

REVISIÓN

DOSIS MÁXIMAS DE ANESTÉSICOS LOCALES

DR. FERNANDO R. ALTERMATT

INTRODUCCIÓN

Alguien alguna vez me dijo: «La anestesia es el arte de usar una combinación de venenos en pequeñas dosis, suficientes para ejercer efecto deseado, pero no para matar al paciente». Esto es especialmente aplicable a los anestésicos locales: Su utilidad en la práctica clínica es indiscutible, pero hay un delicado equilibrio entre administrar una dosis suficiente para obtener el efecto deseado (bloqueo de conducción nerviosa), y evitar sus complicaciones (toxicidad sistémica)¹.

DOSIS MÁXIMAS RECOMENDADAS:
FUNDAMENTOS DE SU EXISTENCIA

El tema de la validez de las dosis máximas recomendadas no es nuevo, ha estado en discusión desde hace más de 30 años. Por una parte, las recomendaciones existentes; por otra, voces «disidentes» que alertan sobre la falta de fundamento de estas dosis^{2,3}.

La Tabla 1 muestra un ejemplo de las dosis máximas recomendadas en distintos países. Estas dosis, definidas por las compañías farmacéuticas en su mayoría, son usualmente determinadas a partir de:

- datos obtenidos en estudios en animales,
- investigación clínica en voluntarios,
- datos extrapolados desde pequeñas series clínicas,
- información extraída de casos de toxicidad sistémica en pacientes.

Sin necesidad de mayor análisis, de la información de la tabla surgen muchas dudas: ¿De qué tipo de bloqueo hablamos?, ¿sobre qué fundamento fisiológico o farmacológico se ajustan las dosis al añadir vasoconstrictores?, ¿cuál es la relevancia que estas recomendaciones dan al uso de esteroisómeros puros por sobre mezclas racémicas, considerando sus diferentes umbrales tóxicos?

Por lo tanto, ¿qué podemos sacar en limpio de todo esto?

Antes que nada, que es casi de sentido común el reconocer que cualquier recomendación que no considere factores tales como las diferencias de absorción según los sitios de administración o más importante, las características de los pacientes (edad, peso, talla, patologías asociadas), son de escaso valor al momento de hacer un análisis serio.

Para ir más allá, es necesario entonces preguntarse cuáles son los mecanismos envueltos en reacciones de toxicidad aguda por anestésicos locales (AL).

El bloqueo de la conducción nerviosa por AL usados en anestesia regional implica inevitablemente que una parte de la droga

Profesor Auxiliar, Departamento de Anestesiología, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

TABLA 1. RECOMENDACIONES OFICIALES DE DOSIS MÁXIMAS PERMITIDAS EN FINLANDIA (PHARMACA FENNICA 2004), ALEMANIA (ROTE LISTE 2004), SUECIA (FASS 2004), Y LOS ESTADOS UNIDOS (PHYSICIANS' DESK REFERENCE 2004)

Droga	Países (dosis en mg)			
	Finlandia	Alemania	Suecia	Estados Unidos
Bupivacaína	175	150	150	175
Bupivacaína + epi	175	150	150	225
Levobupivacaína	150	150	150	150
Levobupivacaína + epi	—	—	—	—
Lidocaína	200	200	200	300
Lidocaína + epi	500	500	500	500
Ropivacaína	225 (300*)	—	225	225 (300*)
Ropivacaína + epi	225	—	225	225 (300*)

*Dosis recomendada para bloqueos de plexo braquial. Modificado de (4).

empleada sea absorbida desde el sitio de administración al torrente sanguíneo. El efecto que esta porción de AL transportada por la sangre tenga sobre órganos distantes es fundamental, puesto que los límites de tolerancia de éstos son los que determinan la dosis máxima de la droga a emplear.

Característicamente las reacciones de toxicidad sistémica a AL son reacciones dosis-dependientes, con manifestaciones clínicas progresivas, observables a medida que ascienden sus niveles plasmáticos. A más rápido este ascenso, más rápida la progresión de los síntomas/signos. A mayor ascenso, mayor gravedad del cuadro clínico.

