

2.2. EL ESPACIO EPIDURAL

La médula espinal está cubierta de membranas de tejido conectivo que son la continuación de las meninges que cubren el encéfalo (Figura 4).

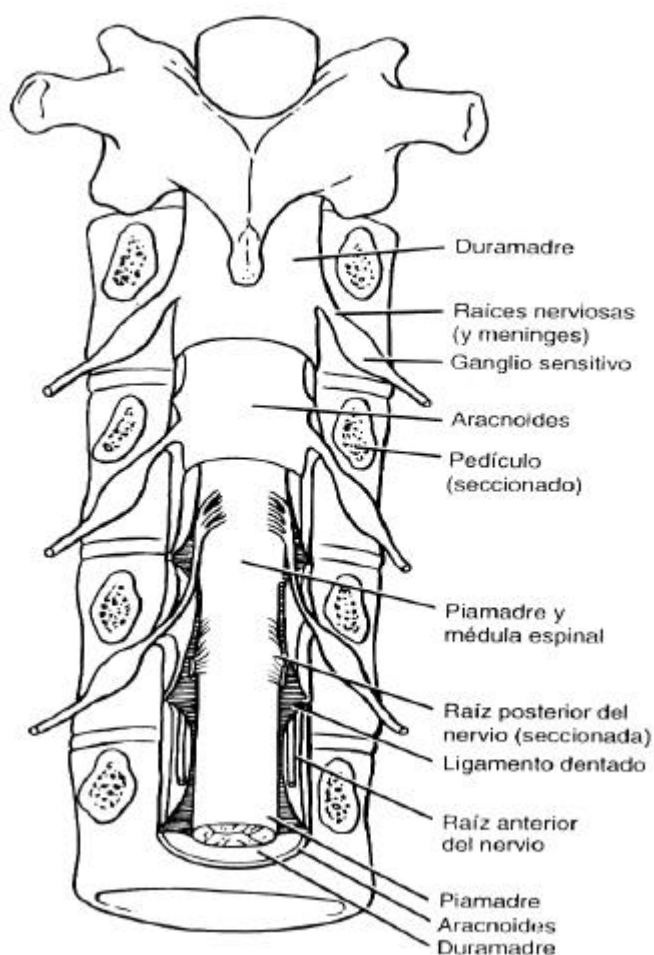


FIGURA 4. Cubiertas meningeas (Según, Edward Morgan. Anestesiología. Clínica1ª ed 1995. Ciudad de México, p239).

2.2.1. Límites

El límite ventral lo conforman, los pedículos de las vértebras y el periostio que los rodea, así como el agujero de conjunción; en esta área el límite ventral lo conforma la duramadre (Figura 5).

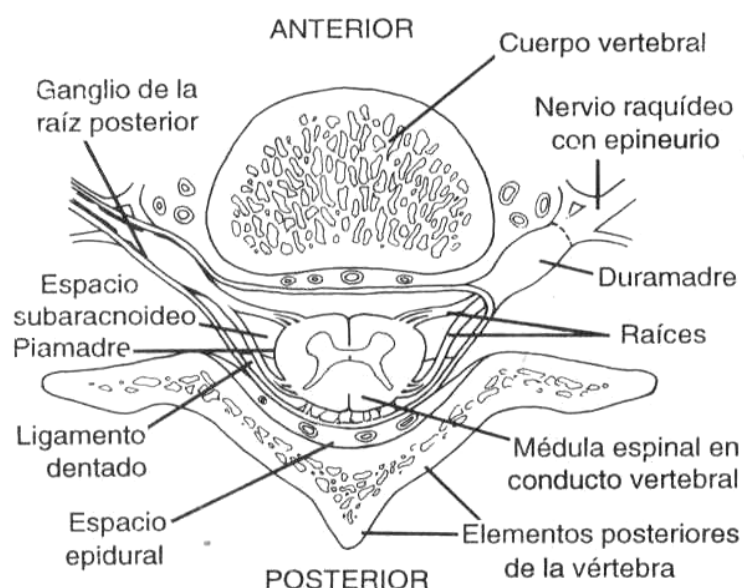


FIGURA 5. Límites del espacio epidural (Reproducido de deGroot J, Chusid JG *Correlative Neuroanatomy*, 20th ed. Appleton & Lange, 1988).

