

# Infusiones de Anestésicos Locales para el Tratamiento del Dolor Crónico

**Autor:**

Dr. Manuel Murillo Ortiz

Médico Asociado a la Clínica del dolor del Hospital General de México.

Médico Anestesiólogo Adscrito al Hospital Materno Infantil Cuajimalpa, SSA. Miembro del Comité Científico AMAL 2002.

*Los anestésicos locales intravenosos pueden ser útiles en los pacientes con dolor crónico.*

**E**stá comprobado que un anestésico local administrado intravenosamente proporciona niveles importantes de analgesia sistémica. Los anestésicos locales intravenosos pueden ser útiles en los pacientes con dolor crónico en quienes otras modalidades terapéuticas han sido ineficaces. Aunque existe una gran gama de anestésicos locales, desde la cloroprocaína hasta la lidocaína, es esta última la que se prefiere para brindar analgesia intravenosa sistémica.

Se ha demostrado que los anestésicos locales poseen efectos intensos sobre el Sistema Nervioso Central (SNC); en el hombre se han observado efectos sedantes y analgésicos centrales. Diversas teorías explican la farmacodinamia del anestésico local. En 1938, Leriche propuso que la lesión tisular causaba vasoconstricción refleja, produciéndose anoxia, disfunción capilar y aumento de la permeabilidad. Este proceso, según Leriche, acumularía metabolitos nociceptivos, y como consecuencia se irritarían las terminaciones nerviosas periféricas.

Entonces, Leriche supuso que el anestésico local (procaína) actuaría directamente sobre los endotelios arteriolar, metaarteriolar y capilar, provocando vasodilatación generalizada y anestesia en las terminaciones nerviosas irritadas. Una vez presente la vasodilatación, como consecuencia surgía la hiperpermeabilidad capilar, lo que conducía a la trasudación del anestésico local hacia los tejidos con la consiguiente anestesia de las terminaciones e interrupción del arco reflejo doloroso.

Esa teoría de Leriche referente al trasudado de anestésico local, fue comprobada en 1946 por Allen, Grossman y Lyons cuando encon-

## Bibliografía

1. Dundee JW, Gordon M. Anestesia regional intravenosa. En Dundee JW, Gordon M. Anestesia intravenosa. Barcelona, España. Salvat Editores, 1979. Pp. 339-346.
2. Chaplan SR, Bach FW, Shafer SL. Prolonged alleviation of tactile allodynia by intravenous lidocaine in neuropathic rats. *Anesthesiology* 1995;83:775-85.
3. Kim SH, Chung JM. An experimental model for peripheral neuropathy produced by segmental spinal nerve ligation in the rat. *Pain*, 1992;50:355-63.
4. Andesol LS, Black RG, Abraham J, et al. Deafferentation neuronal hyperactivity—a possible etiology of paresthesias following retro-gasserian rhizotomy. *Neurosurg*, 1971;35:444.
5. Boas RA, Covino BG, Shahnarian A. Analgesic responses to lidocaine. *Br J Anaesth*, 1982;54:501.
6. Devor M, Wall PD, Catalan N. Systemic lidocaine silences ectopic neuroma and DRG discharge without blocking nerve conduction. *Pain*, 1992;48:261-68.
7. De Jong R.H, Nace R.A. Nerve impulse conduction during intravenous lidocaine injection. *Anesthesiology* 1968; 29, Vol.1, Jan-Feb:22-28.
8. Ochoa J, Örebjök E, Marchettini P, et al. Mechanisms of neuropathic pain. *Advances in pain* 1985;9:431-50.
9. Marchettini P, Lacerenza M, Marangoni C, et al. Lidocaine test in neuralgia. *Pain* 1992; 48:377-82.
10. Tanelian DL, Brose VG. Neuropathic pain can be relieved by drugs that are use-dependent sodium channel blockers: Lidocaine, Carbamazepine, and Mexiletine. *Anesthesiology* 1991;74:949-51.
11. Tanelian DL, Madver M.B. Analgesic concentrations of lidocaine suppress tonic A delta and C fiber discharges produced by acute injury. *Anesthesiology* 1991;74:934-36.



traron seis a ocho veces más procaína en el área lesionada del paciente quemado que en el tejido normal.

