}$)^{19,71,72}, bloqueo

axilar del plexo braquial, bloqueo intercostal⁷³ o aun después de bolos intravenosos hasta de 150 mg en voluntarios sanos ($1.50 \pm 0.36 \mu\text{g/mL}$)⁷⁴. La depresión miocárdica que produjo ropivacaína endovenosa en cerdos fue revertida con milrinona, un inhibidor selectivo de AMPc fosfodiesterasa, en dosis de 100 mg/kg la cual se puede repetir a los 5 min si no hay mejoría⁷⁵.

Como se ha revisado, los factores determinantes de la cardiotoxicidad de los AL que se han encontrado en estudios experimentales son múltiples y desconocemos la importancia clínica de cada uno de ellos por lo que es prudente considerarlos siempre que utilicemos un AL. La información actual muestra que ropivacaína tiene un potencial cardiotoxic mínimo y aunque este es superior al que posee lidocaína, su perfil farmacocinético la favorece sobre la mezcla racémica de bupivacaína razón por la que ha sido considerada como una alternativa segura.

Neurotoxicidad

Los efectos deletéreos de los AL sobre el sistema nervioso se analizan en dos áreas; los referentes a la toxicidad por la aplicación directa y los que se dan cuando se alcanzan concentraciones plasmáticas elevadas ya sea por absorción vascular desde el sitio de inyección, por inyección intravascular inadvertida o intencionada.

Toxicidad por aplicación directa. La administración epidural y subaracnoidea de fármacos se inició de una manera empírica en el siglo pasado y es mucho lo que se ha avanzado en los conocimientos de neurotoxicidad aguda y crónica. Desde el estudio inicial de Yaksh⁷⁶ en animales y los dos primeros estudios clínicos de aplicación neuroaxial de opioides^{77,78} el uso de drogas (diferentes a los AL) por la vía espinal se ha multiplicado en forma logarítmica y con frecuencia sin apego a los principios básicos de investigación propuestos en Helsinki, lo cual ha hecho que en repetidas ocasiones varios investigadores se refieran al hecho de que tanto el espacio epidural como el espacio subaracnoideo no son una cloaca en la que se puede inyectar toda clase de sustancias sin antes haber realizado estudios de neurotoxicidad^{79,80}. La influencia de los AL inyectados por vía espinal (extradural y subaracnoidea) sobre el contenido del canal espinal (meninges, médula, nervios y vasos) o en los nervios periféricos es importante ya que producen acciones directas sobre los tejidos, en especial los nervios como los des-

critos por Kalichman⁸¹ sobre el nervio ciático de ratas en las que inyectaron etidocaína, lidocaína, cloprocaína y procaína produciéndose lesión neural dependiente de la concentración del AL siendo la etidocaína la más agresiva. Se demostró que dos días después de la aplicación perineural había edema endoneural, degeneración axonal, colapso de las vainas de mielina predominando en los fascículos más pequeños. Lambert y cols, produjeron bloqueo de conducción irreversible en el nervio ciático de ranas⁸², Choi y Liu⁸³ inyectaron lidocaína 5% en dextrosa 7.5% intraneural en tres casos con neuralgia del trigémino, neuropatía postherpética intercostal y occipital produciendo analgesia por 14, 8 y 1.2 meses respectivamente y la proponen como agente neurolítico en pacientes con dolor crónico. No obstante, que los AL han sido utilizados en el espacio subaracnoideo por décadas y que su potencial neurotóxico se conoce desde hace varios años⁸⁴, recientemente se han suscitado controversias al respecto. Se han enumerado varios factores que pueden inducir toxicidad local con resultados catastróficos; algunas de estas causas son la inyección intraneural de AL, el contacto prolongado de AL hiperbáricos, el pH y baricidad de las soluciones anestésicas inyectadas, concentraciones elevadas, al igual que conservadores y contaminantes como antisépticos y detergentes. Las secuelas postanestésicas de afección neural como alteraciones en el control de los esfínteres rectal/vesical, debilidad motora, hipoestesia, parestesia y dolor, entre otros, han sido observados en un reducido número de pacientes y cuando estos han sido persistentes se ha atribuido a los AL⁸⁵. Las alteraciones neuropáticas transitorias después de anestesia raquídea (raramente después de anestesia epidural) en monodosis se han ligado primordialmente con el uso de lidocaína 5%⁸⁶⁻⁸⁸. Por otra parte, se ha informado repetidamente que la lidocaína al 5% puede inducir síndrome de cauda equina después de uso prolongado en anestesia subaracnoidea continua⁸⁹. Pollock y cols,⁹⁰ compararon lidocaína 5% hiperbárica, lidocaína 2% isobárica y bupivacaína 0.75% hiperbárica subaracnoideas encontrando que la irritación radicular transitoria fue menos frecuente con bupivacaína y que reducir la concentración de lidocaína a 2% no reduce la frecuencia de irritación radicular. Estos autores mencionan que la posición de litotomía juega un papel importante al comprometer el FSME. Ganem y cols, encontraron que incrementando las concentraciones y dosis de bupivacaína hiperbárica intratecal aumenta la incidencia de daño neural, daño que no se

da con soluciones hipobáricas⁹¹. Axelrod y cols,⁹² proponen a la procaína al 5% por vía intratecal como una alternativa más segura que lidocaína en procedimientos de corta duración ya que solo un 0.9% de sus pacientes tuvieron síntomas irritativos transitorios. La frecuencia creciente de informes sobre neurotoxicidad directa de los AL intratecales creó el concepto de la concentración mínima de AL efectiva para producir anestesia quirúrgica habiéndose encontrado que esto se puede lograr con concentraciones de lidocaína < 0.9% al incrementar la dosis administrada⁹³. En un estudio retrospectivo de 368 pacientes ambulatorios manejados con lidocaína 5% o bupivacaína 0.5% hiperbárica subaracnoideas no se encontró un solo caso de neurotoxicidad⁹⁴.

Ropivacaína produce vasoconstricción en los tejidos periféricos por lo que al ser administrada en la vecindad de la médula espinal teóricamente podría ser deletérea. La inyección tópica o sistémica produjo constricción dosis dependiente de los vasos de la piamadre espinal y cerebral^{41,42}. Un grupo de investigadores de Uppsala⁹⁵ inyectaron ropivacaína 0.5% y 2% y solución salina 0.9% en el espacio subaracnoideo lumbar de ratas anestesiadas con enflurano-N₂O encontrando disminución del FSME en los tres grupos, con diferencias significativas entre ropivacaína 2% *vs* ropivacaína 0.5% y solución salina. La caída en el FSME fue rápida en los primeros 10 minutos, llegando a ser de aproximadamente 55% en los animales que recibieron ropivacaína 2% el cual se recuperó gradualmente en 20 a 40 minutos. La disminución del FSME fue significativamente menor con ropivacaína 0.5% (concentración de uso clínico) y con solución salina 0.9% con una duración menor. Al comparar la caída del FSME con la inyección intratecal de ropivacaína *vs* bupivacaína⁴³ encontraron respuestas dosis dependientes como se mencionó previamente. Estos autores descartaron la posibilidad de que estos cambios en el FSME fueran secundarios a los cambios en la presión arterial media o a cambios ácido base concluyendo que la ropivacaína pudiera reducir el FSME a través de disminuir la tasa metabólica de la médula espinal y sugieren que es una droga segura cuando se administra intratecalmente.

Toxicidad por absorción/inyección intravascular. Los efectos tóxicos de los AL sobre el SNC son secundarios a los cambios en la conducción de impulsos eléctricos. Las concentraciones plasmáticas en las que se presentan las diferentes manifestaciones de neurotoxicidad varían para cada mani-

festación clínica. Para cada AL hay grandes variantes interpersonales dependiendo básicamente de la susceptibilidad celular. Niveles plasmáticos elevados de AL pueden suceder con una inyección intravascular inadvertida o intencionada o por absorción rápida después de la inyección desde el sitio de aplicación (epidural, perineural, subcutáneo, interpleural) del AL. Al elevarse súbitamente las concentraciones en sangre, las proteínas plasmáticas (α 1 -ácido glucoproteína y la albúmina) expuestas al AL son rápidamente saturadas dejando una fracción considerable de AL no unido a proteínas (fracción libre) disponible para que difunda hacia los tejidos conductivos del corazón y del cerebro^{8,25,31}. Se presenta una excitación inicial debida a la inhibición selectiva de las vías inhibitorias del SNC que posteriormente se transforma en una depresión generalizada secundaria a la inhibición de los procesos inhibitorios y facilitatorios que conducen a la depresión generalizada del SNC manifestada como estado de coma⁹⁶. Watanabe y cols,⁹⁷ estudiaron el efecto de ropivacaína y bupivacaína sobre la sensibilidad del baro reflejo en ratas y encontraron que ambas drogas lo suprimían significativamente cuando se utilizaron dosis endovenosas convulsivantes. Las convulsiones inducidas por bupivacaína fueron suprimidas en gatos mediante la administración profiláctica de MK-801, un antagonista de los receptores NMDA, sin que este tuviera efecto en la toxicidad cardiovascular⁹⁸. Selander⁹⁹ discute 6 casos de probable inyección intravascular accidental ocurridos en 60 estudios clínicos que involucraron 3000 enfermos, con dosis que oscilaron entre 75 a 200 mg de ropivacaína. Ningún paciente tuvo datos cardiovasculares y los signos de neurotoxicidad que se presentaron oscilaron desde leves hasta convulsiones que se resolvieron de forma espontánea o con manejo específico. Otro paciente¹⁰⁰ tuvo una crisis convulsiva generalizada precedida por nerviosismo y taquicardia sinusal después de la administración epidural de 120 mg de ropivacaína 0.75% en 11 min, la cual fue atribuida a inyección en el plexo venoso epidural.

Todas las drogas poseen efectos indeseables, en especial cuando se administran en dosis y sitios inadecuados. Los efectos tóxicos de los AL no son una limitante para su uso, pero si nos obligan a elegir racionalmente determinada droga en nuestra técnica anestésica por lo que ahora estamos mas alertas de estos efectos, sobretudo la cardiotoxicidad de bupivacaína. Si consideramos los millones de dosis de AL que se administran en todo el mun-

do, resulta fácil imaginar que la incidencia de reacciones tóxicas mayores son raras y si a esto agregamos un cuidadoso uso de estas drogas podemos esperar un mínimo de efectos adversos.

ESTUDIOS EN VOLUNTARIOS

Una parte importante en la evaluación de las drogas son los estudios que se realizan en voluntarios sanos. Las investigaciones farmacocinéticas han demostrado que ropivacaína tiene un perfil de seguridad superior a bupivacaína pero menor a lidocaína^{35,26,101}. La administración de ropivacaína epidural a nivel L₂-L₃ produce un nivel analgésico promedio de distribución cefálica similar en voluntarios sanos con todas las dosis utilizadas; sin embargo, el dermatoma mas alto fue significativamente menor en los que recibieron 100 mg (T₇) que en los que se inyectaron con 150 (T₃) o 200 mg (T₄). De igual manera, el bloqueo sensitivo fue mas corto en los que recibieron 100 mg *vs* 150 y 200 mg (268 *vs* 353 y 411 min). De manera similar, el bloqueo motor de las extremidades inferiores y de la pared abdominal tiene una relación directa con la dosis^{102,103}. El bloqueo sensorial y motor obtenidos con infusión extradural de ropivacaína son también dosis dependiente; 10 mg/h produjeron una difusión de la analgesia y bloqueo motor significativamente menor que 20 y 30 mg/h¹⁰⁴.

Scott y cols,¹⁸ infundieron ropivacaína o bupivacaína i.v. 10 mg/min hasta una dosis máxima de 150 mg en voluntarios sanos; la dosis media tolerada de ropivacaína fue de 124 mg *vs* 99 mg de bupivacaína ($p < 0.01$), diferencia estadísticamente significativa. Los síntomas de neurotoxicidad se presentaron a los 4 min de haber iniciado la infusión con bupivacaína y a los 6 min de la ropivacaína ($p < 0.02$), el tiempo de efecto máximo fue de 10 min con bupivacaína y 12 min después de ropivacaína ($p < 0.05$), con una duración de 17 y 15 min respectivamente. La severidad y frecuencia de los síntomas (cefalea, tinitus, entumecimiento de la lengua) fue mayor en los que recibieron bupivacaína y solo un sujeto toleró la dosis máxima de 150 mg comparada con 7 casos en el grupo de ropivacaína. La mayoría de los síntomas se presentaron con concentraciones plasmáticas entre 1 y 2 µg/mL. Ambas drogas aumentaron la frecuencia cardiaca y la presión arterial y redujeron el volumen latido y la fracción de eyección, sin cambios en el gasto cardiaco. Los cambios hemodinámicos se presentaron con dosis más bajas de bupivacaína que de ropivacaína.

USOS CLINICOS

Ropivacaína ha sido usada en diferentes situaciones clínicas, primordialmente por la vía epidural, bloqueos de plexos, por infiltración subcutánea y recientemente se evaluó esta droga por la ruta subaracnoidea, habiendo comprobado su seguridad al igual que su eficacia analgésica y anestésica. Dada las características de ropivacaína tal vez pudiera ocupar un lugar como anestésico intravenoso en los pacientes con dolor neuropático^{21,105} y en los bloqueos simpáticos, diagnósticos, pronósticos o terapéuticos o inyecciones en zonas gatillo en patologías dolorosas como distrofia simpática refleja, herpes zoster agudo, dolor miofascial, fibrositis, etc.^{106,107}

Aunque algunos autores mencionan datos contradictorios¹⁰⁸, la mayoría de los investigadores coinciden en que al comparar ropivacaína en concentraciones del 0.5%, 0.75% y 1.0% se encuentra una relación directa con la concentración inyectada y la respuesta inicial del bloqueo sensitivo, difusión y duración^{9,102-104}. El Cuadro I muestra las dosis recomendadas es los diversos usos clínicos aprobados¹⁰⁹ y en algunas áreas en investigación.

A continuación se revisan los estudios clínicos con ropivacaína en los diversos campos de la anestesia regional y clínica de dolor y se hacen comparaciones con otros AL. También se hacen consideraciones hipotéticas sobre posibles usos novedosos de este nuevo AL en áreas hasta ahora no estudiadas.

Obstetricia

Los AL han tenido un campo terapéutico bien conocido en el manejo del dolor secundario al trabajo de parto, en anestesia para operación cesárea, salpingoclasia postparto y en el manejo del dolor postcesárea. La aparición de la bupivacaína en el armamentario del anesthesiólogo en la década de los 60^s pareció desplazar a lidocaína en el campo obstétrico. Sin embargo, los informes de muertes súbitas después de bupivacaína^{4,6} alertaron a los anesthesiólogos a no utilizar concentraciones mayores de bupivacaína al 0.5% epidural. En 1985, Morishima y cols,⁴⁸ sugirieron que la bupivacaína podría exacerbar la toxicidad cardiovascular y del SNC durante el embarazo, datos que no pudieron ser confirmados en un estudio posterior realizado en ovejas.⁵⁰ Esta controversia no ha sido del todo resuelta, aunque la mayor parte de los estudios parecen apoyar esta idea. Se ha encontrado que no existe beneficio

Cuadro I. Usos clínicos, vías de administración y dosis más frecuentemente recomendadas. Se anotan algunas dosis de investigación y dosis hipotéticas basadas en las referencias del texto