La causa de ese ascenso puede ser:

- Inyección intraarterial de AL (especialmente en bloqueos regionales a nivel del cuello, bloqueos de plexo braquial, bloqueos de ganglio estrellado). Se caracteriza por una aparición súbita de los síntomas/signos, dado que el AL entra directamente a la circulación cerebral en pocos segundos.
- Inyección intravenosa de AL ya sea inadvertida (comúnmente en bloqueos epidurales o de nervio periférico) o advertida (anestesia regional endovenosa).
- Absorción de AL desde el sitio de inyección, como en bloqueos epidurales, de nervio periférico o anestesia tumescente (Ej: en procedimientos de cirugía plástica).

Frente a las dos primeras situaciones descritas (inyecciones intravasculares inad-

vertidas), no hay consideración respecto a dosis que valga, puesto que pueden desencadenarse reacciones de toxicidad con una masa de droga muy por debajo de las dosis en discusión. Las crisis de toxicidad sistémica derivadas de ellas son violentas, con un perfil temporal estrechamente relacionado a la inyección de la droga. El uso de dosis fraccionadas, la inyección gradual y el uso de marcadores de inyección intravascular son las claves para evitarlas.

Es en el caso de la absorción masiva de anestésicos locales que, habitualmente, la aparición de los síntomas puede tardar 20 a 30 minutos. Los niveles plasmáticos resultantes dependerán de la masa total de droga administrada, el sitio de la inyección, y el uso de vasoconstrictores, es en estos casos en los que conceptos como la disposición local de la droga, su distribución sistémica y los mecanismos de eliminación cobran real importancia.

Las concentraciones plasmáticas de los AL alcanzadas tras su inyección en anestesia regional dependen de tres fenómenos fundamentales (Figura 1):

- Absorción: Factores como la velocidad de inyección de la solución, la vascularización del sitio de administración⁵, las características de ese tejido (grasa o músculo, por ejemplo⁶), flujos sanguíneos regionales, propiedades físico-químicas de la droga o la adición de vasoconstrictores⁷ son algunos de

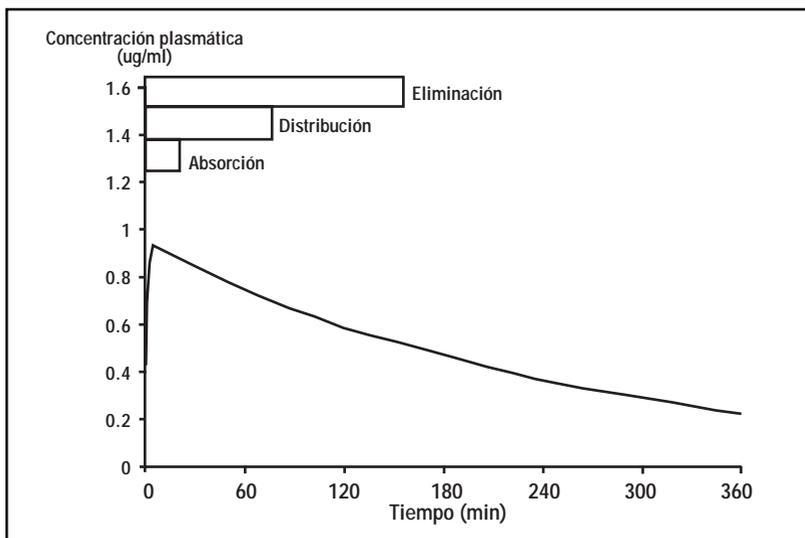


Figura 1. Perfil temporal de los niveles arteriales de anestésico local tipo amino-amida después de un bloqueo de nervio periférico.

los factores que influyen en su velocidad de absorción, y por tanto en el ascenso de la concentración plasmática de los AL.

- **Distribución:** Los niveles plasmáticos caen en el tiempo como resultado de dos fenómenos: por una parte, distribución de la droga desde tejidos de alta perfusión y baja capacidad (Ej: cerebro, corazón) hacia aquellos de baja perfusión y alta capacidad (tejido adiposo); por otra, eliminación de la droga a través de metabolismo y/o excreción. En la distribución de la droga el pulmón tiene un rol fundamental, actuando como «reservorio», secuestrando una porción de la droga y por tanto modulando la concentración arterial inicial de ésta. La captura de droga en el territorio pulmonar depende de factores como la afinidad iónica entre el tejido pulmonar más ácido y la droga de pKa más básico⁸. Este efecto de «primer paso», disminuye la cantidad de droga que entra en contacto con los órganos susceptibles de desencadenar signos de toxicidad (corazón, cerebro)⁹. En el plasma, el pKa de los AL más potentes y lipofílicos hace que éstos se unan a proteínas como la α_1 -glicoproteína (AAG). La concentración de estas proteínas aumenta significativamente en estados de stress postquirúrgico¹⁰, y patologías como el cáncer o la artritis reumatoídea, disminuyendo la frac-