Un antecedente de importancia para el manejo de dolor es el reporte realizado por Gordon, en 1943, quien utilizó las infusiones con procaína para aliviar el prurito asociado a ictericia y como ayuda en el manejo del dolor durante la curación de los pacientes quemados, mediante la perfusión lenta de una solución de procaína al 0.2 por ciento. El periodo de goteo variaba desde una hora hasta hora y media. La analgesia se prolongaba desde dos hasta 12 horas.<sup>1</sup>

Posteriormente, con base en el trabajo de Gordon, Bigelow y Harrison propusieron que la analgesia se debía tanto a la acción anestésica local en el tejido inflamado y traumatizado como a su acción central en el sistema nervioso, con lo que se bloqueaba parcialmente el sistema nervioso simpático y se neutralizaba la vasoconstricción anormal producida por el dolor.

Al aparecer, la lidocaína se usó para saber si el dolor era sensible al bloqueo del canal de sodio ( $\text{Na}^{++}$ ). Si reaccionaba positivamente, se aplicaban otros bloqueadores de estos canales. Para este fin se ha empleado la mexiletina, que al igual que la lidocaína es un bloqueador de canales de sodio y cuyo mecanismo de acción consiste en reducir la actividad espontánea de las estructuras que muestran descargas anormales.

Los pacientes diabéticos con neuropatía han mostrado beneficios como disminución del dolor por varios días después de la administración; esta mejoría se ha continuado con la aplicación de congéneres de la lidocaína como la mexiletina en forma oral en el alivio del dolor por neuropatía diabética y daño nervioso periférico, o bien la tocinida en la neuralgia del trigémino.<sup>2,3</sup> La lidocaína

sistémica es eficaz en el tratamiento del dolor neuropático, cuyo mecanismo de acción es semejante al de los anticonvulsivos, mediante el bloqueo de la actividad neural espontánea a concentraciones que no alteran la conducción axonal.

La habilidad de la lidocaína observada inicialmente para suprimir focos irritables (Covino y Vasallo, 1976) ha sido empleada en el tratamiento del dolor asociado con desaferentación. Por esta razón, se ha considerado la utilidad de la lidocaína como agente analgésico en pacientes con desórdenes de este tipo.<sup>4,5</sup> La lidocaína puede ayudar en el tratamiento del dolor neuropático, ya que, a través de un modelo con ratas, se ha probado que la infusión de este fármaco reduce la alodinia y que ello depende de la dosis administrada.<sup>2</sup>

Las descargas neurales ectópicas son sensibles a los anestésicos locales aplicados a la circulación, puesto que estas drogas bloquean la conducción del impulso, o bien previenen el inicio de la descarga anormal. Estas descargas son inhibidas por dosis sustancialmente más bajas que las requeridas normalmente para un bloqueo, ante las cuales resulta aún más sensible el ganglio de la raíz dorsal que incluso el mismo sitio en donde se encuentre el daño.<sup>6</sup>

La lidocaína sistémica suprime las descargas generadas en los focos ectópicos (completa o parcialmente) de los nervios periféricos, en el ganglio de la raíz dorsal y en la raíz dorsal. Este fenómeno se ha observado en las fibras mielinizadas, que también participan en el dolor disestésico y en las fibras C no mielinizadas que es ya conocido que intervienen en las descargas ectópicas que ocurren en nervios lesionados. Está bien documentado que ellas responden mucho mejor a la lidocaína sistémica en comparación con las fibras A. Entre las fibras A delta y C, estas

últimas son más inhibidas que las fibras delta, ya que la depresión en amplitud y velocidad de conducción es mayor.<sup>6,7</sup>

Esto indica que la lidocaína reduce la conducción de manera selectiva en axones mielinizados de pequeño diámetro. En el hombre, los estímulos dolorosos son conducidos por pequeñas fibras mielinizadas (delta) y no mielinizadas (C). Si Los anestésicos locales intravenosos bloquean las fibras C, y en adición las fibras delta, interrumpen la transmisión de los impulsos dolorosos para producir analgesia.<sup>7</sup>