Indicaciones clínicas	mg/ml (%)	Volumen (ml)	Dosis (mg)	Inicio (min)	Duración (hrs)	Referencias
Anestesia quirúrgica						
Cirugía						
Epidural lumbar	5.0 (0.5%)	15 - 30	75 - 150	15 - 30	2 - 4	109,154,155,158
	7.5 (0.75%)	15 - 25	112.5 - 187.5	10 - 20	3 - 5	109,156,158,160
	10 (1.0%)	15 - 20	150 - 200	10 - 20	4 - 6	109,157,158,160
Epidural cervicotóraco*	7.5 (0.75%)	8 - 15	60 - 112	10 - 15	2 - 3	106,109,160
	10 (1.0%)	8 - 15	80 - 150	10 - 15	3 - 4	
Subaracnoidea lumbar*	5.0 (0.5%)	3	15	2 - 7.5	1.6	171,172,173
	7.5 (0.75%)	3	22.5	2 - 7.5	2.4	171,172,173
	10 (1.0%)	2 - 2.5	20 - 25	5 - 10	3 - 4	41,42,43,95
Bloqueo nervioso						
Plexo braquial						
Perivascular subclavio	5.0 (0.5%)	35 - 50	175 - 250	15 - 30	5 - 8	109,177,178,179,182
Interescapular	5.0 (0.5%)	30	150	6	12 - 15 ?	185
Plexo cervical*	7.5 (0.75%)	12 - 15	90 - 112.5	°	°	188
Intercostal* (c/costilla)	2.5 (0.25%)	4	10	5	6.0±2.5	187
Infiltración	5.0 (0.5%)	1 - 40	5 - 200	1 - 15	2 - 6	109,190,191,192,193
Operación cesárea						
Epidural	5.0 (0.5%)	20 - 30	100 - 150	15 - 25	2 - 4	109,144,145,146
	7.5 (0.75%)					147,148
Subaracnoidea*	5.0 (0.5%)	2 - 2.5	10 - 12.5	10 - 15	2 - 3	171,172
	7.5 (0.75%)	1.8 - 2	13.5 - 15	5 - 10	2 - 3	171,172
Analgesia regional i.v.*	2.0 (0.2%)	40	80	°	2.5	194,195,196
Analgesia postoperatoria						
Epidural lumbar						
Infusión continua (ml/h)	2.0 (0.2%)	6 - 10	12 - 20	°	°	109
Bolos*	2.0 (0.2%)	5 - 10	10 - 20	15 - 20	2 - 3	109
Epidural torácica						
Infusión continua	2.0 (0.2%)	4 - 8 / h	8 - 16 mg/h	°	°	109
Infiltración	2.0 (0.2%)	1 - 100	2 - 200	1 - 5	2 - 6	109
	5.0 (0.5%)	1 - 40	5 - 200	1 - 5	2 - 6	109
Analgesia Obstétrica						
Epidural lumbar						
Dosis inicial	2.0 (0.2%)	10 - 20	20 - 40	10 - 15	0.5 - 1.5	109,203,204,205,206
Infusión continua	2.0 (0.2%)	6 - 14 / h	12 - 28 / h	°	°	109,203,204,205,206
Dosis de refuerzo	2.0 (0.2%)	10 - 15 / h	20 - 30 / h	°	°	109,204,205,206,210
Subaracnoidea*						
	2.0 (0.2%)	1.5	3	5	0.66	142,143
con sufentanil 10 µg*	2.0 (0.2%)	1.5 - 2.2	2 - 4	5	1.1 - 1.5	174
Clínica de Dolor						
Herpes zoster agudo						
Ganglio estrellado	2.5 (0.25%)	12 ml/ 48h	30 mg/48h	°	°	106,107
Ganglio esfenopalatino	2.5 (0.25%)	2 ml/ 6h	5/6h	°	°	106
Epidural torácico	2.5 (0.25%)	8 ml/ 6h	20 mg/6h	°	°	106
Epidural lumbar	2.5 (0.25%)	8 - 10 ml/6h	20 - 25 mg/6h	°	°	106
Dolor neuropático						
Infusión endovenosa**	10 (1.0%)	15 - 45?	150 - 450?	°	°	18,25,30,229,231,232
Otros						
Dolor venoso por propofol*	10 (1%)	2 - 4	20 - 40	°	°	18,192,193,194

* en investigación; ** dosis hipotéticas; ° no disponible / no aplicable

materno al utilizar infusiones de bupivacaína extradural, por lo contrario, esta podría resultar en desaceleraciones del corazón fetal más frecuente que con dosis intermitentes¹¹⁰ por lo que muchos se han olvidado de esta droga en las pacientes embarazadas. Los estudios con mepivacaína en cesárea son controversiales; mientras algunos investigadores encontraron que esta droga afectaba la fuerza muscular y el tono de los recién nacidos cuyas madres habían sido manejadas con mepivacaína o lidocaína comparados con los infantes de las madres que no habían recibido anestesia epidural¹¹¹, otros coincidieron en que la mepivacaína epidural, además de producir una estabilidad hemodinámica y analgesia adecuadas durante operación cesárea y en trabajo de parto, no afectaba las pruebas neuroconductuales de los recién nacidos no obstante haber encontrado niveles plasmáticos altos de mepivacaína en los productos^{112,113}. La utilidad real de mepivacaína en obstetricia no ha sido bien estudiada. Otro AL que fue ampliamente estudiado en obstetricia fue la cloroprocaina, la cual después de tremendas controversias en cuanto a la toxicidad de los diferentes preservativos que ha tenido^{114,115} vuelve a tener grandes posibilidades con su nueva formulación libre de metilparabeno^{116,117}. El advenimiento de ropivacaína ha motivado varias investigaciones que han explorado su valor en el campo de la analgesia y anestesia obstétricas donde se ha demostrado un margen de seguridad más amplio para ropivacaína ya que se requieren dosis más grandes de este nuevo AL que de bupivacaína para inducir manifestaciones tóxicas^{50,118,119}. Se encontró que las características estereoquímicas y lipofílicas de ropivacaína no influyen el paso transplacentario, ya que este nuevo AL atraviesa la barrera placentaria en forma similar a bupivacaína¹²⁰. En la evaluación clínica de la utilidad de los AL en el campo obstétrico es necesario realizar no solo la medición de Apgar, sino incluir algunas de las escalas que valoran la adaptabilidad neuroconductual de los recién nacidos durante las primeras 24 h de vida ya que son más confiables para determinar los efectos deletéreos de los fármacos utilizados en el periodo prenatal inmediato^{121,122}.

Analgésia obstétrica

El alivio del dolor durante el trabajo de parto constituye un reto para el anestesiólogo que labora en el área tocoquirúrgica, quien ahora cuenta con una diversidad de técnicas de analgesia neuroaxial

que no solo producen un estado analgésico óptimo, sino que evitan efectos de deterioro en los recién nacidos. El dolor de parto es resultado de múltiples factores concomitantes que cambian de acuerdo a la etapa del trabajo de parto; en la primera etapa es primariamente de origen visceral y obedece a la dilatación del cervix y del segmento uterino inferior, tracción y presión de los anexos y del peritoneo parietal, presión y estiramiento de la vejiga, uretra y recto, al igual que sobre raíces nerviosas sacrolumbares, espasmo muscular reflejo, incluso la posición de la paciente modifica la intensidad del dolor. La parte tardía de la primera etapa y la segunda etapa del trabajo de parto se caracterizan por incremento en la intensidad del dolor el cual es de carácter mas somático^{123,124}, situación que hace del manejo analgésico una necesidad de manufacturar las técnicas según el período de parto y la respuesta analgésica obtenida.

El uso temprano de dosis homeopáticas de opioides subaracnoideos, combinados o no con dosis simpaticolíticas de AL producen analgesia que se puede continuar por la vía epidural cuando se prolonga el trabajo de parto. Las drogas mas utilizadas con este fin son el sufentanil, fentanyl, lidocaína y bupivacaína. La ropivacaína tiene algunas ventajas hipotéticas sobre bupivacaína epidural en el campo de la analgesia obstétrica incluyendo menor intensidad y frecuencia de bloqueo motor y menor efecto depresor de los neonatos por lo cual ha sido usada con éxito tanto por la vía extradural como intratecal¹²⁵. En el primer estudio¹²⁶ se comparó una dosis epidural inicial de ropivacaína 0.5% seguida de inyecciones extradurales de ropivacaína 0.25% *vs* bupivacaína en las mismas concentraciones y no se encontraron diferencias importantes. La infusión epidural de 8 - 10 mL/h de ropivacaína 0.25% tiene una eficacia comparable a bupivacaína 0.25%¹²⁷. Cascio y cols,¹²⁸ estudiaron 127 parturientas a las cuales les administraron 4, 6, 8 o 10 mL de ropivacaína 0.2% encontrando que todas las dosis produjeron excelente analgesia durante el trabajo de parto con baja incidencia de bloqueo motor. La dosis de 6 mL/h fue la de mayor efectividad clínica considerando la analgesia, incidencia de bloqueo motor y baja frecuencia de bolos de refuerzo. En un estudio francés con un diseño muy semejante, Benhamou y cols,¹²⁹ encontraron resultados parecidos concluyendo que ropivacaína 0.2% fue efectiva y bien tolerada cuando se administra una dosis inicial fraccionada de 10 mL seguida de infusión epidural continua de 6 a 8 mL/h. Writer y cols,¹³⁰ analizaron los

efectos de ropivacaína 0.25% *vs* bupivacaína 0.25% epidurales en 391 parturientas en trabajo de parto y encontraron que la dosis media de ropivacaína de 103 mg (12.5 - 278) y bupivacaína de 110 mg (25 - 337.5) durante una media de 5.4 h (0.1 - 14.8) y 5.3 h (0.4 - 13.9) respectivamente, produjeron analgesia satisfactoria; sin embargo, hubo diferencias en la forma de parto ya que en el grupo de ropivacaína hubo menor frecuencia de partos «instrumentados» (54/199 *vs* 75/188, $p < 0.01$). No hubo diferencias significativas en Apgar y la escala de capacidad neurológica adaptativa (menor de 35) fue similar en ambos grupos 2 h después del parto (32/147 *vs* 37/144), sin embargo, 24 h después esta escala fue significativamente mejor en los recién nacidos de madres analgesiadas con ropivacaína (4/144 *vs* 11/144, $p < 0.05$). Estos autores no encontraron diferencias en los efectos adversos en las madres y en los productos de ambos grupos concluyendo que ropivacaína es superior a bupivacaína con respecto a la forma de parto y a la evolución neuroadaptativa de los neonatos. En otro estudio similar, Eddleston y cols,¹³⁰ compararon ropivacaína 0.25% *vs* bupivacaína 0.25% extradural en 104 parturientas encontrando que las manejadas con bupivacaína requirieron mayor número de reinyecciones (mediana 3 *vs* 2, $p < 0.05$). No hubo diferencias en el inicio del alivio del dolor (mediana 12 *vs* 10.5 min), calidad de la analgesia calificada como excelente a buena (91.1% *vs* 95.4%), máximo nivel sensitivo (mediana en T₈ para ambos grupos). El bloqueo motor no fue diferente durante el tiempo de estudio, sin embargo, 20 pacientes en el grupo de ropivacaína no tuvieron bloqueo motor comparada con 12 casos de las que recibieron bupivacaína (NS). La duración media del bloqueo motor fue más breve con ropivacaína que con bupivacaína (100.5 *vs* 161 min). El grupo tratado con ropivacaína tuvo una frecuencia discretamente mayor de partos espontáneos (70.5% *vs* 52%) y la evolución de los recién nacidos fue normal en ambos grupos y sin diferencias a las 2 y 24 h. Un estudio multicéntrico realizado en Canadá¹³² en 60 parturientas comparó bupivacaína 0.25% *vs* ropivacaína 0.25% epidurales en dosis de 10 a 15 ml, intermitentes, administradas 2 min después de una dosis epidural de prueba de 5 mL de la droga en estudio y no encontraron diferencias en ninguna de las variantes estudiadas, aunque el bloqueo motor se presentó en el 21% de las mujeres tratadas con ropivacaína y en el 42% de las que recibieron bupivacaína por lo que es factible reducir la concentración de ropivacaína y tal vez adicionar un opioide epidural con el objetivo de

optimizar los resultados. Estos autores utilizaron una dosis epidural de prueba con 5 mL de ropivacaína 0.25% (12.5 mg) lo cual es inadecuado ya que este volumen y concentración no producen datos de toxicidad neuro o cardiovascular en caso de inyección intravascular inadvertida y si la dosis fuera intratecal se requieren hasta 5 min para que se manifiesten datos de anestesia raquídea (133,134). Gaiser y su grupo¹³⁵ usaron un bolo epidural de 8 a 12 mL de ropivacaína 0.25%, seguida de una infusión extradural de ropivacaína 0.25% de 8 a 10 mL/h para mantener un nivel sensorial en T₁₀ y encontraron que en el momento del parto las concentraciones maternas arteriales (CMA) total y libre de ropivacaína fueron de 0.64 ± 0.14 µg/mL y 0.10 ± 0.02 µg/mL respectivamente y las concentraciones total y libre en vena umbilical (CVU) fueron de 0.19 ± 0.03 µg/mL y 0.12 ± 0.07 µg/mL respectivamente y en la arteria umbilical 0.17 ± 0.03 µg/mL y 0.05 ± 0.01 µg/mL respectivamente. El paso placentario de ropivacaína fue muy bajo, la relación VU/MA para la concentración total fue de 0.3 la cual es parecida a la de bupivacaína de 0.33. En este estudio, ambos AL tuvieron resultados semejantes con grados de analgesia adecuados; solo encontraron diferencias significativas en la capacidad neuroadaptativa de los recién nacidos a los 15 y 120 minutos con valores de 33 y 35 *vs* 29 y 31 para ropivacaína y bupivacaína, respectivamente; lo cual lo explican por la menor liposolubilidad de ropivacaína, concluyendo que estos valores en la capacidad neuroadaptativa de los neonatos favorecen el uso del nuevo AL sobre la bupivacaína. La infusión extradural continua de 10 mL/h de ropivacaína 0.25% o bupivacaína 0.25% en 24 mujeres nulíparas¹³⁶ produjo alivio adecuado del dolor sin afeción de los neonatos no obstante que en el grupo de ropivacaína se encontraron niveles plasmáticos más elevados que en las mujeres que recibieron bupivacaína (0.7 - 1.6 mg/L *vs* 0.4 - 1.1 mg/L respectivamente). La relación de las concentraciones sanguíneas materno/fetal de ambas drogas fue similar. La reducción de la concentración de ambos AL a 0.125% fue efectiva en 51 parturientas, sin que se pudiera demostrar mayor beneficio de ropivacaína sobre la bupivacaína, por lo que es dudoso que las ventajas potenciales de la primera puedan superar su elevado costo cuando se utilizan concentraciones tan bajas¹³⁷.

La adición de opioides a los AL neuroaxiales disminuye la dosis de AL y optimiza los resultados analgésicos con disminución de los efectos secundarios de ambas drogas. Pratt y cols¹³⁸ lograron redu-

cir la concentración de ropivacaína epidural hasta 0.0848% (DE_{50}) y 0.0895% (DE_{95}) adicionando 25 µg de fentanyl, mientras que Peres da Silva y cols¹³⁹ tuvieron casos de analgesia epidural fallida con ropivacaína 0.07% mezclada con 10 µg de sufentanil, la cual se optimizó mediante incrementos de 5 mL de ropivacaína al 0.125%. Palmer y cols,¹⁴⁰ estudiaron 4 grupos diferentes con concentraciones de ropivacaína del 0.2% al 0.05% adicionadas con 50 µg de fentanyl y epinefrina encontrando que además de potenciar la analgesia, fue posible prolongarla y disminuir la concentración del AL y Meister y cols,¹⁴¹ encontraron que la mezcla de ropivacaína 0.125% adicionada con fentanyl 2 µg/mL produjeron analgesia obstétrica similar a bupivacaína 0.125% adicionada con la misma dosis de fentanyl pero con menor frecuencia de bloqueo motor. En un estudio con dosis tan bajas como 3 mg de ropivacaína 0.2% intratecal se logró analgesia durante el trabajo de parto activo por 41.4 ± 4.9 min, la cual se prolongó hasta 95.0 ± 6.1 min cuando se adicionaron 10 µg de sufentanil sin que se hallan producido efectos materno-fetales adversos¹⁴². La adición de 15 µg de clonidina o epinefrina 200 µg a 2 mg intratecales de ropivacaína y 5 µg de sufentanil no prolongó la analgesia obstétrica en forma significativa (ropivacaína 127.1 min, ropivacaína + clonidina 141 min, ropivacaína + epinefrina 148.1 min), mientras que esta casi se duplicó cuando los mismos coadyuvantes se agregaron a 2.5 mg de bupivacaína + sufentanil 5 µg por vía subaracnoidea (bupivacaína 96.8 min, bupivacaína + clonidina 195.6 min, bupivacaína + epinefrina 157.3 min)¹⁴³.

Operación cesárea

Ropivacaína, con un perfil semejante a bupivacaína pero con la característica de no sensibilizar al miocardio de los animales embarazados^{46-48,50,125}, hizo pensar que podría ser mas adecuada que bupivacaína en operación cesárea. Ropivacaína 0.5% en dosis de 20 a 30 mL (100 a 150 mg) se ha utilizado en operación cesárea; una dosis epidural de prueba de 3 mL de ropivacaína 0.5% o 3 mL de lidocaína 1% con epinefrina 1:200,000 seguida 5 minutos después de dosis crecientes de ropivacaína 0.5% hasta completar 20 a 30 mL en 4 a 10 minutos respectivamente, produjeron un nivel analgésico hasta T_6 en 20 min^{144,145}. Si la analgesia no se obtiene hasta T_6 después de 30 min, se recomienda inyectar dosis crecientes de ropivacaína 0.5% de 5 mL. Estos autores encontraron una dosis media de 23.7 mL (119 mg).