El límite dorsal del espacio epidural está dado por láminas y las apófisis articulares con los ligamentos que las unen. A los lados, se encuentran los pedículos de cada cuerpo vertebral y los ligamentos que cubren a los agujeros de conjunción. El extremo superior del espacio epidural es el agujero occipital, y la porción más inferior corresponde al hiato sacro.

Debido a la presencia de estos plexos, los fármacos liposolubles administrados en el espacio epidural, atraviesan con facilidad la pared venosa, alcanzando con rapidez la circulación general. De este modo el fármaco podría ejercer un mayor efecto a nivel sistémico que espinal (Bernards, 1999). Las venas epidurales carecen de válvulas y se comunican hacia arriba con los senos venosos intracraneales, hacia abajo con el plexo sacro y ventralmente con las venas cava torácica y abdominal y con el sistema ácigos. Cuando la presión del espacio epidural aumenta, por ejemplo en presencia de tos o convulsiones, la inyección de una solución anestésica puede alcanzar un nivel metamérico

superior y de esta manera, una mayor extensión del bloqueo. La irrigación del espacio epidural está a cargo del flujo colateral de la arteria espinal anterior.

La grasa epidural posee una rica vascularización, con abundantes capilares; desde el punto de vista farmacológico constituye un lugar de depósito, donde pueden acumularse los AL u otros fármacos inyectados por vía epidural. Los fármacos de elevada liposolubilidad y que se fijan a las lipoproteínas tienden a penetrar en la fase grasa, permaneciendo allí por distintos períodos de tiempo.

2.2.2. Contenido

El espacio epidural está ocupado principalmente por tejido graso areolar, además se encuentran numerosos vasos sanguíneos y linfáticos de pequeño calibre. El denominado plexo venoso epidural está situado en los aspectos ventrales y laterales del espacio, siendo muy fino en la línea media. Desde de la médula (tejido nervioso) hacia el exterior, encontramos las siguientes membranas: la pia madre, la aracnoides y la duramadre; la dos últimas se encuentran adheridas. El espacio epidural (por encima de la dura), está comprendido entre la duramadre y el canal vertebral.

2.3. EL ESPACIO SUBARACNOIDEO

Es el espacio comprendido entre la aracnoides y la piamadre. Contiene el líquido cefalorraquídeo y encierra a las raíces raquídeas cubiertas por la piamadre, el ligamento dentado y los vasos medulares. Este espacio está cerrado lateralmente a nivel de los agujeros de conjunción, merced a la fusión piamadre-aracnoides. Por debajo de L₂ , el espacio subaracnoideo en las personas adultas contiene la cola de caballo. Es precisamente a nivel de este fondo de saco donde se practica la anestesia subaracnoidea sin riesgo de lesionar la médula espinal.

2.4. LÍQUIDO CEFALORRAQUIDEO

El líquido cefalorraquídeo (LCR) protege al cerebro y la médula espinal. Posee funciones de nutrición y transporte, a la vez que elimina sustancias de desecho que provienen del tejido nervioso. En individuos sanos, el LCR se forma en los plexos coroideos a una velocidad de aproximadamente de 0,35 ml/minuto y se reabsorbe en las vellosidades aracnoideas. Probablemente dos tercios o más de LCR se produce a nivel de los plexos coroideos del cuarto ventrículo y de los ventrículos laterales. También se produce (en menor proporción), en todas las superficies endimarias de los ventrículos y las membranas aracnoideas, así como en el propio encéfalo secretándose a través de los espacios perivascuales que rodean a los vasos sanguíneos. El plexo coroideo es una excrecencia de vasos sanguíneos (en forma de "coliflor") cubierta por una fina capa de células epiteliales. Dicha estructura proyecta hacia: i) el asta temporal de los ventrículos laterales, ii) la porción posterior del tercer ventrículo y iii) el techo del cuarto ventrículo. La secreción de LCR por el plexo coroideo depende principalmente del transporte activo de iones de sodio a través de las células epiteliales que revisten las caras exteriores del plexo. Los iones de sodio a su vez arrastran consigo iones de cloro, porque la carga positiva del ión sodio atrae a la carga negativa del ión cloruro. Ambos aumentan la concentración de sustancias osmóticamente activas en el líquido cefalorraquídeo, lo que ocasiona el paso por ósmosis de agua a través de la membrana. Procesos de transporte activo, desplazan pequeñas cantidades de glucosa hacia el líquido cefalorraquídeo y también iones potasio y bicarbonato en dirección opuesta hacia los capilares.