ción libre de los AL en el plasma. Es esta porción de los AL la que es crítica en la génesis de los fenómenos de toxicidad sistémica. Lamentablemente, la capacidad de conjugación de las proteínas plasmáticas es ampliamente superada por el ascenso de los niveles de AL en caso de sobredosis, por lo que su efecto «protector» es limitado.

- **Eliminación:** Dado que los AL son moléculas relativamente liposolubles, una extensa reabsorción a nivel tubular limita la excreción renal de la droga no conjugada a 1-6% de la dosis total administrada¹¹. En el caso de las amino-amidas, este enlace es estable en el plasma y son metabolizadas en el hígado. En el caso de las amino-ésteres, el metabolismo plasmático es considerable, y comienza incluso antes de la fase de distribución. Esto limita su capacidad de desarrollar reacciones de toxicidad sistémica aun usando altas dosis.

De acuerdo, pero finalmente, ¿cómo esto se puede traducir en recomendaciones para un paciente determinado?

Se debería considerar:

- **Edad.** Al nacer, la concentración plasmática de AAG es aproximadamente 50% de la observada en los adultos¹². La consiguiente

mayor proporción de droga libre descrita en prematuros y neonatos¹³, asociada a la inmadurez de sus sistemas de excreción, representaría a un potencial mayor riesgo de toxicidad, aun con dosis menores de AL. Es recomendable entonces disminuir la dosis en aproximadamente 15% cuando se tratan recién nacidos o prematuros¹⁴.

En la vejez, por su parte, se han descrito cambios farmacocinéticos y farmacodinámicos en la disposición de los AL. El deterioro de la perfusión y del funcionamiento de los órganos disminuye el Clearance (CL) de los AL. Cambios degenerativos propios de la edad aumentan la sensibilidad del sistema nervioso a la acción de los AL (atrofia de las vainas de mielina¹⁵, degeneración axonal¹⁶). Dado lo anterior, sería recomendable reducir las dosis de AL usadas en los ancianos.

- Sexo. Diferencias en los volúmenes de distribución o del CL determinan que la vida media de eliminación de la lidocaína sea 50% más larga en mujeres que en hombres¹⁷. En la práctica, sin embargo, esto no se traduce en grandes cambios de dosificación, excepto en los extremos de las curvas de normalidad.
- Peso. No existiría una relación entre peso, superficie corporal o masa magra y la disposición de los anestésicos locales en sujetos con relaciones peso/talla normales¹⁸. Sin embargo, el incremento en los volúmenes de distribución en pacientes obesos puede incrementar la vida media de eliminación de la lidocaína en 50%¹⁹.
- Embarazo. Los cambios hormonales del embarazo aumentan la sensibilidad al bloqueo nervioso producido por los AL²⁰, y a su toxicidad sistémica^{21,22}. En las fases finales de la gestación, el estado hiperdinámico asociado a éste aumenta la absorción de los AL. Por lo tanto, es recomendable reducir las dosis de AL durante el embarazo.
- Disfunción renal. Los trastornos de la función renal disminuyen el CL de la Bupivacaína y Ropivacaína, sin comprometer su vida media de eliminación. Las concentraciones plasmáticas ascienden rápidamente, después de bloqueos de plexo braquial, probablemente asociado a los estados hiperdinámicos ob-

servados en los pacientes urémicos, que incrementan la absorción de los AL²³. Es recomendable entonces reducir las dosis de AL a usar en pacientes con disfunción renal en 10-20%.