Cuando se compara ropivacaína 0.5% versus bupivacaína 0.5% se observa que el tiempo para el inicio del bloqueo motor es mas prolongado, tiene una franca tendencia a ser menos intenso y de menor duración sin diferencias significativas en cuanto a bloqueo sensitivo. Reid y cols,¹⁴⁶ no encontraron diferencias entre ropivacaína y bupivacaína en términos de bloqueo motor y sensitivo. La hipotensión arterial fue el efecto secundario más frecuente, llegando a presentarse en el 90% de las pacientes debido al bloqueo simpático de relativa rápida instalación. En todos los casos esta fue de fácil manejo y sin repercusiones sobre las enfermas ni sus productos. Morton y cols,¹⁴⁷ encontraron que 20 mL ropivacaína 0.75% extradural en 31 embarazadas produjeron un estado analgésico adecuado para la madre y el producto. Estos autores encontraron bloqueo sensitivo de T_6 a S_3 en un 84% con una duración media de 2.5 horas sin afectación de los recién nacidos. La concentración plasmática máxima en las madres fue de 1.47 mg/L^{-1} a los 40 min después de la inyección epidural. En el momento del parto la concentración media en la VU fueron de: total 0.37 mg/L^{-1} , libre de 0.06 mg/L^{-1} . La relación media de la VU/vena materna para las concentraciones total y libre fueron de 31% y 74% respectivamente. La fracción media libre en los neonatos (0.18 (0.06)) fue mayor que en las madres (0.07 (0.02)). El efecto secundario más frecuente fue la hipotensión arterial materna de fácil manejo. Estos autores reportan dos pacientes con inyecciones intravenosas accidentales de 75 y 150 mg de ropivacaína sin serios efectos adversos. En un estudio similar, Muir y cols,¹⁴⁸ encontraron que dosis máxima de 24 mL de ropivacaína 0.75% produjeron mayor bloqueo sensorial y motor que una dosis máxima de 30 mL de bupivacaína 0.5%, con mejor calidad analgésica en el primer grupo (89% vs 74% excelente alivio del dolor). En 6 estudios con ropivacaína epidural en operación cesárea se evaluó la evolución neurológica y la capacidad neuroadaptativa de los recién nacidos. Además de una ventaja al inicio en el grupo manejado con bupivacaína en un estudio, no encontraron diferencias significativas. Todas estas investigaciones abren la pregunta sobre la concentración ideal de ropivacaína epidural en operación cesárea. ¿Es conveniente utilizar ropivacaína al 0.5% ó ropivacaína al 0.75% nos brinda mejor anestesia/analgesia con un amplio margen de seguridad?. Habrá que esperar los resultados de mas estudios clínicos, aunque se puede vislumbrar que ropivacaína 0.75% será la concentración más eficaz y segura en esta área.

La hipermagnesemia no protege de los efectos tóxicos de la bupivacaína sobre el SNC o la relación dp/dt, pero sí disminuye las arritmias ventriculares en perros intactos¹⁴⁹. Mayer y cols,⁶⁸ midieron las presiones ventriculares, dp/dt, frecuencia cardíaca y flujo coronario en corazones aislados de ratas no embarazadas que fueron infundidos con ropivacaína o bupivacaína en diferentes concentraciones y encontraron que la depresión miocárdica fue menor con ropivacaína, por lo que esta droga usada en las parturientas que reciben magnesio pudiera no asociarse con alteraciones cardíacas significativas, lo cual es otro factor para preferir su uso sobre bupivacaína. Por otra parte, las evidencias múltiples en contra de bupivacaína son difíciles de transpolar al ámbito clínico y al analizar detalladamente las muertes relacionadas con bupivacaína en el campo obstétrico se encuentra que algunas pacientes recibieron concentraciones tan altas como 0.75%, y las que se manejaron con bupivacaína al 0.5% recibieron 50 a 180 mg y en 4 casos de bloqueo caudal no había anestesiólogo presente. La resucitación fue tardía en 4 casos y 5 fueron muertes tardías por hipoxia cerebral, inclusive hubo un caso de intubación esofágica. Mientras que en la oveja preñada la dosis cardiotoxica de bupivacaína está cercana a la dosis convulsivante, en la mujer embarazada las evidencias de esta cardiotoxicidad son aun controversiales¹⁵⁰.

Los resultados de los estudios disponibles en analgesia y anestesia obstétricas son aun controvertidos y muestran diferencias mínimas que favorecen el uso de ropivacaína sobre bupivacaína; sin embargo, es de esperarse que debido a las propiedades de la primera su uso se extienda en este campo y será entonces cuando podamos ubicar el papel real de ropivacaína en obstetricia.

Cirugía torácica, abdominal, pélvica, ortopédica, urológica y vascular de extremidades inferiores

Algunas cirugías de tórax, abdominales y pélvicas, los procedimientos ortopédicos de las extremidades inferiores y de la cadera, al igual que muchos de los procedimientos urológicos y vasculares de las extremidades inferiores pueden ser manejados con anestesia epidural o subaracnoidea solas o combinadas, siendo el bloqueo mixto subaracnoideo-epidural el más conveniente, ya que además de lograr una mejor anestesia y estabilidad hemodinámica transoperatorias facilita la analgesia postqui-

rúrgica^{151,152}. Ropivacaína ha mostrado ser útil en el manejo de estos tipos de cirugía, muy en especial en los enfermos de la tercera edad. Katz y Concepcion han realizado varios estudios comparando bupivacaína vs ropivacaína en diversas concentraciones^{19,72,153} encontrando que ambas drogas tienen comportamiento similar, excepto que los pacientes que recibieron ropivacaína tuvieron un tiempo mas prolongado para la regresión sensitiva de 2 segmentos (3.4 ± 1.0 vs 2.7 ± 0.8 horas. $p \leq 0.05$). Al comparar ropivacaína 0.5% vs bupivacaína 0.5% administradas extraduralmente en pacientes de cirugía ortopédica de las extremidades inferiores McGlade y su grupo¹⁵⁴ confirmaron los hallazgos de Katz y Concepcion demostrando para ambas drogas un tiempo de latencia en T₁₀ de 10 min y una duración de la anestesia de 3.5 y 3.4 h respectivamente, con una altura promedio del bloqueo sensitivo de T₆ para ambos AL, con baja incidencia de bloqueo motor (4/27 y 3/34 casos). Otro estudio similar¹⁵⁵ comparó ambos AL en dosis de 20 mL extradurales en concentraciones del 0.5% encontrándose que bupivacaína produjo bloqueo sensitivo y motor discretamente mas prolongado que ropivacaína atribuyendo este efecto a la menor liposolubilidad de ropivacaína. En un estudio con ropivacaína 0.75%¹⁵⁶ se demostró que 20 mL epidurales produjeron un efecto anestésico potente con moderado bloqueo motor. Incrementando el volumen a 25 mL se obtuvo bloqueo motor completo en el 43% de los enfermos. Ropivacaína 1.0 % produjo una analgesia de mejor calidad y mayor duración al ser comparada con bupivacaína 0.75% extradural en 44 pacientes de cirugía ortopédica de extremidades inferiores sin que se encontraran diferencias clínicas significativas en el bloqueo motor¹⁵⁷. Whitehead, Arrigoni y Bannister¹⁵⁸ estudiaron 15 casos de cirugía ortopédica y urológica manejados con 20 mL de ropivacaína epidural en concentraciones crecientes de 0.5, 0.75 y 1.0% encontrando un tiempo de inicio breve con analgesia hasta T₁₂ de 4 a 6 min, con una distribución superior máxima con concentraciones de 0.75 y 1.0% (T₂) y bloqueo motor directamente relacionado con las concentraciones mayores al igual que la duración de la anestesia la cual alcanzó hasta 314 min, datos similares a los descritos por Brockway y cols,¹⁵⁹. Estos últimos autores tuvieron 4 casos de sospecha de inyección intravascular encontrando concentraciones plasmáticas de ropivacaína hasta de 3.70 mg/L⁻¹ y de bupivacaína de 2.04 mg/L⁻¹ sin manifestaciones sistémicas. Guarracino y cols,¹⁶⁰ utilizaron 5 mL de ropivacaí-

na 0.75% en el espacio epidural T₃-T₅ con el objetivo de determinar su eficacia anestésica/analgésica en pacientes sometidos a lobectomía por toracotomía anterolateral bajo anestesia endovenosa con propofol-fentanyl. Estos investigadores redujeron la necesidad del opioide transoperatorio y observaron baja no significativa de la presión arterial, la cual fue mas acentuada con bupivacaína. En ambos grupos hubo bradicardia significativa secundaria al bloqueo simpático. Finucane y su grupo¹⁶¹ estudiaron 116 pacientes de histerectomía abdominal con anestesia epidural con ropivacaína al 0.5%, 0.75%, 1.0% y bupivacaína 0.5% y compararon la duración y grado de bloqueo sensitivo y motor encontrando que la distribución sensorial no se vio afectada, pero la duración de ambos bloqueos fue significativamente mayor con ropivacaína 1.0%. La eficacia analgésica fue también superior en los pacientes manejados con ropivacaína al 1.0% con un menor porcentaje de pacientes que requirieron de anestesia general por condiciones anestésicas y/o quirúrgicas inadecuadas. No hubo diferencias entre los 4 grupos cuando se compararon en los pacientes en los cuales la cirugía se completó con la anestesia regional. Concluyen recomendando ropivacaína 1.0% en casos de cirugía del abdomen bajo, sobretodo cuando se aplica una sola inyección epidural. El comportamiento farmacocinético de ropivacaína en 52 de estas pacientes¹⁶² mostró que esta se conduce proporcionalmente a la dosis administrada habiéndose encontrado una vida media más corta que la de bupivacaína. Whaedi y cols,^{163,164} compararon ropivacaína 0.5%, 0.75%, 1%, bupivacaína 0.75% y etidocaína 1% por vía epidural lumbar en dosis de 15, 20 y 25 mL en pacientes sometidos a exéresis de varicosidades encontrando una potencia similar entre las dos primeras (1:1.1 a 1:1.2 bupivacaína:ropivacaína) y muy superior a etidocaína. La adición de epinefrina 1,200,000 pareció incrementar la potencia de ropivacaína 0.75%. Tuttle y cols,¹⁶⁵ compararon el efecto de 20 mL epidurales de ropivacaína 0.75% con bupivacaína 0.75% en 66 enfermas ginecológicas encontrando que ambas drogas produjeron anestesia quirúrgica satisfactoria con adecuada relajación de la pared abdominal medida con la prueba de RAM (rectus abdominis muscle: músculo recto del abdomen) y la satisfacción subjetiva de los cirujanos.

Anestesia pediátrica

Pese a que la anestesia regional en niños es una técnica que se ha ido incrementando hasta ocu-

par un lugar importante, solo encontramos 5 investigaciones con el uso extradural de ropivacaína. Da Conceicao¹⁶⁶, Ivani y su grupo¹⁶⁷⁻¹⁶⁹ estudiaron niños con anestesia general superficial a los que inyectaron ropivacaína extradural por vía caudal en concentraciones de 0.2% (2 mg/kg⁻¹ en volumen de 1 mL/kg⁻¹) y 0.25% (2.5 mg/kg⁻¹, en volumen de 1 mL/kg⁻¹) comparándola con bupivacaína 0.25% (2.5 mg/kg⁻¹, en volumen de 0.8 mL/kg⁻¹) logrando analgesia postoperatoria satisfactoria con ambas drogas, pero con bloqueo motor de menor duración e intensidad con la ropivacaína concluyendo que concentraciones bajas con volúmenes altos son la clave para obtener un bloqueo diferencial en los niños. De Negri¹⁷⁰ comparó ropivacaína 0.25% mg/kg⁻¹ vs bupivacaína 0.25% 2.5 mg/kg⁻¹ epidural lumbar en niños sometidos a corrección de hipospadias, bajo anestesia general superficial con halotano encontrando nivel anestésico en T₁₀ a los 15 min en ambos grupos, sin diferencias hemodinámicas significativas. La duración de la analgesia fue menor con ropivacaína que con bupivacaína (3.6 ± 0.5 vs 5.5 ± 0.9; *p* < 0.05); con la primera dosis de analgésicos postoperatorios de rescate a los 300 min en el grupo de bupivacaína y a los 225 min en los niños manejados con ropivacaína sugiriendo que ropivacaína 0.25% epidural lumbar produce una analgesia perioperatoria adecuada.

Vía subaracnoidea

La ausencia de conservadores en la solución comercial de ropivacaína y sus características fisicoquímicas hacen de esta droga un anestésico seguro cuando se inyecta en el espacio subaracnoideo. No obstante, que ropivacaína produce una disminución transitoria del FSME cuando es administrada en el espacio subaracnoideo en concentraciones de uso clínico, ha sido sugerido que esta baja en el FSME obedece a una reducción de la tasa metabólica de la propia médula espinal^{41-43,95}. No obstante las múltiples ventajas de la anestesia raquídea sobre la epidural, es de llamar la atención que hasta la fecha existan pocos estudios publicados sobre ropivacaína por esta vía; Wahedi y Nolthe (171) compararon ropivacaína 0.5% y 0.75% 15 mg vs bupivacaína 0.5% encontrando latencia, duración analgésica y del bloqueo motor fueron más breves con ropivacaína. La difusión analgésica máxima y la intensidad de bloqueo motor fueron similares con ambas drogas. van Kleef y cols,¹⁷² usaron 3 mL de ropivacaína subaracnoidea al 0.5% y 0.75% (15 y

22.5 mg) en pacientes de cirugía de extremidades inferiores obteniendo analgesia hasta T_{12} durante 100 y 145 minutos respectivamente. La duración total de la analgesia y del bloqueo motor fueron significativamente mayores con ropivacaína 0.75% (358 vs 268 minutos y 268 vs 178 minutos). Enneking¹⁷³, durante la reunión de la *American Society of Anesthesiologists* en 1997 propuso que ropivacaína es un AL útil en procedimientos ambulatorios breves. En esta misma reunión se presentó una investigación clínica con 3 mg de ropivacaína 0.2% sola o adicionada con 10 µg de sufentanil para analgesia obstétrica¹⁴², Levin y cols,¹⁷⁴ utilizaron 2 y 4 mg de ropivacaína subaracnoidea en trabajo de parto activo con menos de 5 cm de dilatación adicionados de 10 µg de sufentanil y obtuvieron analgesia de 79 ± 30 min y 98 ± 19 min respectivamente sin bloqueo motor. Otros autores que han utilizado la vía intratecal con ropivacaína sola o combinada con coadyuvantes fueron mencionados en la sección de analgesia obstétrica.

Bloqueos nerviosos periféricos

Algunas de las ventajas de este tipo de bloqueos incluyen la ausencia del bloqueo simpático habitual con la anestesia regional neuroaxial, la rápida recuperación postanestésica y su bajo precio. Los AL mas utilizados son lidocaína y bupivacaína en monodosis o bien a través de catéteres insertados en la cercanía de los nervios por bloquear¹⁷⁵.

El advenimiento de ropivacaína produjo un interés especial en compararla con su análogo más cercano. Cuando ropivacaína es aplicada directamente sobre el nervio vago aislado, demostró ser menos potente que bupivacaína en cuanto al bloqueo de fibras Aβ, pero ropivacaína bloqueó las fibras Aδ y C en una forma más extensa que bupivacaína^{13,176}.

Bloqueo del plexo braquial

El bloqueo del plexo braquial es uno de los campos clínicos que ha sido modelo de investigación cada vez que aparece un nuevo AL, por lo que ropivacaína no podía escapar a estos experimentos. El estudio inicial de Akerman y cols^{9,11} mostró que ropivacaína fue similar a bupivacaína en el bloqueo del plexo braquial de los cuyos en cuanto el inicio y duración del bloqueo. Hickey y cols, en un protocolo abierto no controlado¹⁷⁷ con ropivacaína 0.5% demostraron que la adición de adrenalina no modificó la duración del bloqueo sensitivo ni motor. Dosis me-

dia de 2.5 a 2.6 mg/kg no produjeron datos clínicos de toxicidad cardiovascular ni del SNC. Con técnica perivascular subclavia¹⁷⁸ se inyectó una dosis inicial de 3 mL de ropivacaína 0.5% para producir parestesias por presión, seguida de una dosis de 29 mL aplicada en 1 min. Los nervios intercosto braquiales y la rama medial del cutáneo (T_2) se bloquearon por separado con 3 mL subcutáneos sobre el pulso de la arteria axilar con lo que se produjo anestesia durante por 9 -11 h y analgesia hasta por 13-14 h, similar a la obtenida cuando se inyectó bupivacaína 0.5%. Vainionpää¹⁷⁹ no encontró diferencias clínicas ni farmacológicas al comparar ropivacaína con bupivacaína por la vía axilar. Treinta mL de ropivacaína 0.75% perivascular subclavia produjeron resultados comparables a 30 mL de bupivacaína 0.5%, sin embargo, un paciente en el grupo de bupivacaína tuvo crisis convulsivas atribuidas a inyección intravascular¹⁸⁰. No es recomendable usar concentraciones del 0.25% ya que con frecuencia el bloqueo es inadecuado¹⁸¹. La inyección de 100 mg de ropivacaína al 0.25% produjo bloqueo analgésico en el 57% de los dermatomas del plexo braquial comparada con el 71% en los pacientes que se bloquearon con 200 mg de ropivacaína al 0.5% ($p < 0.01$). El 80.6 % de los enfermos que recibieron ropivacaína 0.25% requirieron bloqueos adicionales comparado con un 40% de bloqueos complementarios en los que se bloquearon con la dosis mas alta ($p < 0.01$)¹⁸². La adición de epinefrina 1:200,000 a ropivacaína 0.5% no redujo el tiempo de latencia para la analgesia, anestesia o el bloqueo motor ni prolonga la duración del bloqueo sensorial o motor. Paradójicamente se ha observado una reducción en el tiempo del bloqueo sensorial en algunos dermatomas. La adición de epinefrina tampoco modificó las propiedades farmacocinéticas de la ropivacaína¹⁸³ obteniéndose concentraciones plasmáticas similares en ambos grupos. La añadidura de adrenalina a la ropivacaína puede ser de utilidad para identificar tempranamente la posibilidad de inyección intravascular cuando se administra una dosis inicial de prueba¹⁸⁴.