Algunas veces los pacientes afectados por lesiones nerviosas periféricas o lesiones de las raíces, reportan dolor espontáneo, junto con hiperalgesia a estímulos mecánicos y térmicos, aunque también puede existir pérdida de la sensibilidad (Ochoa, 1985). Es posible que dicha asociación de síntomas positivos y negativos sea, en ciertos casos, referida a estructuras profundas o a territorios cutáneos que pueden no corresponder a la distribución anatómica clásica de las raíces, los plexos o los nervios.<sup>8,9</sup>

El dolor generado por lesiones nerviosas es difícil de tratar y con frecuencia se resiste al manejo con analgésicos convencionales. Los síndromes dolorosos atribuidos a daño nervioso periférico incluyen: neuralgia postraumática, neuromas postraumáticos, neuropatía periférica diabética, neuralgia postherpética, dolor en miembro fantasma, neuropatía isquémica, neuropatía postradiación, neuropatía nutricional y neuropatía alcohólica.<sup>10</sup>

Generalmente el dolor es experimentado en las extremidades y referido como dolor tipo ardoroso, quemante, lancinante (como descargas), paroxístico tipo choque eléctrico y como un dolor que se irradia a través de la extremidad; en algunos casos la hiperpatía y

la hiperestesia son los datos predominantes.<sup>10</sup> La lidocaína, empleada ya en casos de neuralgia, se debe administrar a dosis que no produzcan sedación ni efectos colaterales importantes. Cuando es manejada con conocimiento del fármaco y dentro de la dosis recomendada, causa un estado de alivio del dolor de rápido inicio.<sup>9</sup>

En los estados crónicos de dolor las concentraciones plasmáticas efectivas para su manejo oscilan entre 2 a 7 m/ml con un promedio de 5.7 m/ml. Dicha concentración plasmática inhibe las descargas anómalas en las fibras, pero no afecta la conducción axonal normal.<sup>11</sup>

Se ha comprobado que después del daño a un nervio periférico, en los axones periféricos se induce la formación de neuromas, que a su vez son el origen de actividad ectópica espontánea de bajo voltaje, y lo mismo sucede en las células del ganglio de la raíz dorsal. La base de esta actividad eléctrica espontánea en las fibras A delta y C es desconocida, pero hay teorías que proponen la existencia de anomalías en la distribución de los canales de sodio axonales, en asociación con desmielinización posterior al daño de un nervio periférico. Además, la aparición de un inusual tipo de mecanorreceptores cutáneos, que aunque no poseen actividad espontánea sí muestran descargas anormales, prolongadas, débiles e irregulares a ligeros estímulos mecánicos.<sup>10</sup> Así, la actividad continua de las fibras aferentes se une a estados de comportamiento donde un modesto estímulo puede provocar una respuesta pronunciada.<sup>2</sup>

En una serie de pacientes con neuropatía diabética se ha sugerido un sitio de acción espinal o supraespinal de la lidocaína administrada intravenosamente en estados dolorosos. La lidocaína se distribuye adecuadamente en las estructuras del sistema nervioso central

después de la administración sistémica. Los efectos de una dosis sistémica parecen ser más potentes en el SNC que en las estructuras del sistema nervioso periférico. Aunque las terminaciones periféricas responden a la lidocaína, éstas parecen responder claramente a concentraciones relativamente altas en comparación con las estructuras del SNC. Esto se basa en estudios que señalan niveles plasmáticos de 5.7 m/ml para inhibir la actividad periférica en fibras A delta y C, niveles que se alcanzan aproximadamente con dosis de 6 mg/kg, mientras que para suprimir las descargas en el ganglio dorsal la dosis es más baja a razón de 1 mg/kg. Con esta dosis se obtiene un nivel plasmático aproximado de 2 a 3 m/ml.