- Disfunción hepática. La farmacocinética de la mayoría de los AL se ve afectada por la disfunción hepática, disminuyendo el CL, pero aumentando el volumen de distribución de la droga, por lo que el resultado neto es que la concentración plasmática no se modifica. Sin embargo, la coexistencia de otras patologías como renal o cardíaca hace recomendable el disminuir las dosis en estos pacientes.
- Insuficiencia cardíaca. El deterioro de la perfusión tisular compromete el CL de los AL. La autorregulación de la circulación cerebral determina que en condiciones de bajo débito, existe un flujo preferente hacia este territorio, aumentando la proporción de droga en este órgano, agravando la toxicidad. Este efecto tiene su contraparte en la disminución de la absorción secundaria al bajo débito cardíaco. En casos de disfunción leve o compensada, no habría razón para ajustar las dosis de AL. Es recomendable hacerlo en casos de disfunción severa o descompensación.

Puede que más de alguien a estas alturas empiece a sentirse desamparado, preguntándose ¿cuáles serían entonces las dosis a usar? O mejor aún, ¿cómo definir esas dosis?

Niveles plasmáticos

Si asumimos una relación directa entre los síntomas y signos de toxicidad sistémica y los niveles plasmáticos alcanzados por la droga, podríamos decir que ése es el parámetro a usar.

Pero, ¿estamos hablando de niveles arteriales?, ¿venosos?, ¿hay alguna diferencia?

Lo cierto es que aunque los niveles arteriales serían los que mejor representarían la cantidad de droga que el órgano blanco recibe, y a su vez son más homogéneos (lo que mido en el brazo es muy similar a lo que mediría en la circulación cerebral). Sin embargo, en la práctica no es tan así, y los valores arteriales asociados a convulsiones, por ejemplo, son altamente dependientes

de la velocidad de administración (a más rápido, menos niveles arteriales son requeridos), y muestran una significativa histéresis (el nivel arterial asociado al inicio de la convulsión es considerablemente más alto que el correspondiente al cese de las convulsiones), principalmente por la metodología usada en los modelos animales de donde provienen los datos.

Los niveles venosos, en cambio, pese a tener mayor variación regional (lo que mido en el brazo no es necesariamente lo que mido en el órgano blanco), muestran mayor independencia respecto a la velocidad de infusión, y menor histéresis. Por lo tanto, los niveles venosos serían los de mayor relevancia clínica al momento de definir una «concentración tóxica»²⁴.

Dicho esto, la Tabla 2 (que en ningún caso pretende derivar en recomendaciones), resume a modo de ejemplo los niveles venosos alcanzados tras diferentes tipos de bloqueos de plexos y nervios periféricos, con distintas drogas, por la masa de droga usada comúnmente, ya sea en técnicas únicas o combinadas, como inyección única.

Como referencia, y en su sentido más general, el umbral tóxico descrito para las drogas señaladas sería:

Lidocaína y Mepivacaína	5-7 µg/ml
Bupivacaína	2,5 µg/ml
Levobupivacaína	2-4 µg/ml
Ropivacaína	2-4 µg/ml

La relación existente entre estos valores y el cuadro clínico de toxicidad sistémica es altamente dependiente de factores como el sitio de muestreo, velocidad del ascenso, características del paciente (edad, patologías asociadas, etc.)²⁵. Un detallado análisis de estos elementos está más allá de los objetivos de este artículo.

En resumen...

Más que pensar las dosis de anestésicos locales en términos absolutos, las dosis deben considerar factores como las características del paciente, el tipo de bloqueo, y la droga empleada.

No se debe olvidar que pueden producirse cuadros de toxicidad sistémica aún con dosis bajas de anestésicos locales, tras su inyección intravascular inadvertida. El uso de dosis de prueba, dosis fraccionadas, y la inyección lenta, son maniobras irremplazables en la prevención de cuadros de toxicidad sistémica.