El bloqueo interescalénico con 30 mL de ropivacaína al 0.75% ha sido descrito para cirugía de hombro¹⁸⁵ el cual se puede prolongar para analgesia postquirúrgica dejando un catéter e inyectando una infusión continua con 5 mL/h⁻¹ de ropivacaína 0.2% adicionando bolos de 6 mg a 8 mg con lo cual se obtuvo adecuada analgesia postoperatoria. En otro estudio, se realizó el bloqueo interescalénico con 30 mL de bupivacaína 0.5%, ropivacaína 0.5% o ropivacaína 0.75% adicionando adrenalina 1:400,000

(como indicador de inyección intravascular) obteniéndose anestesia quirúrgica y analgesia postoperatoria sin diferencias entre los tres grupos. El tiempo de inicio del bloqueo motor y sensitivo < 6 min en los tres grupos estudiados y la duración aproximada de la analgesia medida por el tiempo en que se tomó el primer analgésico postoperatorio, inicio de molestias en la herida y el retorno de la sensibilidad completa del hombro, osciló entre 12 h y 15 h en los tres grupos. Estos autores no recomiendan incrementar la concentración de ropivacaína al 0.75%¹⁸⁶.

Bloqueo intercostal

Después de la administración intercostal de AL se producen concentraciones sanguíneas más elevadas que con cualquier otra técnica de anestesia regional. Kopacz y cols,¹⁸⁷ inyectaron voluntarios sanos con ropivacaína 0.25% *vs* bupivacaína 0.25% de T₅ a T₁₁ bilateral encontrando que ambas drogas produjeron C_{max} similares (ropivacaína 1.1 ± 0.4 µg/mL, bupivacaína 0.9 ± 0.2 µg/mL), muy por debajo de los valores considerados como tóxicos. La concentraciones plasmáticas tendieron a elevarse mas pronto con ropivacaína (21 ± 9 *vs* 30.8 ± 0.8 min). La vida media (t_{1/2β}) de ropivacaína fue significativamente menor que bupivacaína (2.3 ± 0.8 h *vs* 4.6 ± 2.6 h). El bloqueo sensorial producido por la primera fue más breve (6.0 ± 2.5h *vs* 10.0 ± 3h). El bloqueo motor, medido con la prueba RAM fue de menor intensidad y duración con ropivacaína. Estos autores concluyeron que aunque la ropivacaína produjo bloqueo sensorial y motor efectivos en voluntarios sanos, sin evidencia clínica de efectos tóxicos; se requieren aun de mas estudios clínicos con concentraciones diferentes para determinar la eficacia terapéutica de ropivacaína.

Bloqueo del plexo cervical

Loreggian y cols,¹⁸⁸ inyectaron 12 a 15 mL de ropivacaína 0.75% (90 a 112.5 mg) sobre la apófisis transversa de C₃ guiándose con un localizador de nervios en 50 pacientes programados para endarterectomía carotídea. El plexo cervical superficial fue bloqueado con 10 a 12 mL de mepivacaína 1%. Obtuvieron analgesia adecuada para completar la cirugía en todos los casos; el 80% obtuvo analgesia excelente o buena y en 20% fue suficiente. En 12% fue necesario complementar la anestesia con infiltración de mepivacaína en la vaina carotídea. No

hubo complicaciones inherentes al AL. Estos autores sugieren que ropivacaína 0.75% es una alternativa segura en lugar de bupivacaína.

Bloqueo femoral/ciático

Esta combinación de bloqueos fue utilizada para producir analgesia postoperatoria en pacientes sometidos a reemplazo total de rodilla bajo anestesia subaracnoidea con bupivacaína¹⁸⁹; ropivacaína 0.75% 2 mL/kg, inyectada en volúmenes iguales en el nervio femoral y ciático produjo analgesia postquirúrgica similar a bupivacaína 0.75% 2 mL/kg logrando reducir el consumo postoperatorio de morfina.

Anestesia por infiltración

Ropivacaína 0.25% 40 a 70 mL se ha infiltrado para bloqueo de campo en el preoperatorio de pacientes sometidos a colecistectomías bajo anestesia general¹⁹⁰, en casos de plastía inguinal bajo anestesia espinal¹⁹¹ y al término de la hernioplastía realizada con anestesia raquídea con lidocaína con el objetivo de producir analgesia postoperatoria¹⁹² habiendo logrado reducir el consumo de opioides de rescate en forma significativa. Para anestesia quirúrgica se recomienda la concentración de 0.75% con volúmenes hasta de 20 ml¹⁰⁰. Hipotéticamente, el poder de vasoconstricción de ropivacaína observado en animales^{14,15} la hace un AL útil en los procedimientos quirúrgicos que requieren disminución de sangrado capilar el cual se logra mediante la infiltración de AL adicionados de epinefrina, lo cual implica la posibilidad de arritmias cardiacas. Liddle y su grupo¹⁹³ estudiaron el efecto sobre el sangrado en pacientes sometidos a mamoplastía reductiva infiltrando 75 mg de ropivacaína en 60 mL de solución salina 0.9% (0.125%) *vs* bupivacaína 75 mg en 60 mL de solución salina 0.9% (0.125%) adicionada de epinefrina 5 µg/mL⁻¹ encontrando mayor sangrado en las mamas tratadas con la solución de ropivacaína (mediana de 696 *vs* 300 mL kg⁻¹, respectivamente), concluyendo que a estas concentraciones ropivacaína no tiene efecto vasoconstrictor útil. La concentración utilizada por estos autores es muy inferior a las concentraciones de 0.25 a 0.75% por lo que hasta no contar con estudios con concentraciones mayores de ropivacaína no se puede decir que este AL no tiene un papel vasoconstrictor que reduzca el sangrado operatorio en este tipo de procedimientos. Nuestra experiencia se reduce a cinco pacientes que fueron inyectados con ropivacaína

0.125% en la cara para aplicación de rayo láser en abrasiones cutáneas superficiales. Se utilizaron volúmenes de 150 a 200 mL (187.5 a 250 mg) en periodos de 3 a 4 h, encontrando anestesia operatoria adecuada con analgesia post procedimiento que se prolongó hasta por 4 h, sin manifestaciones de toxicidad aguda.

Anestesia regional intravenosa

La inyección i.v. de AL produce anestesia regional efectiva debida al paso rápido del AL administrado hacia las terminaciones nerviosas cutáneas libres y pequeños nervios, al igual que atraviesan la pared de los vasos localizados en los grandes troncos nerviosos, vasos que tienden a estar localizados en el centro de estos nervios. La lidocaína es la única droga aprobada para producir anestesia regional intravenosa (ARIV) la cual es muy popular en cirugía de extremidades superiores. No obstante el margen de seguridad de la lidocaína en ARIV, con frecuencia se presentan datos clínicos de toxicidad del SNC después de liberar la presión del torniquete neumático. Atanassoff y cols,^{194,195} produjeron ARIV con 40 mL de lidocaína 0.5% o 40 mL de ropivacaína 0.2% en voluntarios sanos obteniendo resultados anestésicos similares pero con mayor duración y menos efectos secundarios cuando se utilizó ropivacaína, lo cual atribuyeron a la mayor liposolubilidad y mayor unión tisular de la ropivacaína. Otro estudio¹⁹⁶ realizado en voluntarios sanos con ropivacaína 1.8 mg/kg, ropivacaína 1.2 mg/kg o lidocaína 3 mg/kg administrados i.v. en bolos de 40 mL en 2 min manteniendo el torniquete inflado durante 30 min produjeron un inicio de bloqueo sensitivo y motor semejante en los 3 grupos pero más prolongado en el primer grupo. Hubo pocas reacciones secundarias al desinflar el torniquete.

Profilaxis de dolor venoso secundario a propofol

El dolor venoso que se presenta en el 28 al 90% después de la inyección de propofol es el efecto secundario más frecuente de este inductor. Se han utilizado diferentes esquemas medicamentosos para disminuirlo siendo la lidocaína mezclada con propofol la que ha brindado mejores resultados¹⁹⁷⁻²⁰⁰. Basados en los estudios en voluntarios con ropivacaína endovenosa¹⁸ realizamos 38 casos abiertos comparando 20 y 40 mg de ropivacaína vs 40 mg de lidocaína endovenosos mezclados con propofol 2.5

mg /kg de peso y encontramos que hubo una reducción del dolor venoso de un 32%, 28% y 25% respectivamente comparado con el 89% en los pacientes que recibieron el propofol solo. Las dosis utilizadas están por debajo de las dosis estudiadas por Scott¹⁸ en voluntarios sanos y por Atanassoff y Weisbrod en ARIV¹⁹²⁻¹⁹⁴. No encontramos casos de manifestación clínica de toxicidad cardiovascular ni del SNC en los pacientes estudiados.

Dolor postoperatorio

La prevención y tratamiento del dolor es parte obligada del manejo integral de los enfermos que son sometidos a procedimientos invasivos de diagnóstico o intervenciones quirúrgicas. No obstante, que los opioides son la piedra angular en el manejo del dolor postquirúrgico, los AL tienen un papel preponderante en las técnicas actuales para evitar el dolor postoperatorio. Los métodos preventivos más comunes son la infiltración con AL que se hace en el sitio de la incisión previa al corte de piel, previa al cierre de la herida operatoria y por vía epidural antes del inicio de la intervención. Las técnicas curativas mas habituales son la inyección subaracnoidea continua y la aplicación epidural continua o en bolos de anestésicos en concentraciones bajas con el objetivo de producir bloqueo de las fibras neurales A y C.

La propiedad de ropivacaína de producir un definido bloqueo diferencial^{17,21,201,202} la hace ser un agente de elección para analgesia postquirúrgica cuando se le utiliza por la vía epidural. Los estudios con este fármaco como analgésico extradural en el período perioperatorio se han realizado de dos formas; una es con concentraciones fijas y volúmenes crecientes y la otra mediante concentraciones crecientes y volúmenes fijos. Stienstra y cols,²⁰³ compararon ropivacaína 0.2% vs ropivacaína 0.3% en infusión epidural iniciada desde el preoperatorio en pacientes de cirugía ortopédica mayor encontrando que 20 y 30 mg/h produjeron analgesia postoperatoria excelente, con disminución significativa de los requerimientos de morfina en forma similar en ambos grupos. Hubo una tendencia significativa de menor bloqueo motor a las 72 h en los pacientes que recibieron ropivacaína 0.2% (35% vs 50%). En un estudio de dosis respuesta con ropivacaína 0.2% en 151 casos de cirugía de cadera o de rodilla, se encontró que la dosis mas adecuada fue la infusión epidural de 10 mL/h. Es interesante mencionar que en este estudio los autores utilizaron ropivacaína

0.5% antes de iniciar la anestesia general lo que produjo cierto grado de analgesia preventiva lo cual se ratifica en su grupo placebo el cual solo utilizó una media de 36 mg de morfina en el primer día postquirúrgico²⁰⁴. Atanassoff y cols,²⁰⁵ compararon ropivacaína 0.2% en dosis extradural de 6 mL/h con y sin analgesia controlada por el paciente con morfina endovenosa *vs* analgesia controlada por el paciente con morfina en pacientes con prótesis total de rodilla, encontrando que en los dos primeros grupos la analgesia fue superior y se logró disminuir el consumo de morfina endovenosa. El 78% y el 84% de los pacientes que recibieron ropivacaína 0.2% no tuvieron bloqueo motor, lo cual favoreció la fisioterapia y la ambulación temprana. Utilizando 10 mL/h de ropivacaína 0.1%, 0.2% y 0.3% extradural en pacientes operados de abdomen alto, Schug y su grupo²⁰⁶ lograron disminuir significativamente los requerimientos de morfina i.v. cuando los compararon con un grupo placebo que requirió 75 mg en las primeras 24 h, hasta 32, 39 y 13 mg de morfina en los casos manejados con ropivacaína 0.1, 0.2 y 0.3%, respectivamente. La intensidad del dolor de reposo o con la tos inducida fue menor en todos los grupos tratados con ropivacaína *vs* los del grupo placebo. No hubo bloqueo motor en los enfermos manejados con placebo o con ropivacaína 0.1%, fue leve en 1/10 de los tratados con ropivacaína 0.2% y en 1/10 de ropivacaína 0.3% el bloqueo motor fue completo. La incidencia de hipotensión arterial de fácil manejo fue mayor en los que recibieron AL. La concentración de 0.3% produjo los mejores resultados analgésicos en el manejo de estos enfermos. Una evaluación clínica retrospectiva y otra prospectiva con ropivacaína 0.2% infundida por vía epidural en el postoperatorio no demostró ser más efectiva que bupivacaína 0.125% adicionada de fentanyl 2 µg/mL^{207,208}. En 130 pacientes²⁰⁹ sometidos a cirugía mayor del abdomen bajo anestesia general, 20 mL de ropivacaína 0.2% epidural seguidos de infusión epidural continua de ropivacaína 0.1% 10 mL/h sola o adicionada de analgesia endovenosa con morfina y controlada por el paciente redujeron significativamente la intensidad del dolor postquirúrgico y el consumo de morfina cuando se le comparó con analgesia intravenosa con morfina controlado por el enfermo. El porcentaje de pacientes sin bloqueo motor se incrementó entre las 4 y 24 h de 61% a 89% en los que solo recibieron ropivacaína *vs* 51% a 71% en los que además de ropivacaína se usó analgesia opioide controlada por el enfermo. Brodner y cols,²¹⁰ no encontraron diferencias en cuanto a analgesia postoper-

atoria y efectos secundarios entre 5 mL/h epidurales de ropivacaína 0.2% y 5 mL/ epidurales de bupivacaína 0.175%, ambas adicionadas con sufentanil 1 µg/mL. En el grupo que recibió ropivacaína no hubo casos de bloqueo motor lo cual facilitó la movilización más temprana comparada con los que se manejaron con bupivacaína donde tres pacientes tuvieron bloqueo motor el primer día postoperatorio y dos en el segundo día postquirúrgico, sugiriéndose que la combinación ropivacaína 0.2%-sufentanil es más eficaz.

Se ha utilizado ropivacaína local como analgésico postoperatorio en colecistectomías y hernioplastias¹⁹⁰⁻¹⁹² disminuyendo el consumo de opioides y la intensidad del dolor postoperatorio. El bloqueo combinado femoral - ciático con ropivacaína 0.75% produjo analgesia postoperatoria similar a bupivacaína 0.75% en pacientes sometidos a reemplazo total de rodilla bajo anestesia espinal¹⁸⁹. Utilizamos ropivacaína 0.25% a 0.125% epidural en dolor postoperatorio después de anestesia subaracnoidea-epidural combinada o después de anestesia epidural administrando bolos epidurales de 7 a 10 mL cada 4 hrs con lo cual se obtiene analgesia entre 80 y 100% para dolor en reposo y dolor incidental. Estas concentraciones no producen bloqueo motor lo cual favorece la movilización activa de los pacientes y no hemos observado cambios hemodinámicos que confinen al enfermo a su cama durante el periodo postoperatorio mediato. Es posible que la mezcla de ropivacaína con coadyuvantes epidurales como la clonidina o los opioides disminuyan la concentración de ropivacaína requerida para analgesia postquirúrgica y se optimizen los efectos hipoalгésicos de las drogas inyectadas^{173,190,211}.