Por otra parte, se ha reportado que la supresión neuronal en la lámina V de Rexed en los receptores de alto umbral, mecanorreceptores y receptores térmicos requieren de una concentración plasmática de aproximadamente 3 a 10 m/ml y una dosis intravenosa de 1 a 5 mg/kg, con lo cual se suprimen las fibras C polisinápticas.<sup>2,11</sup>

La lidocaína intravenosa a dosis de 3 a 4 mg/kg elimina la actividad evocada en neuronas de amplio rango dinámico en el daño crónico periférico, hecho importante en el manejo doloroso de este tipo de lesiones, ya que en dichos procesos dolorosos las neuronas de amplio rango dinámico se sensibilizan y son las responsables del dolor espontáneo.<sup>9</sup>

El fortalecimiento de las aferencias sinápticas a las neuronas de amplio rango dinámico es uno de los mecanismos responsables de dos de los datos clínicos que se presentan con frecuencia en este tipo de lesiones (alodinia e hiperalgesia), mientras que la acción de la lidocaína sobre las neuronas de amplio rango dinámico puede ser interpretada como una inhibición del fortalecimiento sináptico. Ello indica claramente que la droga actúa y tiene efecto a nivel del SNC.<sup>9,11</sup>

La biotransformación del fármaco es un pre-requisito para los beneficios que éste brinda. Varios metabolitos con actividad anestésica/antiarrítmica y vidas medias más prolongadas o iguales que el propio fármaco, son producidos en el hígado, entre los que se incluyen: monoethylglycynexylidida y glycynexylidida. Se ha demostrado que en el asta dorsal son los metabolitos quienes ejercen el efecto farmacológico, por lo que la administración sistémica es esencial.<sup>2</sup>

Se ha encontrado disminución o abolición de la sintomatología clínica producto de lesiones nerviosas (alodinia, hiperalgesia térmica) varias veces la vida media, reportándose mejoría hasta por 24 horas después de la administración intravenosa de lidocaína, mientras que otros autores refieren alivio hasta por 21 días, lo que habla de los efectos persistentes que se pueden obtener con el uso de lidocaína intravenosa. El efecto prolongado incluso por varias semanas sólo indica la permanencia de la droga en algún sitio activo tisular o tejido de manera activa.<sup>2</sup>

Una propuesta sugiere suministrar lidocaína endovenosa de tres formas; una de ellas consiste en administrar un bolo (dosis única) como lo señaló Leriche. La segunda incluye un bolo inicial para posteriormente continuar la administración en infusión, o bien sólo esta última.<sup>5</sup>

Cuando se opta por el primer esquema, el bolo inicial se puede calcular entre 2 a 3 mg/kg IV y se administra en un periodo de aproximadamente 3 a 5 minutos, ya sea por medio de una bomba de infusión o con la ayuda de un metrizet (Leriche aplicaba procaína al 1 por ciento de 5 cc a 10 cc en bolo sólo con la ayuda de una jeringa). Los valores plasmáticos promedio que se alcanzan con el bolo oscilan entre  $5.62 \pm 1.39$  m/ml. En la segunda forma de administración, el bolo es seguido por lidocaína en infusión a dosis de 1 a 4 mg/kg por un periodo de una hora, con

lo cual los valores plasmáticos promedio descienden a 1.5 a 2 m/ml.<sup>5</sup>

Existe controversia en cuanto a la utilización de estos esquemas, ya que con la administración del bolo se está muy próximo a niveles tóxicos. Para el tratamiento del dolor (principalmente neuropático) es factible llevarlo a cabo con dosis y concentraciones mínimas, debido a que las estructuras nerviosas centrales y periféricas responden favorablemente a estos niveles, mismos que se pueden obtener con el tercer esquema, en donde sólo se propone la infusión cuya dosis oscila entre 1 a 4 mg/kg y 5 mg/kg. Con ello se alcanzan niveles plasmáticos de 1.5 a 2.0 m/ml, los cuales producen una buena respuesta.<sup>2,5,10</sup>

En cuanto al rango de infusión, siempre es preferible iniciar con dosis bajas para valorar respuesta y efectos tóxicos, por lo que se sugiere siempre comenzar con infusiones entre 1 a 1.5 mg/kg/hr, o bien 4 mg/minuto durante una hora en el adulto. Otro esquema hace referencia a que en un paciente con peso promedio de 60 kg a 70 kg, se debe infundir 60 a 70 mg/hr.<sup>10</sup>