TABLA 2. NIVELES PLASMÁTICOS VENOSOS ALCANZADOS TRAS LA ADMINISTRACIÓN DE DISTINTAS SOLUCIONES DE ANESTÉSICOS LOCALES

Bloqueo	Droga (s)	Dosis (mg)	Concentración venosa (µg/ml)	Referencia
Interescalénico	Lidocaína	400	5,6	(26)
	Bupivacaína	200	1,95	(27)
	Ropivacaína	200	1,38	(27)
Axilar	Bupivacaína	225	1,5	(28)
	Levobupivacaína	250	1,6	(29)
	Ropivacaína	300	2,3	(30)
Paravertebral torácico	Levobupivacaína	50	0,51	(31)
	Ropivacaína	≈100	≈1,7	(7)
	Ropivacaína + epi	≈100	≈1,2	(7)
Plexo lumbar	Bupivacaína	100	1,93	(32)
	Bupivacaína + epi	100	1,04	(32)
	Ropivacaína + epi	175	0,9	(33)
Femoral	Ropivacaína + epi	150	0,68	(34)
Plexo lumbar + ciático	Bupivacaína+ epi	300	1,3	(35)
	Lidocaína + epi	680	3,7	(36)
	Ropivacaína+ epi	300	1,6	(33)
Femoral + ciático	Bupivacaína	200	0,9	(37)
	Bupivacaína + epi	400	1,6	(38)
	Mepivacaína	800	4,3	(39)

Epi= epinefrina en la solución.