Clínica de Dolor

Aunque los conceptos que se tenían como ciertos durante muchos años han ido variando en forma paulatina a la luz de nuevos conocimientos en este complejo campo del dolor, los bloqueos neurales son una parte importante del armamentario diagnóstico, pronóstico y terapéutico en las clínicas del dolor²¹². La respuesta neural a los AL está influenciada por las interacciones de las características físicas de las estructuras nerviosas y las propiedades farmacológicas de cada uno de los AL. La mayor selectividad que tiene ropivacaína sobre las fibras responsables de la transmisión del dolor (Aδ y C) atribuida al bajo coeficiente de distribución (6.1 en n-heptano)^{26,176} que sobre las fibras que controlan la

función motora ($A\beta$ y $A\alpha$) hacen de esta droga una nueva arma en el diagnóstico y manejo del dolor. Aunque ya en 1989 Wildsmith¹⁰⁵ dejó entrever el papel que podría tener este AL en los enfermos de las clínicas de dolor y De Jong en 1995 vuelve a mencionar esta posibilidad en su revisión²¹, en nuestra extensiva revisión bibliográfica sobre ropivacaína solo encontramos tres artículos relacionados con el manejo de pacientes con dolor no quirúrgico: un paciente con dolor oncológico tratado con ropivacaína intratecal²¹³, otro enfermo con dolor de miembro fantasma tratado con bloqueo bilateral del plexo braquial con ropivacaína 0.2%²¹⁴ y nuestros pacientes con dolor secundario a herpes zoster agudo¹⁰⁵. Los comentarios sobre las posibilidades que tiene el uso de ropivacaína en algología están basados en los conocimientos publicados sobre su perfil farmacocinético y farmacológico, en los datos disponibles en el campo de la anestesia regional y en la breve experiencia clínica con un reducido grupo de pacientes de nuestra clínica de dolor en los que hemos utilizado ropivacaína con resultados iniciales satisfactorios.

El dolor agudo secundario a herpes zoster es el campo ideal para iniciar el estudio del papel terapéutico de ropivacaína en las clínicas del dolor. No

obstante la controversia reciente^{215,216}, los bloqueos simpáticos repetitivos realizados con AL son el tratamiento de elección del dolor en la fase aguda y tal vez pudieran prevenir el desarrollo de neuralgia postherpética²¹⁷⁻²²¹. Bupivacaína es la droga más usada en estos bloqueos debido a su prolongado tiempo de acción; sin embargo, el perfil de menor cardio y neurotoxicidad de ropivacaína hace que esta última sea una alternativa ideal ya que la mayoría de pacientes con herpes zoster agudo son enfermos de la tercera edad con patología cardiovascular agregada. En nuestro grupo hemos utilizado ropivacaína 0.25% epidural, en bloqueo del ganglio estrellado¹⁰⁶ y por instilación en el ganglio esfenopalatino en algunos casos de dolor severo por herpes zoster agudo con resultados analgésicos iniciales y a largo plazo satisfactorios (Cuadro II), habiéndose reducido el consumo de analgésicos de rescate prácticamente a cero desde el inicio del tratamiento y ningún enfermo desarrolló neuralgia postherpética. Habrá que tener experiencia con un número mayor de pacientes seguidos a plazo prolongado para determinar el papel terapéutico de ropivacaína en esta enfermedad.

Otro campo frecuente en algología donde se puede evaluar el efecto terapéutico de ropivacaína

Cuadro II. Datos generales de los pacientes, dosis, tipo y frecuencia de bloqueo simpático, analgesia y seguimiento (modificada de referencia 106)

Caso	Edad/sexo	Patología agregada	Tiempo de evolución	Dermatomas afectados	Tipo de BS Frecuencia	Ropivacaína 25% (ml)	EVAi	EVAf	Seguimiento en meses
1	64/M	ninguna	10 días	T5-T6	BPDL c/6 h 10 días	8	9	0	6
2	75/M	ninguna	6 sem	L3-L5	BPDL c/8 h 15 días	10	10	3	6
3	68/F	ninguna	5 días	T7-T8	BPDT c/8 h 10 días	8	9	0	10
4	52/M	linfoma	4 sem	L1-L3	BPDL c/8 h 12 días	8	10	1	10
5	76/F	diabetes	7 días	T5-T7	BPDT c/12 h 15 días	8	8	0	10
6	56/M	diabetes	2 sem	V2	BGE c/48 h 8 días	12	10	0	9
7	57/M	linfoma	4 sem	V1	BGE c/48 h 8 días	12	10	2	6
8	69	diabetes	6 sem	T5-T4	BPDT c/12 h 15 días	8	10	3	8
9	54/M	diabetes	1 sem	V2	BEP c/6 h 10 días	2	9	0	14

BPDL: bloqueo epidural lumbar; BPDT: bloqueo epidural torácico; BGE: bloqueo del Ganglio Estrellado; BEP: bloqueo esfenopalatino; EVAi: Escala visual análoga inicial; EVAf: escala visual análoga final; EVAi vs EVAf = 9.4 ± 0.7 vs 0.65 ± 1.2 ($p < 0.05$)

son los síndromes de dolor miofascial agudo y crónico donde ha sido demostrado que la inyección repetitiva de AL en los puntos gatillo tiene un franco efecto terapéutico. Hemos inyectado ropivacaína al 0.25% en pacientes con dolor miofascial agudo o crónico también con beneficios estimulantes.

El tratamiento de diversos síndromes de dolor crónico, dolor oncológico y dolor agudo con AL intravenosos y orales en dosis que no causan efectos secundarios de importancia es bien conocido en algología desde hace más de cuatro décadas. Algunas formas de dolor por cáncer²²²⁻²²⁴, de dolor postquirúrgico²²⁵, postraumático, muscular, *adipositas dolorosa*^{226,227} responden en forma variable a este tipo de medicamentos. Diversos tipos de dolor neuropático han sido manejados con AL con respuesta adecuada en la mayoría de los casos²²⁸⁻²³⁰. La lidocaína intravenosa produce una mejoría súbita del dolor cuando se alcanzan dosis específicas, las cuales son muy variables entre cada paciente; Rowbotham y cols,²²⁹ encontraron que niveles plasmáticos de lidocaína entre 1 y 4.5 mg/kg después de infusión intravenosa lenta de 180 a 450 mg produjeron alivio del dolor en casos de neuralgia postherpética. Ferrante²³¹ encontró una DE₅₀ de 372 mg y una DE₁₀₀ de 416.5 mg con una diferencia de 44.5 mg, lo cual equivale a 5.3 min de una infusión en dosis de 8.35 mg/min. Han sido invocados numerosos mecanismos de acción: concentraciones plasmáticas de lidocaína que no bloquean la conducción axonal disminuyen «estados facilitatorios» inducidos por daño tisular²³² y neural²³³ sin alterar el umbral nociceptivo agudo. Se han utilizado varios AL que incluyen procaína, lidocaína, procainamida, bupivacaína y más recientemente mexilitina (análogo de lidocaína) y flecainida (AL derivado benzamídico). Estas dos últimas drogas se utilizan por vía oral como antiarrítmicos. El dolor neuropático es el síndrome que mejor responde con AL intravenosos²³¹. El uso de lidocaína endovenosa como tratamiento intermitente o bien, como prueba terapéutica ha sido recomendado antes de iniciar un manejo de larga duración con bloqueadores orales de los canales del sodio como la mexiletina.

No obstante, que la lidocaína intravenosa es el AL menos tóxico, su índice terapéutico es bastante reducido entre su efectividad analgésica y las manifestaciones iniciales de neurotoxicidad (1 a 5 µg/mL actividad antiarrítmica/anticonvulsivante, 4.5 a 7 µg/mL pueden incrementar la irritabilidad cortical y más de 7.5 µg produce descargas ictales cortas)²³⁴ por lo que su uso debe de apegarse a un

monitoreo clínico continuo. Por otra parte, para que esta prueba de respuesta a la lidocaína endovenosa sea útil, las concentraciones plasmáticas de la droga deben de mantenerse en niveles terapéuticos durante un tiempo suficientemente prolongado para que las concentraciones plasmáticas se equilibren con las concentraciones tisulares a nivel medular, supraespinal y/o en los tejidos neurales periféricos dañados donde el AL tiene su efecto analgésico^{235,236}.

De los estudios de toxicidad cardiovascular y neurológica realizados en animales y en humanos se genera la idea de utilizar ropivacaína en infusión intravenosa lenta en pacientes con dolor crónico, ya que este novedoso AL muestra un índice terapéutico aceptable. El mayor aclaramiento de ropivacaína comparada con bupivacaína ofrece una gran ventaja en términos de toxicidad. Las concentraciones plasmáticas después de inyección epidural o de bloqueo intercostal oscilan entre 0.53 ± 0.19 a 1.1 ± 0.1 µg/mL, y hasta 2.41 ± 0.52 µg/mL después de 3 mg/kg administrados en 15 min a perros y de 1.5 ± 0.36 µg/mL después de bolos intravenosos de 150 mg en voluntarios sanos^{18,30}, posterior a inyección perivascular subclavia se pueden alcanzar hasta 2 a 3 mg/L⁻¹²⁸, cifras que están muy lejos de las concentraciones plasmáticas conocidas como neuro y cardiotoxicidad. Nancarrow y cols,²³⁷ encontraron una dosis fatal media de ropivacaína fue de 7.3 mg/kg⁻¹ mientras que de bupivacaína fue de 3.7 mg/kg⁻¹. Dosis de 50 mg infundidas a una velocidad de 3.3 mg/min fueron bien toleradas en dos estudios diferentes con sujetos sanos que no mostraron datos de neuro o cardiotoxicidad^{30,34}. En los 12 voluntarios sanos que se infundió ropivacaína endovenosa en dosis de 10 mg/min hasta un máximo de 150 mg, siete sujetos toleraron bien la dosis máxima mientras que en dos la infusión se suspendió a los 110 y 137 mg y en otros tres sujetos después de 62 y 67 mg debido a síntomas leves de neurotoxicidad como adormecimiento bucal, tinnitus y cefalea¹⁸. Por otra parte, se ha encontrado que la vida media de eliminación ($t_{1/2\beta}$) de ropivacaína es más breve que la de bupivacaína después de administración intravenosa (25.9 ± 1.7 min vs 39.1 ± 13.3 min)²⁵ lo cual amplía su margen de seguridad. Habrá que determinar las concentraciones plasmáticas después de aplicación intravenosa que tengan poder analgésico en los mismos sitios que la lidocaína intravenosa. De acuerdo con los estudios actuales de toxicidad, las dosis de ropivacaína intravenosa en *infusión lenta* que podrían tener este efecto analgésico sistémico oscilarían de 150 a 450 mg, con la idea de obtener

concentraciones plasmáticas de 3 a no mayores de 6 $\mu\text{g/mL}$, y nunca sobrepasar concentraciones sanguíneas de 10 $\mu\text{g/mL}$, recordando que cuando corazones de conejo se expusieron a 13 $\mu\text{g/mL}$ solo el 50% respondió al estímulo eléctrico²³⁸. Selander⁹⁹ informó 6 casos de inyección intravenosa rápida y accidental después de intentos de bloqueo axilar transarterial o bloqueos epidurales con dosis que oscilaron entre 75 a 200 mg. Ningún paciente tuvo datos cardiovasculares y los signos de neurotoxicidad que se presentaron oscilaron desde leves hasta convulsiones que se resolvieron de forma espontánea o con manejo específico. Estos datos parecieran no ser compatibles con el estudio de Scott¹⁸ que utilizó 150 mg de ropivacaína en infusión lenta en humanos sin que se observaran efectos deletéreos severos. Esta aparente discrepancia se explica por la saturación súbita de la $\alpha 1$ ácido-glucoproteína por la ropivacaína, dejando suficiente AL no unido a proteínas para que pase al SNC e inicie los procesos de excitación/inhibición antes descritos. El tratamiento del síndrome doloroso regional complejo, antes conocido como distrofia simpática, con bloqueos de Bier con ropivacaína no ha sido descrito. El uso de ropivacaína en ARIV comentado líneas arriba¹⁹⁴⁻¹⁹⁶ justifica utilizar este novel AL en este tipo de enfermos en quienes se podría iniciar con dosis de 80 mg incrementándose hasta 150 mg¹⁸ y tal vez la dosis máxima podría alcanzar los 450 mg. Mientras no existan estudios en animales y/o voluntarios sanos que prueben esta ideas, no es recomendable administrar indiscriminadamente ropivacaína endovenosa como manejo o prueba terapéutica en personas con dolor crónico, pero tampoco es posible dejarla en el olvido ya que como se ha mencionado repetidamente, su perfil toxicológico la hace una alternativa razonable a los AL hasta ahora utilizados con este fin.

¿ EXISTE UN SITIO PARA LA ROPIVACAÍNA EN MÉXICO Y OTROS PAÍSES DE LATINOAMÉRICA ?

Indudablemente que ropivacaína tiene múltiples posibilidades en los países en desarrollo ya que su lugar en el armamentario terapéutico depende de su eficacia terapéutica y su menor toxicidad que otros AL conocidos. Aunque la mayoría de los AL disponibles en América Latina, muy especialmente en México, cubren con seguridad y eficacia la mayoría de las áreas de la anestesia regional y clínica de dolor que se han analizado y otras que pu-

dieran darse, la introducción de esta nueva droga habrá de esperar los resultados de los estudios clínicos hechos con pacientes latinoamericanos, recordando que con frecuencia no determinada existen comportamientos farmacocinéticos y clínicos distintos a un mismo fármaco entre razas diferentes. El perfil de ropivacaína es muy atractivo y se puede adelantar que la limitación principal para su uso será su elevado costo. En Estados Unidos de Norteamérica este nuevo AL tiene un costo tres veces mayor que la mezcla racémica de bupivacaína sin conservador y es 10 veces mas costosa que lidocaína sin conservador. Este elevado costo se genera debido a la tecnología especial que se requiere para producir drogas isoméricas^{22,23,239}. De esta manera, el reto para ropivacaína estriba en su precio, sobretudo con las tendencias actuales de disminuir los gastos que se generan por anestesia, tendencia que se ha visto incluso reflejada en países muy desarrollados²⁴⁰.

CONCLUSIONES

Las técnicas de anestesia regional se han hecho mas frecuentes en nuestras rutinas debido a que además de ser seguras, tienen algunas ventajas sobre la anestesia general, facilitan el manejo del dolor postquirúrgico y hacen mas corta la estancia hospitalaria. El conocimiento del comportamiento farmacológico y farmacocinético de los AL, al igual que la realización adecuada de las diversas técnicas de anestesia regional garantizan una evolución satisfactoria de nuestros pacientes. El advenimiento de ropivacaína se suma a estos cambios de la anestesia regional y su papel en el armamentario terapéutico actual se fundamenta en la menor toxicidad sistémica que su análogo mas cercano, la bupivacaína. El perfil farmacocinético y farmacodinámico de ambas drogas es muy similar y las comparaciones en diferentes situaciones clínicas han demostrado una efectividad anestésica/analgésica muy parecida, pero con un índice terapéutico mas amplio para la forma enantiomérica pura de ropivacaína. Estas diferencias de seguridad entre ambas drogas han sido bien documentadas en los estudios de cardio y neurotoxicidad hechos en animales vivos, *in vitro*, en humanos voluntarios sanos y en pacientes. La superioridad como anestésico local de ropivacaína sobre bupivacaína se caracteriza por un bloqueo diferencial acentuado con menor grado de bloqueo motor, mayor duración de acción después de infiltración, se requieren de dosis 1.5 a 2 veces mas elevada para inducir neuro y cardiotoxicidad, los efec-

tos cardiovasculares deletéreos no se incrementan durante el embarazo y cuando se presentan son mas fáciles de revertir. Ropivacaína cuesta mas que la mezcla racémica de bupivacaína y que lidocaína sin conservador debido a la tecnología especial que se requiere para producir drogas isoméricas.

Ropivacaína vino a llenar uno de los huecos previstos por Greene en su conferencia que para honrar la memoria de Gastón Labat impartiera en 1987²⁴¹ cuando concluye « *El futuro de la anestesia regional está lleno de oportunidades para responder a los retos que vamos a encontrar y producirán su adelanto. Estos cambios especialmente incluirán las bases farmacológicas que expliquen los efectos de los AL sobre los nervios...* ». Hay que extremar las precauciones habituales que se tienen cuando se utiliza un AL para disminuir los riesgos de una inyección intravascular inadvertida ya que su baja neurotoxicidad pudiera favorecer que una proporción mayor de dosis pueda ser inyectada en el torrente vascular antes de que se manifieste clínicamente. Este nuevo AL es una alternativa segura de bupivacaína y no una droga de reemplazo; hay que utilizarla cuando sus ventajas sobrepasan las de bupivacaína teniendo en cuenta cada escenario clínico al igual que los costos. Por otra parte, habrá que tener mas estudios en humanos, sobre todo con su uso subaracnoideo, intravenoso, en el manejo del dolor agudo y en pacientes con dolor crónico y dolor oncológico.