El líquido cefalorraquídeo secretado en los ventrículos laterales y el tercer ventrículo, pasa a través del acueducto de Silvio hacia el cuarto ventrículo, donde se añade una pequeña cantidad de líquido adicional. A continuación se desplaza del cuarto ventrículo, por tres pequeñas aberturas, los dos agujeros laterales de Luschka y el central de Magendie, que desembocan en la cisterna Magna, un espacio situado por detrás del bulbo y

por debajo del cerebro. Desde los espacios cerebrales subaracnoideos, el líquido se reabsorbe por las vellosidades aracnoideas que proyectan hacia el gran seno venoso sagital y otros senos venosos. Por último pasa a la sangre a través de la superficie de las vellosidades (Figura 6) (Macintosh's,1978).

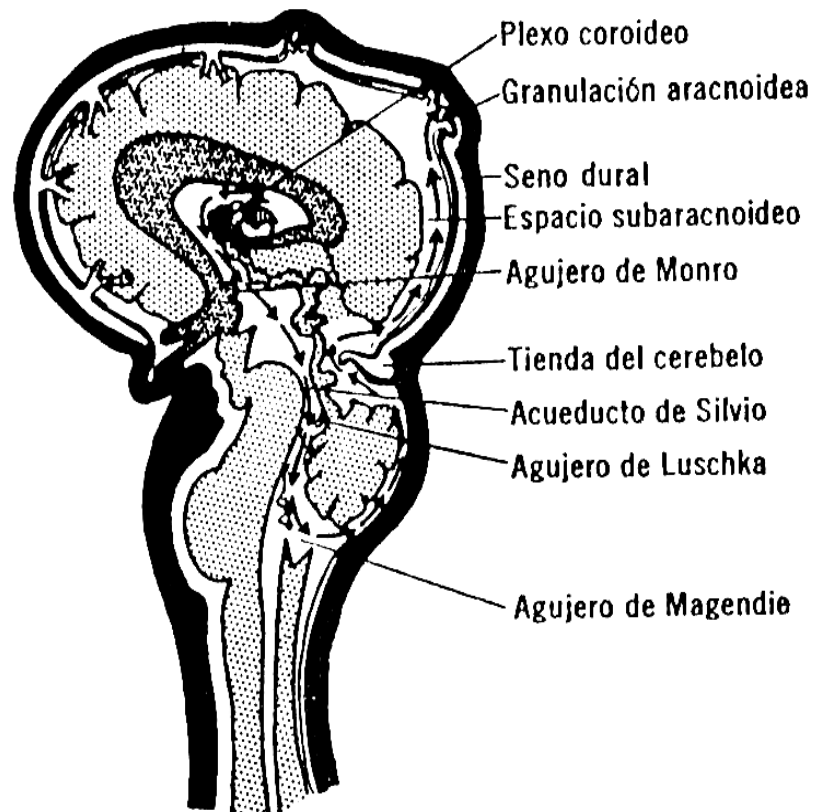


FIGURA 6. Circulación del líquido cefalorraquídeo (Reproducido de e Groot J, Chusid JG: Correlative Neuroanatomy, 20th ed. Appleton & Lange, 1988).

Las vellosidades aracnoideas son proyecciones microscópicas (a modo de dedos), de la aracnoides que penetran en las paredes de los senos venosos. Bajo microscopía electrónica, se ha demostrado que las células endoteliales que

recubren las vellosidades, forman grandes agujeros vesiculares para permitir el flujo libre de líquido, proteínas, e incluso hematíes hacia la sangre venosa (Blanco y cols, 1996).