Aunque en México la lidocaína es el anestésico local más utilizado, la procaína es el agente ideal para su administración IV debido a su potencia y baja toxicidad. Sin embargo, su mayor desventaja es su corta acción. Bonica ha recomendado la tetracaína IV como particularmente favorable (cuando hay dolor, prurito y otras situaciones en las que puede interrumpirse un patrón reflejo) debido a su potencia y acción prolongada, pues el alivio del dolor dura de 2 a 3 veces más en comparación con la procaína. Por ello, recomendó su uso en caso de dolor originado por espasmo muscular, pero, a causa de su alta toxicidad, la dosis recomendada es de 3 mg/kg en concentración de 0.025 por ciento, administrada a lo largo de tres horas.↻

## El Manejo del Dolor a lo Largo de la Historia

FECHA	TRATAMIENTO
2600 + AC	Acupuntura y masajes Opioides y otras hierbas Curanderos, ceremonias religiosas Exorcismos, sacrificios
XVIII	Mesmerismo, electroterapia
XIX	Hipnosis, terapia física, hidroterapia, termoterapia, mecanoterapia electroterapia. Ácido acetilsalicílico Óxido nitroso, éter dietílico Anestesia local (cocaína) Opioides (morfina, codeína, papaverina).
XX	Cordotomía, lobotomía, neurotomía Estimulación talámica, estimulación eléctrica transcutánea. Anestésicos modernos AINE's, esteroides

*Tabla modificada de Vandam L. Historia de la práctica anestésica. En Miller R (ed). Anestesia. 4 edición, Harcourt Brace, New York, 1996:9-19.*

La cloroprocaina IV tiene ventajas sobre la lidocaína debido a su rápida hidrólisis por la colinesterasa plasmática. La cloroprocaina es dos veces más potente, se hidroliza cuatro veces más rápido que la procaina y puede emplearse en pacientes de bajo riesgo a causa de su mínima toxicidad y elevada potencia. Se ha usado a dosis de 60 ml de cloroprocaina al 3 por ciento IV dosis única. Mc Donal la ha considerado ideal para tratar dolor crónico refractario en problemas musculoesqueléticos.

Se ha informado de la eficacia de la lidocaína intravenosa sola o en combinación con antieméticos, como el droperidol o la prometazina, para aliviar ataques agudos de migraña en una dosis de 100 mg de lidocaína

combinada con 25 mg de prometazina o 2.5 mg de droperidol IV durante cinco minutos, cuidando que no se presente hipotensión. Esta técnica se puede combinar con la administración de oxígeno.

Por otra parte, los anestésicos locales en infusión pueden controlar el dolor, tanto por la vía endovenosa como por la epidural en infusión continua. Inicialmente el manejo de esta vía servía para tratar el dolor postoperatorio, pero más recientemente se le ha encontrado utilidad en el control de la sintomatología dolorosa crónica en pacientes que cursan con estados dolorosos de difícil manejo; tal es el caso de enfermos con cáncer metastásico, carcinomatosis y situaciones en donde el dolor mixto predomina y es más difícil la tarea de mitigar la sintomatología.

Estas infusiones incluyen anestésicos locales solos, o bien combinados con narcóticos, lo que favorece el manejo. La infusión continua peridural se aplica con la finalidad de brindar analgesia preventiva en cirugía pélvica y de extremidades inferiores, el inconveniente de estas infusiones es que cuando se emplea lidocaína se puede producir taquifilaxia, fenómeno que no representa un problema al utilizar bupivacaína. La concentración usada también influye en el grado de analgesia y la incidencia de efectos colaterales, ya que una infusión constante puede causar hipotensión.

La infusión se maneja en promedio a dosis de 1 mg a 2 mg/kg/ día de lidocaína. De esta forma, se puede decir que los anestésicos locales intravenosos modifican la sensación dolorosa en pacientes con dolor de origen neurogénico. Tales modificaciones consisten en la reducción del dolor espontáneo y la desaparición del dolor evocado, y son rápidamente inducidas después de la aplicación de la droga. Así mismo, los efectos son duraderos y se obtienen con dosis bajas.<sup>9</sup> **DOLOR**