Agradecimientos

Reconocemos a los profesores Dr. J. Antonio Jiménez Borreiro y Dr. Ramón De Lille Fuentes del departamento de Anestesiología y Clínica del Dolor del Instituto Nacional de la Nutrición "Salvador Zubiran" el tiempo, gentileza, conocimientos y esfuerzo que dedicaron a la revisión crítica del manuscrito original. De igual manera damos las gracias a la Dra. Jessica Cortes Martínez por su ayuda en la recolección de la referencias y a Linda por la revisión del "abstract". A Rebeca un agradecimiento muy especial por motivarnos a seguir adelante con este y otros proyectos. Mil gracias pequeña.

REFERENCIAS

1. Hugin W. La planta divina de los incas; estimulante, curativa, encantadora. La anestesia local. En Hugin W. Anestesia. Descubrimientos, avances, hitos históricos. Bazilea, Suiza. Ediciones Roche. 1989. Pag 75-96.

2. Fink RB. Leaves and needles: the introduction of surgical local anesthesia. *Anesthesiology* 1985;63:77-83.
3. Musto DF. Opium, cocaine and marijuana in American history. *Sci Am* 1991;265:40-47.
4. Albright GA. Cardiac arrest following regional anesthesia with etidocaine and bupivacaine. *Anesthesiology* 1979;51:285-287.
5. Prentiss JE. Cardiac arrest following caudal anesthesia. *Anesthesiology* 1979;50:51-53.
6. Heath MI. Deaths after intravenous regional anaesthesia. *Br Med J* 1982;285:913-914.
7. Reiz S, Nath S. Cardiotoxicity of local anaesthetics. *Br J Anaesth* 1986;58:736-746.
8. Tucker GF. Safety in numbers. The role of pharmacokinetics in local anesthetic toxicity: The 1993 ASRA lecture. *Reg Anesth* 1994;19:155-163.
9. Akerman B, Sandberg R, Covino BG. Local anesthetic efficacy of LEA 13- an experimental xylidide agent. *Anesthesiology* 1986;65:A217.
10. Federsel H, Jaksch P, Sandberg R. An efficient synthesis of a new, chiral 2',6'-pipecoloxylidide local anaesthetic agent. *Acta Chemica Scand* 1987;B41:757-761.
11. Akerman B, Hellberg I-B, Trosskiv C. Primary evaluation of the local anaesthetic properties of the amino amide agent ropivacaine (LEA 103). *Acta Anaesthesiol Scand* 1988;32:571-578.
12. Ekenstam B, Egner B, Pettersson G. Local anaesthetic 1. N-alkyl pyrrolidine and N-alkyl piperidine carboxylic acid amides. *Acta Chem Scand* 1957;11:1183-1190.
13. Feldman HS, Hurley RJ, Covino BG. LEA-103 (Ropivacaine) a new local anesthetic: experimental evaluation of spinal and epidural anesthesia in the dog, and sciatic nerve block in the rat. *Anesthesiology* 1986;65:A181.
14. Kopacz DJ, Carpenter RL, Mackey DC. Ropivacaine vasoconstricts cutaneous blood vessels. *Anesthesiology* 1988;69:A343.
15. Kopacz DJ, Carpenter RL, Mackey DC. Effects of ropivacaine on cutaneous capillary blood flow in pigs. *Anesthesiology* 1989;71:69-74.
16. Reiz S, Haggmark G, Johansson G, Nath S. Cardiotoxicity of ropivacaine- A new amide local anaesthetic. *Acta Anaesth Scand* 1989;33:93-98.
17. Feldman HS, Covino BG. Comparative motor-blocking effects of bupivacaine and ropivacaine, a new amino amide local anesthetic in the rat and dog. *Anesth Analg* 1988;67:1047-1052.
18. Scott DB, Lee A, Fanagan D, Bowler GMR, Blomfield P, Lundh R. Acute toxicity of ropivacaine compared with that of bupivacaine. *Anesth Analg* 1989;69:563-569.
19. Concepcion M, Steele S, Bader A, Arthur GA, Covino BG. A new local anesthetic- Ropivacaine - Its epidural effects in man. *Anesth Analg* 1989;68:Suppl 1-S321.
20. Feldman HS, Arthur GR, Covino BG. Comparative systemic toxicity of convulsant and supraconvulsant doses of intravenous ropivacaine, bupivacaine, and lidocaine in the conscious dog. *Br J Anaesth* 1983;55:163-167.
21. De Jong RH. 1995 Gaston Labat lecture. Ropivacaine: White knight or dark horse? *Reg Anesth* 1995;20:471-481.
22. Calvey TN. Chirality in anaesthesia. *Anaesthesia* 1992;47:93-94.
23. Mather LE, Edwards SR. Chirality in anaesthesia-ropivacaine, ketamine and thiopentone. *Curr Opin Anaesth* 1998;4:383-390.
24. Reynolds F. Ropivacaine. *Anaesthesia* 1991;46:339-340.
25. McClure JH. Ropivacaine. *Br J Anaesth* 1996;76:300-307.
26. Niesel HC, Kaiser H, Eilingsfeld T. Ropivacain- ein neues lokalanaesthetikum mit spezifischen eigenschaften. *Reg Anesth* 1990;13:54-56.

27. Arthur RG, Feldman HS, Covino BG. Comparative pharmacokinetics of bupivacaine and ropivacaine, a new amide local anesthetic. *Anesth Analg* 1988;67:1053-1058.
28. Arthur RG, Concepcion M, Steele S, Bader A, Murray E, Dhingra U, Covino BG. Ropivacaine and bupivacaine for epidural anesthesia. *Reg Anesth* 1990;15:S23.
29. Hickey R, Blanchard J, Hoffman J, Sjøvall J, Ramamurthy S. Plasma concentration of ropivacaine given with or without epinephrine for brachial plexus block. *Can J Anaesth* 1990;37:878-882.
30. Emanuelsson BM, Persson J, Alm C, Magnusson A, Gustafsson LG. Pharmacokinetics of ropivacaine in volunteers after three intravenous doses. *Clin Pharmacol Ther* 1994;55:123.
31. Tucker GT. Pharmacokinetics of local anesthetics. *Br J Anaesth* 1986;58:717-731.
32. Ekström G, Gunnarsson U-B. Ropivacaine, a new amide-type local anesthetic agent, is metabolized by cytochromes P450 1A and 3A in human liver microsomes. *Drug Metabol and Disposition* 1996;24:955-961.
33. Oda Y, Furuichi K, Tanaka K, Hiroi T, Imaoka S, Asada A, Fujimori M, Funae Y. Metabolism of a new local anesthetic, ropivacaine, by human hepatic cytochrome P450. *Anesthesiology* 1995;82:214-220.
34. Hallidin MM, Bredberg E, Angelin B, Arvidsson T, Askemark Y, Eloffsson S, Widman M. Metabolism and excretion of ropivacaine in humans. *Drug Metabol Disposition* 1996;24:962-968.
35. Leisure GS, DiFasio CA. Ropivacaine: The new local anesthetic. *Sem Anesth* 1996;15:1-9.
36. Feldman HS, Dvoskin S, Arthur RA, Doucette AM. Antinociceptive and motor-blocking efficacy of ropivacaine and bupivacaine after epidural administration in the dog. *Reg Anesth* 1996;21:318-326.
37. Lofstrom JB. The effect of local anesthetics on the peripheral vasculature. *Reg Anesth* 1992;17:1-11.
38. Cederholm I, Evers H, Lofstrom JB. Skin blood flow after intradermal injection of ropivacaine in various concentrations with and without epinephrine evaluated by laser doppler flowmetry. *Reg Anesth* 1992;17:322-328.
39. Nakamura K, Toda H, Kakuyama M. Direct vascular effect of ropivacaine in femoral artery and vein of the dog. *Acta Anaesthesiol Scand* 1993;37:269-273.
40. Dahl JB, Simonsen L, Mogensen T, Henriksen H, Kehlet H. The effect of 0.5% ropivacaine on epidural blood flow. *Acta Anaesthesiol Scand* 1990;34:308-310.
41. Ishiyama T, Dohi S, Iida H, Watanabe Y. The effects of topical and intravenous ropivacaine on canine pial microcirculation. *Anesth Analg* 1997;85:75-81.
42. Iida H, Watanabe Y, Dohi S, Ishiyama T. Direct effects of ropivacaine and bupivacaine on spinal pial vessels in canine. Assessment with closed spinal window technique. *Anesthesiology* 1997;87:75-81.
43. Kristensen JD, Karlsten R, Gordh T. Spinal cord blood flow after intrathecal injection of ropivacaine and bupivacaine with or without epinephrine in rats. *Acta Anaesthesiol Scand* 1998;42:685-690.
44. Guinard JP, Carpenter RL, Owens BD, Nadir B. Comparison between ropivacaine and bupivacaine after subcutaneous injections in pigs; cutaneous blood flow and surgical bleeding. *Reg Anesth* 1991;16:268-271.
45. Santos AC, Arthur GR, Roberts DJ, Wlody D, Pedersen H, Morishima HO, Finster M, Covino B. Effect of ropivacaine and bupivacaine on uterine blood flow in pregnant ewes. *Anesth Analg* 1992;74:62-67.
46. Moller RA, Covino BG. Effect of progesterone on cardiac electrophysiologic alterations produced by ropivacaine and bupivacaine. *Anesthesiology* 1992;77:735-741.
47. Moller RA, Datta S, Fox J. Effects of progesterone on the cardiac electrophysiologic action of bupivacaine and lidocaine. *Anesthesiology* 1992;76:604-608.
48. Morishima HO, Pedersen H, Finster M, Hiraoka H, Tsuji A, Feldman HS, Arthur GR, Covino BG. Bupivacaine toxicity in pregnant and non pregnant ewes. *Anesthesiology* 1985;63:134-139.
49. Morishima HO, Finster M, Arthur GR, Covino BG. Pregnancy does not alter lidocaine toxicity. *Am J Obstet Gynecol* 1990;162:1320-1324.
50. Santos AC, Arthur GR, Pedersen H. Systemic toxicity of ropivacaine during ovine pregnancy. *Anesthesiology* 1991;75:137-141.
51. Butterworth JF, Strichartz GR. Molecular mechanisms of local anesthesia; a review. *Anesthesiology* 1990;72:711-734.
52. Brown DL, Ransom DM, Hall JA, Leicht CH, Schroeder DR, Offord KP. Regional anesthesia and local anesthetic-induced systemic toxicity: Seizure frequency and accompanying cardiovascular changes. *Anesth Analg* 1995;81:3122-328.
53. Brown DL, Hall JA, Ransom DM, Leicht CH, Schroeder DR, Offord KP. Local anesthetic-induced seizures and regional anesthesia: Incidence and absence of bupivacaine-induced cardiovascular collapse. *Reg Anesth Suppl* 2. 1994;19:13.
54. Auroy Y, Narchi P, Messiah A, Litt L, Rouvier B, Samii K. Serious complications related to regional anesthesia. *Anesthesiology* 1997;87:479-486.
55. Bruelle P, Lefrant JY, de La Coussaye JE, Peray PA, Desch G, Sassine A, Eledjam JJ. Comparative electrophysiologic and hemodynamic effects of several amide local anesthetic drugs in anesthetized dogs. *Anesth Analg* 1996;82:648-656.
56. Arthur RG, Covino BG. What's new in local anesthetics? *Anesth Clin North Amer* 1988;6:357-370.
57. Josephson IR. Lidocaine blocks Na, Ca and K currents of chick ventricular myocytes. *J Moll Cell Cardiol* 1988;20:593-604.
58. Baumgarten CM, Makielski JC, Fozzard HA. External site for local anesthetic block of cardiac Na⁺ channels. *J Moll Cell Cardiol* 1991;23:85-93.
59. Simonetti M, Fernandes L. S(-)-bupivacaine and RS(±)bupivacaine: a comparison of effects on the right and left atria of the rat. *Reg Anesth* 1997;22:S58.
60. Heavner JE. Cardiac dysrhythmias induced by infusion of local anesthetics into the lateral cerebral ventricle of cats. *Anesth Analg* 1986;65:133-138.
61. Butterworth JF, Brownlow RCh, Leith JP, Prielipp RC. Bupivacaine inhibits cyclic-3',5'-adenosine monophosphate production. A possible contributing factor to cardiovascular toxicity. *Anesthesiology* 1993;79:88-95.
62. Reiz S, Nath S. Cardiotoxicity of LEA 103 - A new amide local anesthetic agent. *Anesthesiology* 65,1986, A221.
63. Sztark F, Malgat M, Dabadie P, Mazat JP. Comparison of the effect of bupivacaine and ropivacaine on heart cell mitochondrial bioenergetics. *Anesthesiology* 1998;88:1340-1349.
64. Chadwick HS. Toxicity and resuscitation in lidocaine or bupivacaine - infused cats. *Anesthesiology* 1985;63:385-390.
65. Wulf H, Petry A, Gödicke. Die potentiallängigkeit der wirkung von bupivacain und ropivacain an herzen. In vitro-untersuchungen zur wirkung der lokalanästhetika auf die kontraktionskraft und das aktionspotential an linken meerschweinchenatrien. *Anaesthesist* 1993;42:516-520.
66. Lindgren L, Randell T, Suzuki N, kyttä J, Yli-Hankala A, Rosenberg PH. The effect of amrinone on recovery from severe bupivacaine intoxication in pigs. *Anesthesiology* 1992;77:309-315.