2.5. LA VÍA DE ADMINISTRACIÓN EPIDURAL

2.5.1. Metodología

Para alcanzar el espacio epidural se emplean agujas con bisel que permiten la colocación de un catéter, que por lo general se utiliza para la administración prolongada (días-meses) de fármacos por esta vía. Para realizar esta técnica anestésica se debe colocar al paciente en la posición sentado o bien en decúbito lateral. Inicialmente se procede a la desinfección de la zona de punción y su entorno. En condiciones estériles, se identifica mediante la palpación el espacio intervertebral que se desea abordar; en el presente estudio, hemos efectuado la punción a nivel de T₉₋₁₀, ya que la administración de anestésico local (AL) a este nivel, bloquea las metámeras vinculadas a la inervación de las vísceras abdominales bajas (cirugía de colon). Inicialmente se infiltra la piel con AL y a continuación se introduce la aguja biselada atravesando diversos planos: piel, tejido celular subcutáneo, ligamentos supraespinoso e interespinoso y finalmente el ligamento amarillo, lo que sitúa el bisel de la aguja en el espacio epidural. La localización de este espacio se ha llevado a cabo en nuestro estudio mediante la técnica de la pérdida de resistencia. Para ello, se conecta la aguja a una jeringa que contiene suero fisiológico o aire. Durante el paso de la aguja a través de los ligamentos supraespinoso e interespinoso, se observa un rechazo del émbolo al ser empujado. Una vez atravesado el ligamento amarillo, la aguja alcanza el espacio epidural, donde la presión es negativa (segmentos torácicos), lo que permite la progresión del émbolo.

Una vez identificado el espacio epidural, se inserta un catéter que puede dirigirse rostral o distalmente (Figura 7).

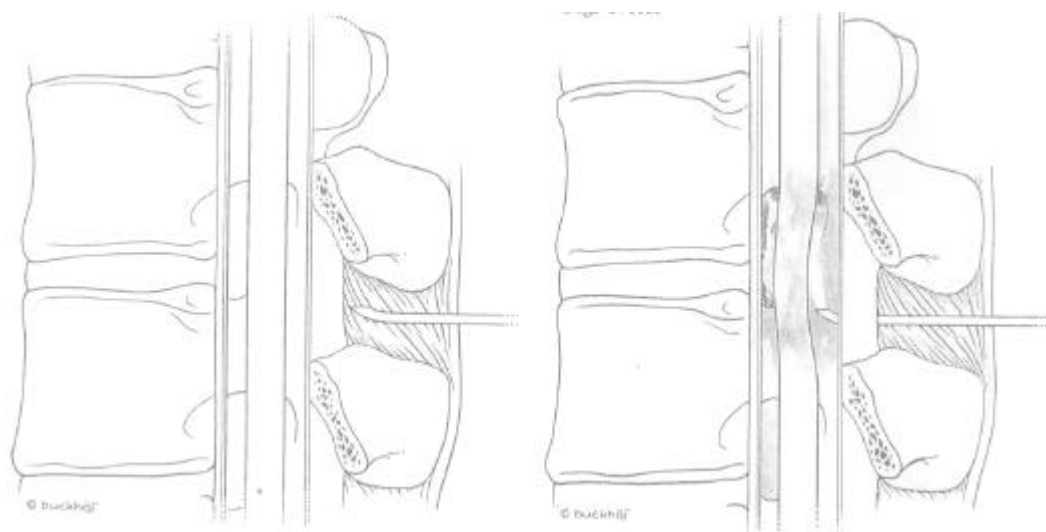


FIGURA 7. Técnica de administración epidural (Según D. Bruce Scott. *Techniques of Regional Anaesthesia*; Appleton & Lange/Medioglobe S.A. Norwalk; p 171).

Antes de introducir cualquier fármaco dentro del espacio epidural, se comprueba la posición correcta del catéter mediante la administración de una dosis test, que contiene AL y adrenalina. En el caso de que se hubiera inyectado la solución en un vaso sanguíneo, la adrenalina produciría un aumento de la frecuencia cardíaca y tensión arterial, en cuyo caso debería reinsertarse el catéter.

La aparición inmediata de un bloqueo motor indicaría la inyección subaracnoidea del AL, por lo que el catéter debería ser retirado y reinsertado.

Una vez comprobada la posición correcta del catéter, se inmoviliza fijándolo con un apósito a la piel y se acopla un filtro bacteriostático al extremo distal del mismo.

2.5.2. Cinética de los fármacos administrados por vía epidural

La administración epidural de fármacos tales como AL, opioides, agonistas α_2 adrenérgicos, etc, se utiliza durante la anestesia regional central y con fines analgésicos, en el tratamiento del dolor agudo y crónico. La anestesia regional epidural se basa en la administración de AL (combinados o no con adyuvantes) que impiden la transmisión nerviosa a nivel de la médula espinal. Tras la administración epidural, el anestésico local alcanza y actúa sobre las fibras nerviosas que constituyen las raíces anteriores y posteriores de la médula; además, penetra en el tejido medular espinal, potenciando el bloqueo producido a nivel de las raíces. Como consecuencia de la administración epidural de AL se produce un bloqueo metamérico simpático, sensorial y motor, dependiendo la extensión del bloqueo del volumen de AL inyectado.