REFERENCIAS

- Albright GA. Cardiac arrest following regional anesthesia with etidocaine or bupivacaine. *Anesthesiology* 1979; 51: 285-7.
- Moore DC, Bridenbaugh LD, Thompson GE et al. Factors determining dosages of amide-type local anesthetic drugs. *Anesthesiology* 1977; 47: 263-8.
- Scott DB. «Maximum recommended doses» of local anaesthetic drugs. *Br J Anaesth* 1989; 63: 373-4.
- Rosenberg PH, Veering BT, Urmey WF. Maximum recommended doses of local anesthetics: a multifactorial concept. *Reg Anesth Pain Med* 2004; 29: 564-75; discussion 24.
- Safran D, Kuhlman G, Orhant EE et al. Continuous intercostal blockade with lidocaine after thoracic surgery. Clinical and pharmacokinetic study. *Anesth Analg* 1990; 70: 345-9.
- Clement R, Malinovsky JM, Le Corre P et al. Cerebrospinal fluid bioavailability and pharmacokinetics of bupivacaine and lidocaine after intrathecal and epidural administrations in rabbits using microdialysis. *J Pharmacol Exp Ther* 1999; 289: 1015-21.
- Karmakar MK, Ho AM, Law BK et al. Arterial and Venous Pharmacokinetics of Ropivacaine with and without Epinephrine after Thoracic Paravertebral Block. *Anesthesiology* 2005; 103: 704-11.
- Palazzo MG, Kalso EA, Argiras E et al. First pass lung uptake of bupivacaine: effect of acidosis in an intact rabbit lung model. *Br J Anaesth* 1991; 67: 759-63.
- Tucker GT, Boas RA. Pharmacokinetic aspects of intravenous regional anesthesia. *Anesthesiology* 1971; 34: 538-49.
- Burm AG, Stienstra R, Brouwer RP et al. Epidural infusion of ropivacaine for postoperative analgesia after major orthopedic surgery: pharmacokinetic evaluation. *Anesthesiology* 2000; 93: 395-403.
- Tucker GT, Mather LE. Clinical pharmacokinetics of local anaesthetics. *Clin Pharmacokinet* 1979; 4: 241-78.
- McNamara PJ, Alcorn J. Protein binding predictions in infants. *AAPS PharmSci* 2002; 4: E4.
- Tucker GT, Boyes RN, Bridenbaugh PO, Moore DC. Binding of anilide-type local anesthetics in human plasma. II. Implications in vivo, with special reference to transplacental distribution. *Anesthesiology* 1970; 33: 304-14.
- Meunier JF, Goujard E, Dubousset AM et al. Pharmacokinetics of bupivacaine after continuous epidural infusion in infants with and without biliary atresia. *Anesthesiology* 2001; 95: 87-95.
- Igarashi T, Hirabayashi Y, Shimizu R et al. The lumbar extradural structure changes with increasing age. *Br J Anaesth* 1997; 78: 149-52.
- Kurokawa K, Mimori Y, Tanaka E et al. Age-related change in peripheral nerve conduction: compound muscle action potential duration and dispersion. *Gerontology* 1999; 45: 168-73.
- Wing LM, Miners JO, Birkett DJ et al. Lidocaine disposition—sex differences and effects of cimetidine. *Clin Pharmacol Ther* 1984; 35: 695-701.
- Tucker GT. Properties, absorption, and disposition of local anesthetic agents. 3rd ed.: Lippincott-Raven, Philadelphia, 1998.
- Abernethy DR, Greenblatt DJ. Lidocaine disposition in obesity. *Am J Cardiol* 1984; 53: 1183-6.
- Butterworth JFt, Walker FO, Lysak SZ. Pregnancy increases median nerve susceptibility to lidocaine. *Anesthesiology* 1990; 72: 962-5.
- Moller RA, Covino BG. Effect of progesterone on the cardiac electrophysiologic alterations produced by ropivacaine and bupivacaine. *Anesthesiology* 1992; 77: 735-41.
- Moller RA, Datta S, Fox J et al. Effects of progesterone on the cardiac electrophysiologic action of bupivacaine and lidocaine. *Anesthesiology* 1992; 76: 604-8.
- Pere P, Salonen M, Jokinen M et al. Pharmacokinetics of ropivacaine in uremic and nonuremic patients after axillary brachial plexus block. *Anesth Analg* 2003; 96: 563-9, table of contents.
- Mather LE, Copeland SE, Ladd LA. Acute toxicity of local anesthetics: underlying pharmacokinetic and pharmacodynamic concepts. *Reg Anesth Pain Med* 2005; 30: 553-66.
- De Jong RH. Local Anesthetics. 1st ed.: Mosby-Year Book, 1994.
- McEllistrem RF, Schell J, O'Malley K et al. Interscalene brachial plexus blockade with lidocaine in chronic renal failure—a pharmacokinetic study. *Can J Anaesth* 1989; 36: 59-63.
- Borgeat A, Ekatodramis G, Blumenthal S. Interscalene brachial plexus anesthesia with ropivacaine 5 mg/mL and bupivacaine 5 mg/mL: effects on electrocardiogram. *Reg Anesth Pain Med* 2004; 29: 557-63.
- Vainionpaa VA, Haavisto ET, Huhua TM et al. A clinical and pharmacokinetic comparison of ropivacaine and bupivacaine in axillary plexus block. *Anesth Analg* 1995; 81: 534-8.
- Wank W, Buttner J, Maier KR et al. Pharmacokinetics and efficacy of 40 ml ropivacaine 7.5 mg/ml (300 mg), for axillary brachial plexus block—an open pilot study. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 2002; 27: 53-9.
- Crews JC, Weller RS, Moss J, James RL. Levobupivacaine for axillary brachial plexus block: a pharmacokinetic and clinical comparison in patients with normal renal function or renal disease. *Anesth Analg* 2002; 95: 219-23, table of contents.
- Burlacu CL, Frizelle HP, Moriarty DC, Buggy DJ. Pharmacokinetics of levobupivacaine, fentanyl, and clonidine after administration in thoracic paravertebral analgesia. *Reg Anesth Pain Med* 2007; 32: 136-45.
- Odoom JA, Zuurmond WW, Sih IL et al. Plasma bupivacaine concentrations following psoas compartment block. *Anaesthesia* 1986; 41: 155-8.
- Vanterpool S, Steele SM, Nielsen KC et al. Combined lumbar-plexus and sciatic-nerve blocks: an analysis of plasma ropivacaine concentrations. *Reg Anesth Pain Med* 2006; 31: 417-21.
- Kaloul I, Guay J, Cote C et al. Ropivacaine plasma concentrations are similar during continuous lumbar plexus blockade using the anterior three-in-one and the posterior psoas compartment techniques. *Can J Anaesth* 2004; 51: 52-6.
- Eljebari H. Comparison of arterial and venous pharmacokinetics of bupivacaine after combined sciatic and lumbar plexus blocks. *Reg Anesth Pain Med* 2005.
- Farny J, Girard M, Drolet P. Posterior approach to the lumbar plexus combined with a sciatic nerve block using lidocaine. *Can J Anaesth* 1994; 41: 486-91.
- Misra U, Pridie AK, McClymont C, Bower S. Plasma concentrations of bupivacaine following combined sciatic and femoral 3 in 1 nerve blocks in open knee surgery. *Br J Anaesth* 1991; 66: 310-3.
- Moore DC, Mather LE, Bridenbaugh LD et al. Arterial and venous plasma levels of bupivacaine following peripheral nerve blocks. *Anesth Analg* 1976; 55: 763-8.
- Agostoni M, Fanelli G, Nobili F et al. [Plasma levels of mepivacaine in the double block of the sciatic and the femoral nerve]. *Minerva Anestesiol* 1992; 58: 281-4.