67. Kasten GW. High serum bupivacaine concentrations produce rhythm disturbances similar to Torsades de Pointes in anesthetized dogs. *Reg Anesth* 1986;11:20-26.
68. Mayer DC, Spielman FJ, Kopp V, Perreta S, Eller K. The effect of increased magnesium during ropivacaine infusion in isolated rat hearts. *Anesthesiology* 1997;87:A918.
69. de La Coussaye JE, Bassoul BP, Brugada J. Reversal of electrophysiologic and hemodynamic effects induced by high dose of bupivacaine by the combination of clonidine and dobutamine in anesthetized dogs. *Anesth Analg* 1992;74:703-711.
70. de La Coussaye JE, Eledjam JJ, Bassoul B, Bruelle P, Lefrant JY, Peray PA, Saissi G, Desh G, Sassine A. Receptor mechanisms for clonidine reversal of bupivacaine-induced impairment of ventricular conduction in pentobarbital-anesthetized dogs. *Anesth Analg* 1994;78:624-637.
71. Datta S. Pharmacology of local anesthetics. Ann Refresh Course Lectures. ASA. New Orleans, 1992;172.
72. Katz JA, Knarr DC, Bridenbaugh PO, Helton SH. The pharmacokinetics in man of epidural ropivacaine at three concentrations. *Anesthesiology* 1989;71:A708.
73. Kopacz D, Emanuelsson BM, Thompson G, Carpenter R, Stephenson C. Pharmacokinetics of ropivacaine and bupivacaine for bilateral intercostal blockade in healthy male volunteers. *Anesthesiology* 1994;81:1139-1148.
74. Lee A, Fanagan D, Lamont M. Disposition kinetics of ropivacaine in humans. *Anesth Analg* 1989;69:736-738.
75. Dimich I, Neustin S, Shiang H, Juvonen T. Role of milrinone in the treatment of ropivacaine induced myocardial depression in pigs. *Anesth Analg* 1998;86:S1-S268.
76. Yaksh TL, Rudy TA. Analgesia mediated by direct spinal action of narcotics. *Science* 1976;192:1357-1358.
77. Wang JK. Analgesic effect of intrathecally administered morphine. *Reg Anesth* 1977;2:3-8.
78. Behar F, Magoora F, Olswang D, Davidson JT. Epidural morphine in the treatment of pain. *Lancet* 1979;1:527-528.
79. Yaksh TL. The spinal pharmacology of acutely and chronically administered opioids. *J Pain Symptom Manage* 1992;7:356-361.
80. Yaksh TL. The effects of intrathecally administered opioid and adrenergic agents on spinal function. En: Spinal afferent processing. Editado por Yaksh TL. Plenum Press. Nueva York 1986. Capítulo 20, pag 505-539.
81. Kalichman MW, Moorhouse DF, Powell HC, Myers RR. Relative neural toxicity of local anesthetics. *J Neuropathol Exp Neurol* 1993;52:234-240.
82. Lambert LA, Lambert DH, Strichartz GR. Irreversible conduction block in isolated nerve by high concentrations of local anesthetics. *Anesthesiology* 1994;80:1082-1093.
83. Choi YK, Liu J. The use of 5% lidocaine for prolonged analgesia in chronic pain patients: a new technique. *Reg Anesth and Pain Med* 1998;23:96-100.
84. Phillips OC, Ebner H, Nelson AT, Black MH. Neurologic complications following spinal anesthesia with lidocaine: a prospective review of 10,440 cases. *Anesthesiology* 1969;30:248-259.
85. Naguib M, Magboul MA, Samarkandi AH, Attia M. Adverse effects and drug interactions associated with local and regional anaesthesia. *Drug Safety* 1998;18:221-250.
86. Schneider M, Ettlin T, Kaufmann M, Schumacher P, Urwyler A, Hampf K, von Hochstetter A. Transient neurologic toxicity after hyperbaric subarachnoid anesthesia with 5% lidocaine. *Anesth Analg* 1993;76:1154-1157.
87. Hashimoto K, Sakura S, Bollen AW, Ciriales R, Drasner K. Comparative toxicity of glucose and lidocaine administered intrathecally in the rat. *Reg Anesth and Pain Med* 1998;23:444-450.
88. Hampf KF, Schneider MC, Ummenhofer W, Drewe J. Transient neurologic symptoms after spinal anesthesia. *Anesth Analg* 1995;81:1148-1153.
89. Rigler ML, Drasner K, Krejcie TC. Cauda equina syndrome after continuous spinal anesthesia. *Anesth Analg* 1991;72:275-281.
90. Pollock JE, Neal JM, Stephenson CA, Wiley CE. Prospective study of the incidence of transient radicular irritation in patients undergoing spinal anesthesia. *Anesthesiology* 1996;84:1361-1367.
91. Ganem EM, Viana PTG, Marques M, Castiglia YMM, Vane LA. Neurotoxicity of subarachnoid hyperbaric bupivacaine in dogs. *Reg Anesth* 1996;21:234-238.
92. Axelrod E, Gaylord DA, Brown M, Schork MA. Procaine spinal anesthesia: A pilot study of the incidence of transient neurologic symptoms. *J Clin Anesth* 1998;10:403-409.
93. Peng PWH, Chan VWS, Perlas A. Minimum effective anaesthetic concentration of hyperbaric lidocaine for spinal anaesthesia. *Can J Anaesth* 1998;45:122-129.
94. Corbey MP, Bach AB. Transient radicular irritation (TRI) after spinal anaesthesia in day-care surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 1998;42:425-429.
95. Kristesen JD, Karlsten R, Gordh T. Spinal cord blood flow after intrathecal injection of ropivacaine: A screening for neurotoxic effects. *Anesth Analg* 1996;82:636-640.
96. Richards A, McConachie I. The pharmacology of local anesthetics drugs. *Curr Anaesth and Crit Care* 1995;6:41-47.
97. Watanabe Y, Dohi S, Iida H, Ishiyama T. The effects of bupivacaine and ropivacaine on baroreflex sensitivity with or without respiratory acidosis and alkalosis in rats. *Anesth Analg* 1997;84:398-404.
98. Kasaba T, Shiraishi S, Taniguchi M, Takasaki M. Bupivacaine-induced convulsions is suppressed by MK-801. *Reg Anesth and Pain Med* 1998;23:71-76.
99. Selander D, Sjoval J, Waldenlind L. Accidental i.v. injections of ropivacaine: Clinical experiences of six cases. *Reg Anesth* 1997;22:Suppl 2:70.
100. Abouleish EI, Elias M, Nelson C. Ropivacaine-induced seizure after extradural anaesthesia. *Br J Anaesth* 1998;80:843-844.
101. Markham A, Faulds D. Ropivacaine. A review of its pharmacology and therapeutic use in regional anaesthesia. *Drugs* 1996;52:429-449.
102. Zaric D, Axelsson K, Nydahl P. Sensory and motor blockade during epidural analgesia with 1%, 0.75% and 0.5% ropivacaine-a double-blind study. *Anesth Analg* 1991;72:509-515.
103. Zaric D, Axelsson K, Philipson L, Nydahl PA, Larsson P, Jansson JR, Leisser P. Blockade of the abdominal muscles measured by EMG during lumbar epidural analgesia with ropivacaine - a double blind study. *Acta Anaesthesiol Scand* 1993;37:274-280.
104. Zaric D, Nydahl P-A, Philipson L. The effect of continuous lumbar infusion of ropivacaine (0.1%, 0.2%, and 0.3%) and 0.25% bupivacaine on sensory and motor block in volunteers. *Reg Anesth* 1996;21:14-25.
105. Wildsmith JAW. Developments in local anaesthetic drugs and techniques for pain relief. *Br J Anaesth* 1988;63:159-164.
106. Whizar LV, Carrada PS, Martínez AMA, Reyes AMA, Rubio GB, Cueva RA. Bloqueo simpático con ropivacaina 0.25% en dolor por herpes zoster agudo. *Rev Mex Anest* 1998;21:151-158.
107. De Lille FR, Guevara LU. Herpes zoster y neuralgia postherpética. *Med Periop* 1997;1:42-46.
108. Brockway M, Bannister J, Mckeown D, Wildsmith J. A five

- way comparison of extradural ropivacaine and bupivacaine. *Reg Anesth* 1990;15: S20.
109. Inserto Naropin™ ASTRA USA, Inc. Westborough MA 01581
110. Eddeleston JM, Maresh M, Horsman EL, Young H, Lacey P, Anderton J. Comparison of the maternal and fetal effects associated with intermittent or continuous infusion of extradural analgesia. *Br J Anaesth* 1992;69:154-158.
111. Scalton JW, Brown WU, Weiss JB, Alper MH. Neuro-behavioral responses of newborn infants after maternal epidural anesthesia. *Anesthesiology* 1974;40:121-128.
112. Abboud TK, Moore MJ, Jacobs J, Murakawa K, Soraya M, Zhu J. Epidural mepivacaine for cesarean section. Maternal and neonatal effects. *Reg Anesth* 1987;12:76-79.
113. Abboud TK, Jacobs J, Kern S. The neonatal neurobehavioral effects of mepivacaine for epidural anesthesia during labor. *Reg Anesth* 1986;11:143-146.
114. Gissen AJ, Datta S, Lambert D. The chloroprocaine controversy. I. A hypothesis to explain the neural complications of chloroprocaine epidural. *Reg Anesth* 1984;9:124-134.
115. Gissen AJ, Datta S, Lambert D. The chloroprocaine controversy. II. Is chloroprocaine neurotoxic? *Reg Anesth* 1984;9:135-145.
116. Stevens RA. Back pain following epidural anesthesia with 2-chloroprocaine. *Reg Anesth* 1997;22:299-302.
117. Drolet P, Veillette Y. Back pain following epidural anesthesia with 2-chloroprocaine (EDTA-free) or lidocaine. *Reg Anesth* 1997;22:303-307.
118. Santos AC, Pedersen H, Harmon TW et al. Does pregnancy alter the systemic toxicity of local anesthetics? *Anesthesiology* 1989;70:991-995.
119. Santos AC, Pedersen H, Sallustro. Pharmacokinetics of ropivacaine in nonpregnant and pregnant ewes. *Anesth Analg* 1990;70:262-266.
120. Minzter BH, Johnson RF, Arney TL, Olenick BA, Paschall RL, Ramasubramanian R, Downing JW. A comparison of placental transfer of ropivacaine versus bupivacaine. *Anesthesiology* 1997;87:A878.
121. Amiel-Tison C, Barrier B, Schnider SM, Levinson G, Hugher SC, Stefan SJ. A new neurologic and adaptative capacity scoring system for evaluating obstetric medications in fullterm newborns. *Anesthesiology* 1982;56:340-350.
122. Dosta HJJ, Arenas AJA, Aguilera MO, Aceves GMM, Camacho CR, Pérez TL. Evaluación de la capacidad adaptativa y neurológica de neonatos a término. *Rev Mex Anest* 1986;9:123-130.
123. Molina FJ, Alvarez PS, López E, Pires C. Pain in the first stage of labor: relationship with the patient's position. *J Pain Symptom Manage* 1997;13:98-103.
124. Viscomi ChM, Rathmell JP, Pace NL. Duration of intrathecal labor analgesia: early versus advanced labor. *Anesth Analg* 1997;84:1108-1112.
125. Cederholm Y. Preliminary risk-benefit analysis of ropivacaine in labour and following surgery. *Drug Safety* 1997;16:391-402.
126. McCrae AF, Jozwiak H, McClure JH. Comparison of ropivacaine and bupivacaine in extradural analgesia for the relief of pain in labour. *Br J Anaesth* 1995;74:261-265.
127. Gaiser RR, Venkateswaran P, Persily EP, Buxbaum J, Gutsche BB, Joyce TH, Cheek TG. Comparison of 0.25% ropivacaine and 0.25% bupivacaine for epidural analgesia for labor and delivery. *Anesthesiology* 1995;83:A949.
128. Cascio M, Gaiser R, Camann W, Venkateswaran P, Hawkins J, McCarthy D. Optimum epidural infusion rates of ropivacaine 2 mg/mL for labor analgesia: A multicenter study. *Anesth Analg* 1997;84:S1-S383.
129. Benhamou D, Hamza J, Eledjam J-J, Dailland P, Palot M, Seebacher J, Milon D, Heeroma K. Continuous extradural infusion of ropivacaine 2 mg ml⁻¹ for pain relief during labour. *Br J Anaesth* 1997;78:748-750.
130. Writer WD, Ahlen K, Hedlund C, Heeroma K. Ropivacaine compared to bupivacaine for epidural labour analgesia: a prospective meta-analysis. *Reg Anesth* 1996;21:385.
131. Eddeleston JM, Holland JJ, Griffin RP, Horsman EL, Reynolds F. A double-blind comparison of 0.25% ropivacaine and 0.25% bupivacaine for extradural analgesia in labour. *Br J Anaesth* 1996;76:66-77.
132. Muir HA, Writer D, Douglas J, Weeks S, Gambling D, Macarthur A. Double-blind comparison of epidural ropivacaine 0.25% and bupivacaine 0.25%, for the relief of childbirth pain. *Can J Anaesth* 1997;44:599-604.
133. Caterrall W, Mackie K. Anestésicos locales. En: Hardman JG, Limbrid LE, Molinoff PB, Ruddon RW, Goodman AG. Las bases farmacológicas de la terapéutica. Novena edición. México. McGraw-Hill Interamericana. 1997. Pag 353-371.
134. Dresner M, Adams M, Klein H. Ropivacaine test dose in extradural anaesthesia. *Br J Anaesth* 1997;79:813
135. Gaiser RR, Venkateswaran P, Cheek TG, Persiley E, Buxbaum J, Hedge J, Joyce TH, Gutsche BB. Comparison of 0.25% ropivacaine and bupivacaine for epidural analgesia for labor and vaginal delivery. *J Clin Anesth* 1997;9:564-568.
136. Irestedt L, Ekblom A, Olofsson C, Dahlström AC, Emanuelsson BM. Pharmacokinetics and clinical effect during continuous epidural infusion with ropivacaine 2.5 mg/mL or bupivacaine 2.5 mg/mL for labour pain relief. *Acta Anaesthesiol Scand* 1998;42:890-896.
137. Owen MD, D'Angelo R, Gerancher JC, Thompson JM, Foss ML, Babb JD, Eisenach JC. 0.125% ropivacaine is not superior to 0.125% bupivacaine for labor analgesia utilizing PCEA. *Anesthesiology* 1997;87:A906.
138. Pratt SD, Sarna MC, Ascanio RS, Miller CG, Oriol EN. The effective concentration (EC50) of ropivacaine with fentanyl for labor epidural analgesia. *Anesthesiology* 1997;87:A910.
139. Peres da Silva E, Abboud TK, Lee J. Comparison of 0.07% ropivacaine plus sufentanil and 0.07% bupivacaine plus sufentanil for epidural anesthesia during labor delivery. *Anesthesiology* 1997;87:A882.
140. Palmer MC, Van Maren G, Nogami W, Alves D. Low-dose ropivacaine for initiation of epidural labor analgesia. *Anesthesiology* 1998;88:A29.
141. Meister G, Owen M, D'Angelo R, Gaver R. Ropivacaine/fentanyl provides equivalent epidural analgesia with less motor block than bupivacaine/fentanyl. *Anesthesiology* 1998;88:Suppl A6.
142. Soni AK, Sarna MC, Miller CG, Ascanio RS, Pratt SD, Oriol EN. Low dose intrathecal ropivacaine and sufentanil is safe in labor and does not impair motor strength. *Anesthesiology* 1997;87:A909.
143. Cain JD, Levinthal DJ, Newman LM. Duration of neuroaxial labor analgesia: bupivacaine versus ropivacaine with clonidine or epinephrine. *Anesthesiology* 1998;88:A36.
144. Griffin RP, Reynolds F. Extradural anaesthesia for caesarean section: a double-blind comparison of 0.5% ropivacaine with 0.5% bupivacaine. *Br J Anaesth* 1995;74:512-516.
145. Datta S, Camann W, Bader A, Vanderburgh L. Clinical effects and maternal and fetal plasma concentrations of epidural ropivacaine versus bupivacaine for cesarean section. *Anesthesiology* 1995;82:1346-1352.
146. Reid D, Finucane B, Sandler A. Epidural anesthesia for caesarean section- a double blind comparison between 0.5% ropivacaine and 0.5% bupivacaine. *Can J Anaesth* 1995;42:A46.