Cuando se utilizan fármacos analgésicos por esta vía, deben tenerse en cuenta las características fisicoquímicas de los mismos. Tiene especial importancia la solubilidad (lipo o hidrosolubles) de los fármacos administrados, que determina en parte su farmacocinética, es decir el paso a la sangre y al LCR.

Cuando un fármaco se deposita o inyecta dentro del espacio epidural, tiene que atravesar las distintas membranas que envuelven la médula (meninges) hasta alcanzar el tejido nervioso. Su paso a través de las membranas lipoproteicas depende de su solubilidad en lípidos, de tal forma que aquellos fármacos liposolubles, alcanzarán antes la médula espinal que los hidrosolubles. Como consecuencia los liposolubles tendrán un inicio de acción más rápido que los hidrosolubles.

Por otra parte los fármacos liposolubles se fijan en mayor proporción al tejido nervioso medular, por lo que su acción estará localizada a nivel de las metámeras donde se ha inyectado. Por su parte los hidrosolubles tienen un inicio de acción más lento (por la dificultad de atravesar las membranas), se fijan poco al tejido nervioso medular y son transportados por el LCR a metámeras distintas del lugar de inyección. Por tanto su acción es más difusa,

pudiendo alcanzar centros superiores del SNC y producir efectos indeseables a este nivel (depresión respiratoria por ejemplo) (Tabla 3).

TABLA 3.- CINÉTICA DE LOS FÁRMACOS ADMINISTRADOS POR VÍA EPIDURAL SEGÚN SEAN LIPO O HIDROSOLUBLES

PARÁMETRO	LIPOSOLUBLES	HIDROSOLUBLES
Inicio de acción	rápido	tardío
Duración de acción	corta	prolongada
Niveles plasmáticos	altos	bajos
Desplazamiento rostral en LCR	escaso	amplio
Extensión metamérica del bloqueo	localizada	amplio
Efectos sistémicos	frecuentes	escasos

LCR, líquido cefalorraquídeo

Respecto a la eliminación de fármacos del espacio epidural, esta se lleva a cabo por el proceso inverso es decir atravesando las distintas membranas (incluyendo las de los plexos venosos), hasta alcanzar la circulación general. Los fármacos lipofílicos atraviesan rápidamente las membranas, por lo que su duración de acción es corta, mientras que la de los hidrofílicos es más prolongada. Por último los lipofílicos pueden producir efectos sistémicos, que raramente se producen tras la administración epidural de fármacos hidrofílicos.

3. FÁRMACOS UTILIZADOS DURANTE LA ANESTESIA Y ANALGESIA EPIDURAL

Los AL constituyen la base de la anestesia y analgesia epidural. Pueden ser administrados sólo o conjuntamente con otros analgésicos, y en el presente estudio se ha utilizado la asociación de bupivacaina, un AL y fentanilo, un agonista opioide específico para los receptores μ .

Revisaremos por lo tanto los principales aspectos de la farmacología de estos dos grupos de fármacos, con el fin de introducir su utilización en el presente estudio.

3.1. ANESTÉSICOS LOCALES

3.1.1. Aspectos generales

Son fármacos que suprimen de una forma localizada y reversible el proceso de excitación - conducción de las membranas neuronales. A medida que aumenta la concentración del AL, disminuye la velocidad y el grado de despolarización de la membrana neuronal y se prolonga el período refractario hasta alcanzar un bloqueo completo. De esta forma, los AL impiden la transmisión de impulsos nerviosos, y a nivel espinal (subaracnoideo, epidural) provocan un bloqueo sensorial (analgesia), motor (parálisis motora) y simpático (vasodilatación). Los efectos de los AL se manifiestan sobre la mayoría de membranas excitables, es decir que pueden actuar sobre cualquier estructura de la neurona (soma, dendrita, axón, terminación sináptica), en cualquier grupo neuronal (ganglios, núcleos, nervios periféricos) a la vez de afectar membranas no neuronales (miocardio, músculo, etc). El bloqueo de la conducción se produce por medio de la interacción entre el anestésico local y su receptor que se encuentra situado en el interior del canal de sodio. Si el compuesto químico posee una gran afinidad por el receptor y se mantiene firmemente unido a él durante un período prolongado de tiempo, la duración de la acción del anestésico local será mayor. Por otra parte, parece ser que el AL se une de forma similar a las proteínas de membrana y a las proteínas plasmáticas.

Puesto que los AL utilizados clínicamente son vasodilatadores, se administran en muchos casos junto a vasoconstrictores (adrenalina) con el fin de retrasar su absorción sistémica. Su paso a la sangre a concentraciones elevadas induce toxicidad a nivel del SNC (somnolencia, parestesias, convulsiones, coma) y cardiovascular (bradicardia, arritmias resistentes al tratamiento, etc). Las reacciones alérgicas son raras y se producen sobre todo tras la administración de AL que posee un enlace de tipo éster.

La estructura química de los AL se caracteriza por poseer un grupo hidrofílico (amina secundaria o terciaria) y uno lipofílico (anillo aromático), unidos por un enlace de tipo éster o amida. Este enlace, condiciona la velocidad y el lugar de metabolización y por tanto la duración de acción. Los ésteres se metabolizan rápidamente por medio de la colinesterasa plasmática, por lo que su toxicidad es menor y por otra parte se inactivan con facilidad, cuando son envasados en una solución sin conservantes. Las amidas son muy estables y se metabolizan en el hígado. Entre los AL de tipo éster, se encuentran la procaina, tetracaina y benzocaina; los de tipo amida son los más utilizados en la práctica clínica y entre otros incluyen: lidocaina, bupivacaina, mepivacaina, ropivacaina, etc.

Diversos factores modifican la actividad anestésica de estos fármacos, entre ellos destacan: la solubilidad en lípidos, la unión a proteínas y el pK_a . La potencia anestésica depende de su coeficiente de partición lípido/agua, valor que define la solubilidad en los lípidos. La membrana del nervio, es básicamente una matriz proteica, está compuesta por un 90% de lípidos y un 10% de proteínas, si el anestésico local es altamente liposoluble penetrará en la membrana con mayor facilidad, de modo que se requerirán un número menor de moléculas para bloquear la conducción. Entre los ésteres, la tetracaina es el agente más lipofílico, mientras que en el grupo de las amidas, la etiocaina es el más liposoluble.

3.1.2. Farmacocinética

La anestesia local se puede lograr a través de diversos procedimientos, entre los cuales se encuentran: La aplicación superficial o *tópica* de la solución anestésica en la piel y mucosas, como por ejemplo en la córnea. La *infiltración* de tejidos como la piel, con la que se consigue anestesiar las terminaciones nerviosas superficiales así como los nervios de pequeño tamaño. La anestesia *troncular y de plexo*, en cuyo caso el AL se deposita en la vecindad de los troncos o plexos nerviosos tales como el plexo braquial; y la anestesia *regional central*, en sus dos modalidades *epidural* y *subaracnoidea* o intradural, donde se bloquean los nervios raquídeos a nivel de la médula espinal. El lugar de administración del AL puede modificar el inicio y duración de acción, así como la aparición de efectos indeseables por absorción sistémica.

El inicio de acción anestésica de cada uno de los fármacos está determinado por su pK_a , que es el pH en el cual las concentraciones ionizadas y no ionizadas del anestésico local son iguales. La forma no ionizada es la que atraviesa la vaina del nervio y su membrana, por lo tanto el comienzo de acción del fármaco estará relacionado directamente con la cantidad de sustancia no ionizada presente en la vecindad del tejido que se quiere anestesiar. Cuando se inyecta un AL, los tejidos circundantes actúan como tampón aumentando el pH de la solución y la forma base o parte liposoluble del AL queda libre. De este modo la base difunde a través de la membrana del nervio y pasa al interior del axoplasma donde parte de la molécula se ioniza y alcanza el canal de Na^+ voltaje-dependiente desde el interior del axón. Una vez que han producido su acción, los AL pasan a la circulación general para su metabolismo y excreción.