147. Morton CPJ, Bloomfield S, Magnusson A, Jozwiak H, McClure JH. Ropivacaine 0.75% for extradural anaesthesia in elective caesarean section: an open clinical and pharmacokinetic study in mother and neonate. *Br J Anaesth* 1997;79:3-8.
148. Muir H, Shukla R, Nunn R, Scovill J, Pridham J, Rosaeg O, Sandler A, Morley-Foster P, Lucy S, Crone LA, Zimmer K. Epidural anaesthesia for caesarean section: double-blind comparison of ropivacaine, 7.5 mg/mL, and bupivacaine, 5 mg/mL. *Br J Anaesth* 1998;80:S1:A61.
149. Solomon D, Bunegin L, Albin M. The effect of magnesium sulfate administration on cerebral and cardiac toxicity of bupivacaine in dogs. *Anesthesiology* 1990;72:341-346.
150. Reynolds F. Fred Hehre lecture. In defence of bupivacaine. *Int J Obst Anesth* 1995;4:93-105.
151. Urmey WF. Combined spinal-epidural anesthesia for orthopedic surgery. *Tech Reg Anesth Pain Manage* 1997;1:123-130.
152. Norris MC. Combined spinal-epidural anesthesia for urological and lower extremity vascular procedures. *Tech Reg Anesth Pain Manage*. 1997;1:131-137.
153. Katz J, Knarr D, Bridenbaugh Ph. A double blind comparison of 0.5% bupivacaine and 0.75% ropivacaine given epidurally in humans. *Reg Anesth* 1990;15:S24.
154. Mc Glade DP, Kalpokas MV, Mooney PH, Buckland MR, Vallipuram SK, Hendrata MV, Torda TA. Comparison of 0.5% ropivacaine and 0.5% bupivacaine in lumbar epidural anaesthesia for lower limb orthopaedic surgery. *Anaesth Intens Care* 1997;25:262-266.
155. Brown DL, Carpenter RL, Thompson GE. Comparison of 0.5% ropivacaine and 0.5% bupivacaine for epidural anesthesia in patients undergoing lower-extremity surgery. *Anesthesiology* 1990;72:633-636.
156. Niesel HC, Ellingsfeld T, Kaiser H, Klimpel L. Ropivacain zur epiduralanaesthesia. Untersuchungen zur dosis-wirkungsrelation bei orthopadischen eingriffen. *Regional-Anaesthesia* 1990;13:73-77.
157. Niesel HC, Hornung M, Kaiser H. Ropivacain 1% versus bupivacain 0.75% ohne vasokonstriktor. Vergleichende untersuchung zur epiduralanasthesie bei orthopadischen eingriffen. *Anaesthesist* 1993;42:605-611.
158. Whitehead E, Arrigoni B, Bannister J. An open study of ropivacaine in extradural anaesthesia. *Br J Anaesth* 1990;64:67-71.
159. Brockway MS, Bannister J, McClure JH, Mckeown D, Wildsmith J. Comparison of extradural ropivacaine and bupivacaine. *Br J Anaesth* 1991;66:31-37.
160. Guarrancino F, Bossi A, Tedesco M, De Cosmo D, De Stefani R. Intraoperative extradural ropivacaine for thoracic surgery. *Br J Anaesth* 1998;80 (Suppl 2):A27.
161. Finucane BT, Sandler AN, McKenna J, Reid D, Milner L, Friedlander M, Muzky D, O'Callaghan-Enright S, Chan V. A double-blind comparison of ropivacaine 0.5%, 0.75%, 1.0% and bupivacaine 0.5% injected epidurally in patients undergoing abdominal hysterectomy. *Can J Anaesth* 1996;43:442-449.
162. Sandler AN, Arlander E, Finucane BT, Taddio A, Chan V, Milner A, Callahan-Enright SO, Friedlander M, Muzyka D. Pharmacokinetics of three doses of epidural ropivacaine during hysterectomy and comparison with bupivacaine. *Can J Anaesth* 1998;45:843-849.
163. Whaedi W, Nolte H, Trombitas G, Wehking M. Zur frage der äquipotenz von ropivacain, bupivacain und etidocain. *Reg Anesthesia* 1990;13:66-72.
164. Wahedi W, Nolte H, Witte P. Ropivacain zur epiduralanaesthesia. Dosis-wirkungsrelation und vergleich mit bupivacain. *Reg Anaesthesia* 1990;13:57-65.
165. Tuttle AA, Katz JA, Bridenbaugh PO, Quinlan R, Knarr D. A double blind comparison of the abdominal wall relaxation produced by epidural 0.75 ropivacaine and 0.75% bupivacaine. *Anesthesiology* 1993;79:A884.
166. Da Conceicao MJ, Coelho L. Caudal anaesthesia with 0.375% or 0.375% bupivacaine in paediatric patients. *Br J Anaesth* 1998;80:507-509.
167. Ivani G, Mereto N, Lampugnani E, DeNegri P, Torre M, Mattioli G, Jasonni V, Lonnqvist PA. Ropivacaine in paediatric surgery: preliminary results. *Paediatric Anaesth* 1998;8:127-129.
168. Ivani G, Mazzarello G, Lampugnani E, DeNegri P, M Torre, Lonnqvist PA. Ropivacaine for central blocks in children. *Anaesthesia* 1998;53(Suppl 2):74-76.
169. Ivani G, Lampugnani E, Torre M, Calevo Maria G, DeNegri P, Borrometi F, Masseri A, Calamandrei M, Lonnqvist PA, Morton NS. Comparison of ropivacaine with bupivacaine for paediatric caudal block. *Br J Anaesth* 1998;81:247-248.
170. De Negri P, De Vivo P, Mastronardi P, Ivani G. Ropivacaine vs bupivacaine for epidural anesthesia in children. *Reg Anesth Pain Med* 1998;23:Suppl 56.
171. Wahedi W, Nolte H. Ropivacaine for spinal anesthesia. *Reg Anesth* 1993;18: Suppl 2- S62.
172. van Kleff JW, Veering B, Burm AG. Spinal anesthesia with ropivacaine: a double-blind study on the efficacy and safety of 0.5% and 0.75% solutions in patients undergoing minor lower limb surgery. *Anesth Analg* 1994;78:1125-1130.
173. Enneking K. Local anesthetics: New drugs and new uses. *Ann Refresh Course Lectures* 1997;213.
175. Levin A, Natale M, Datta S, Camann WR. Intrathecal ropivacaine plus sufentanil compared with intrathecal bupivacaine plus sufentanil for labor analgesia. *Anesthesiology* 1998;88:SA2.
175. Morros VC, Gomar SC. Cateterismo del plexo braquial por vía axilar. *Dolor* 1997;12:229-233.
176. Rosenberg PH, Heinonen E. Differential sensitivity of A and C nerve fibres to long-acting amide local anesthetics. *Br J Anaesth* 1983;55:163-167.
177. Hickey R, Candido KD, Ramamurthy S, Winnie AP, Blanchard J, Razza SM, Hoffman J, Durrani Z, Masters RW. Brachial plexus block with a new local anesthetic: 0.5% ropivacaine. *Can J Anaesth* 1990;37:732-738.
178. Hickey R, Hoffman J, Ramamurthy S. A comparison of ropivacaine 0.5% and bupivacaine 0.5% for brachial plexus block. *Anesthesiology* 1991;74:639-642.
179. Vainionpaa AI, Haavisto ET, Huha TM. A clinical and pharmacokinetic comparison of ropivacaine and bupivacaine in axillary plexus block. *Anesth Analg* 1995;81:534-538.
180. Vaghadia H, Chan V, Ganapathy S, Lui A, McKenna J, Zimmer K. Ropivacaine 7.5 mg/mL versus bupivacaine 5 mg/mL for brachial plexus block: a multicentre trial. *Br J Anaesth* 1998;80:S1:A37.
181. Hickey R, Rowley CL, Candido KD. A comparative study of 0.25% ropivacaine and 0.25% bupivacaine for brachial plexus block. *Anesth Analg* 1992;75:602-606.
182. Triba M, Zens M, Thole H. Ropivacaine 0.5% vs ropivacaine 0.25% for axillary brachial plexus anesthesia - a double blind study. *Anesthesiology* 1992;77:A891.
183. Hickey R, Blanchard J, Hoffman J, Sjoval J, Ramamurthy S. Plasma concentration of ropivacaine given with or without epinephrine for brachial plexus block. *Can J Anaesth* 1990;37:878-872.
184. Marhofer P, Glaser C, Koinig H, Mayer N, Kapral S. The use of ropivacaine in brachial plexus anaesthesia. *Anaesthesia* 1998;53 (Suppl 2):14-15.
185. Borgeat A, Tewes E, Biasca N, Gerber C. Ropivacaine: a

- suitable drug for the management of pain after major shoulder surgery. *Anesth Analg* 1998;86:S1-S261.
186. Klein SM, Greengrass, Steele SM, D'Ercole FJ, Speer KP, Gleason DH, DeLong ER, Warner DS. A comparison of 0.5% bupivacaine, 0.5% ropivacaine, and 0.75% ropivacaine for interscalene brachial plexus block. *Anesth Analg* 1998;87:1316-1319.
 187. Kopacz DJ, Emanuelsson BM, Thompson GE, Carpenter RL, Stephenson CA. Pharmacokinetics of ropivacaine and bupivacaine for bilateral intercostal blockade in healthy volunteers. *Anesthesiology* 1994;81:1139-1146.
 188. Loreggian B, Ruffa D, Greco P, Crespi G, Centemeri MD, Greco S, Servadio G. Cervical plexus block with ropivacaine for carotid endarterectomy. *Br J Anaesth* 1998;80:S1:A374.
 189. McNamee D, Convery P, Milligan K. Total knee replacement: a comparison of ropivacaine and bupivacaine in combined femoral and sciatic block. *Br J Anaesth* 1998;80:S1:A378.
 190. Johansson B, Glise H, Hallerbäck B, Dalman P, Kristoffersson A. Preoperative local infiltration with ropivacaine for postoperative pain relief after cholecystectomy. *Anesth Analg* 1994;78:210-214.
 191. Erichsen CJ, Vibits H, Dahl JB, Kehlet H. Wound infiltration with ropivacaine and bupivacaine for pain after inguinal herniotomy. *Acta Anaesthesiol Scand* 1995;39:67-70.
 192. Mulroy MF, Burgess FW, Carpenter RL, Emanuelsson BM, Stephenson CA. Ropivacaine for postoperative wound infiltration following herniorrhaphy. *Anesthesiology* 1994;81:A1014.
 193. Little AM, Hall AP, Arrowsmith J, Smith G. Effect of infiltration with ropivacaine on blood loss during reduction mammoplasty. *Br J Anaesth* 1998;81:974-975.
 194. Atanassoff PG, Hartmannsgruber MWB, Bobart V, Silverman DG, Brull SJ. Comparison of ropivacaine 0.2% and lidocaine 0.5% for intravenous regional anesthesia: a volunteer study. *Anesth Analg* 1998;86:S1-S255.
 195. Atanassoff PG, Hartmannsgruber MWB. Is ropivacaine 0.2% an alternative to lidocaine 0.5% for intravenous regional anesthesia? *Br J Anaesth* 1998;80:S1:A377.
 196. Weisbrod MJ, Chan VWS, Kaszas Z, Dragomir C. Intravenous regional anesthesia with ropivacaine. *Can J Anaesth* 1998;45:A14.
 197. Tan CH, Onsiong MK. Pain on injection of propofol. *Anaesthesia* 1998;53:468-476.
 198. Pamar AK, Koay CK. Pain on injection of propofol. A comparison of cold propofol with propofol premixed with lignocaine. *Anaesthesia* 1998;53:79-88.
 199. Bosques NG, Rangel AF, Goiz ACM. Dolor a la administración de propofol: comparación de lidocaína con metoclopramida. *Rev Mex Anest* 1997;20:53-56.
 200. Liaw WJ, Pang WW, Chang DP, Hwang MH. Pain on injection of propofol: The mitigating influence of metoclopramide using different techniques. *Acta Anaesthesiol Scand* 1999;43:24-27.
 201. Feldman HS, Dvoskin S, Halldin MH, Ask AL, Doucette AM. Comparative local anesthetic efficacy and pharmacokinetics of epidurally administered ropivacaine and bupivacaine in the sheep. *Reg Anesth* 1997;22:451-460.
 202. Bader AM, Datta S, Flanagan H, Covino BG. Comparison of bupivacaine- and ropivacaine-induced conduction blockade in the isolated rabbit vagus nerve. *Anesth Analg* 1989;68:724-727.
 203. Stienstra R, vanKleef JW, Brouwer RP, Burm AGL, Emanuelsson BM. Postoperative epidural analgesia with ropivacaine 0.2% versus 0.3% after major orthopedic surgery: A double-blind clinical evaluation. *Reg Anesth* 1997;22 Suppl 2:80.
 204. Turner G, Blake D, Buckland M, Chamley D, Dawsom P, Goodchild C, Mezzatesta J, Scott D, Sultana A, Walker S, Hendrata M, Mooney P, Armstrong M. Continuous extradural infusion of ropivacaine for prevention of postoperative pain after major orthopaedic surgery. *Br J Anaesth* 1996;76:606-610.
 205. Atanassoff PG, Brull SJ, Rosenquist R, Laurito C, Ramamurthy S, Veloso K, Enneking K, McCarthy D. Postoperative analgesia with epidural ropivacaine versus PCA morphine for total knee replacement. *Anesth Analg* 1998;86:S1-S254.
 206. Schug SA, Scott DA, Payne J, Mooney PH, Haeggloef B. Postoperative analgesia by continuous extradural infusion of ropivacaine after upper abdominal surgery. *Br J Anaesth* 1996;76:487-491.
 207. Watts DW. Epidural ropivacaine 0.2% infusion for postoperative pain relief. *Anaesth and Intensive Care* 1992;25:200-201.
 208. Knuth S, Perkins G, Daday F. Postoperative epidural ropivacaine. *Anaesth and Intensive Care* 1997;25:435.
 209. Jarr C, Beaussier M, Gustafsson U, Letournier Y, Nathan N, Plaud B, Tran G, Varlet C, Marty J. Continuous epidural infusion of ropivacaine for postoperative analgesia after major abdominal surgery: comparative study with i.v. PCA. *Br J Anaesth* 1998;81:887-892.
 210. Brodner G, Mertes N, Van Aken H, Pogatzki E, Buerkle H, Marcus AM, Mollhoff T. Epidural analgesia with local anesthetics after abdominal surgery: Earlier motor recovery with 0.2% ropivacaine than 0.175% bupivacaine. *Anesth Analg* 1999;88:128-133.
 211. Veering BTh, Stienstra R. Duration of block: Drug, dose and additives. *Reg Anesth and Pain Med* 1998;23:352-356.
 212. Hogan QH, Abram SE. Neural blockade for diagnosis and prognosis. A review. *Anesthesiology* 1997;86:216-239.
 213. Kshatri AM, McGarity SJ, Hahn MB. Patient-controlled analgesia using ropivacaine via intrathecal catheter. *Reg Anesth and Pain Med* 1998;23:320-322.
 214. Lierz P, Schroegeendorfer K, Choi S, Felleiter P, Kress HG. Continuous blockade of both brachial plexus with ropivacaine in phantom pain: a case report. *Pain* 1998;78:135-137.
 215. Yanagida H, Suwa K, Corssen G. No prophylactic effect on early sympathetic blockade on postherpetic neuralgia. *Anesthesiology* 1987;66:73-76.
 216. Boas R. Sympathetic nerve blocks: In search of a role. *Reg Anesth and Pain Med* 1998;23:292-305.
 217. Tenicela R, Lovasik D, Eaglstein W. Treatment of herpes zoster with sympathetic blocks. *Clin J Pain* 1985;1:63-67.
 218. Winnie AP, Hartwell PW. Relationship between time of treatment of acute herpes zoster with sympathetic blockade and prevention of postherpetic neuralgia: Clinical support for a new theory of the mechanism by which sympathetic blockade provides therapeutic benefit. *Reg Anesth* 1993;18:277-282.
 219. Whizar LV, Tellez AM. Sympathetic blockade in acute and subacute shingles: A long term follow-up study. *Pain* 1990;Suppl, S489.
 220. Whizar LV, Carrada PS, Islas VJ. Herpes zoster agudo y neuralgia postherpética. Papel del bloqueo simpático con anestésicos locales. *Rev Mex Anest* 1996;19:183-193.
 221. Toliver KT, Berger JM, Pardo ES. Review of herpes zoster. *Sem Anesth* 1997;16:127-131.
 222. Sinnot C, Edmonds P, Cropley I, Hanks G. Flecainide in cancer nerve pain. *Lancet* 1991;337:1347.
 223. Fong ChS, Bretscher ME, Mailliard JA, Tschetter LK, Kimmel DW, Hatfield AK, Loprinzi ChL. Pilot study evaluating local anesthetics administered systemically for treatment of pain in patients with advanced cancer. *J Pain Symptom Manage* 1997;13:112-117.

224. Whizar LV, Carrada PS, Santos MF, Solar LC. Dolor episódico en pacientes con cáncer. *Dolor* 1997;12:215-223.
225. Cassuto J, Wallin G, Hogstrom S, Faxen A, Rimback G. Inhibition of postoperative pain by continuous low-dose intravenous infusion of lidocaine. *Anesth Analg* 1985;64:971-974.
226. Schnider TW, Gaeta R, Brose W, Minto ChF, Gregg KM, Shafer SL. Derivation and cross-validation of pharmacokinetic parameters for computer-controlled infusion of lidocaine in pain therapy. *Anesthesiology* 1996;84:1043-1050.
227. Paggioli JJ, Racz GB. Intravenous and oral anesthetics in pain management: reflections on intravenous lidocaine and mexiletine. *Pain Digest* 1995;5:69-72..
228. Kastrup J, Petersen P, Dejgard A, Angeo HR, Hilsted J. Intravenous lidocaine infusion- a new treatment of chronic painful diabetic neuropathy? *Pain* 1987;28:69-75.
229. Rowbotham MC, Reisner-Keller LA, Fields HL. Both intravenous lidocaine and morphine reduce the pain of postherpetic neuralgia. *Neurology* 1991;41:1024-1028.
230. Tenelian DL, Brose WG. Neuropathic pain can be relieved by drugs that are use-dependent sodium channel blockers: lidocaine, carbamazepine, and mexiletine. *Anesthesiology* 1991;74:949-941.
231. Ferrante FM, Paggioli J, Cherukuri S, Arthur GR. The analgesic response to intravenous lidocaine in the treatment of neuropathic pain. *Anesth Analg* 1996;82:91-97.
232. Abram SE, Yaksh TL. Systemic lidocaine blocks nerve injury induced hyperalgesia and nociceptor-driven spinal sensitization in the rat. *Anesthesiology* 1994;80:383-391.
233. Chaplan SR, Bach FW, Shafer SL, Yaksh TL. Prolonged alleviation of tactile allodynia by intravenous lidocaine in neuropathic rats. *Anesthesiology* 1995;83:775-785.
234. McCarthy RJ, Tuman KJ. Local anesthetics. En: Textbook of intravenous anesthesia. Editado por White PF. Williams and Wilkins. Primera edición, 1997. Capítulo 13, pages 259-278.
235. Bach FW, Jensen TS, Kastrup J, Stigsby B, Dejgard. The effect of intravenous lidocaine on nociceptive processing in diabetic neuropathy. *Pain* 1990;40:29-34.
236. Devor M, Wall PD, Catalan N. Systemic lidocaine silences ectopic neuroma and DGR discharge without blocking nerve conduction. *Pain* 1992;48:261-168).
237. Nacarrow C, Rutten AJ, Runcinam WB. Myocardial and cerebral drug concentrations and the mechanisms of death after fatal intravenous doses of lidocaine, bupivacaine, and ropivacaine in the sheep. *Anesth Analg* 1989;69:276-283.
238. Pitkanen M, Feldman HS, Arthur GR. Chronotropic and inotropic effects of ropivacaine, bupivacaine and lidocaine in the spontaneously beating and electrically paced, perfused rabbit heart. *Reg Anesth* 1992;17:183-192.
239. Mets B, Wood M. Drugs in anaesthesia. *Curr Opinion Anaesth* 1998;11:381-382.
240. Watcha MF, White P. Economics of anesthetic practice. *Anesthesiology* 1997;86:1170-1196.
241. Greene NM. Challenges and opportunities; The future in regional anesthesia. *Reg Anesth* 1987;12:113-121.