Los AL son compuestos relativamente liposolubles, de modo que el endotelio capilar no representa una limitación para su difusión a la sangre. La absorción de estos fármacos depende directamente del flujo sanguíneo local e indirectamente de la unión de la sustancia al tejido. Por lo tanto la utilización de soluciones anestésicas que contengan adrenalina y una elevada unión a los tejidos retrasarían su paso a la sangre. En estado de equilibrio el volumen de

distribución está relacionado directamente con la capacidad del fármaco de unirse al tejido y de manera inversa con la unión a las proteínas plasmáticas y a los glóbulos rojos. La unión de las amidas a la glicoproteína ácida del plasma, altera la distribución del anestésico porque solamente la fracción libre puede difundir a través de los tejidos ya que el complejo fármaco-proteína, no puede atravesar las membranas. Para los AL del grupo amida que se metabolizan en el hígado, el aclaramiento dependerá del flujo sanguíneo hepático. Sin embargo, cuando la extracción hepática del anestésico es pequeña, el aclaramiento estará influenciado por la unión del fármaco a las proteínas plasmáticas y por la actividad enzimática. El aclaramiento de los agentes tipo éster es extremadamente rápido, debido a la hidrólisis producida por las colinesterasas plasmáticas, de modo que las concentraciones circulantes de estos agentes después de las dosis utilizadas para la anestesia regional son relativamente bajas. Tiene importancia por su posible influencia sobre el feto, el paso de los AL a través de la placenta, favorecido por la gran superficie de difusión y por la rica irrigación placentaria. Por lo general, cuanto mayor sea el coeficiente de partición lípido/agua del AL, menor su grado de ionización y unión a proteínas plasmáticas, más rápidamente alcanzará la circulación fetal, pudiendo producir efectos indeseables sobre el mismo.

En la práctica clínica es habitual administrar AL junto a vasoconstrictores y en ocasiones junto a soluciones alcalinas como el bicarbonato. Se utilizan con el fin de modificar la cinética de los AL y mejorar las condiciones de uso. La administración junto a un vasoconstrictor, disminuye el pico de la concentración plasmática del AL pero no siempre prolonga su duración. Por otra parte, la alcalinización de las soluciones mediante bicarbonato sódico, aumenta el pH de la solución, dando como resultado una disminución de la latencia. De todas maneras, hasta el presente no hay resultados concluyentes sobre este aspecto y en nuestro estudio no se han utilizado ningún aditivo a excepción del fentanilo.

3.1.3. Mecanismos de acción de los AL

Los posibles mecanismos de acción de los AL no están totalmente establecidos. Aparentemente actúan sobre la mayor parte de membranas celulares, lo que explicaría sus efectos beneficiosos e indeseables.

Utilizando técnicas electrofisiológicas convencionales (patch-clamp), se ha podido comprobar que a las dosis empleadas en la práctica clínica para producir anestesia subaracnoidea y epidural, los AL bloquean las corrientes de Na^+ y K^+ a nivel de la membrana neuronal; su acción sobre los canales de Na^+ constituye la base para explicar sus efectos anestésicos a nivel de la membrana neuronal.

Todos los AL provocan un bloqueo tónico y fásico de los canales de Na^+ . El bloqueo fásico, (también denominado "dependiente de frecuencia") ocurre durante la presencia de despolarizaciones tan cortas como un impulso neuronal (1 a 5 milisegundos) de manera que el AL se une más rápidamente y con mayor afinidad a los canales en estado abierto o inactivado. El bloqueo tónico que se produce cuando el AL se une al canal en estado de reposo, también afecta la corriente de K^+ (Olschewski y cols,1998). Los AL tales como la procaina, actúan también sobre los canales de calcio neuronales, aunque presentan escasa afinidad por los mismos (Zamponi y cols,1996). Por otra parte, algunos receptores de membrana están acoplados a proteínas G, que una vez activadas modifican los niveles de segundos mensajeros intracelulares y como consecuencia modulan canales neuronales de Ca^{2+} y K^+ . Estudios recientes han demostrado que los AL inhiben esta función "transductora de señales" de las proteínas G. Este mecanismo de acción podría explicar en parte, los efectos terapéuticos de los AL cuando son administrados por vía espinal o endovenosa, así como los episodios de cardiotoxicidad (Xiong y cols,1999). Por otra parte, trabajos experimentales muestran que los AL afectan la transmisión mediada por la lipofosfatida (LP), un mensajero lipídico liberado por las plaquetas que, entre otras funciones, induce la proliferación de fibroblastos. Este hecho tiene importancia puesto que cuando el AL es infiltrado a

nivel periférico (en los bordes una herida quirúrgica por ejemplo), puede inhibir la cicatrización tisular (Nietgen y cols, 1997).

La participación de la vía del NO-GMPc (óxido nítrico-guanosil monofosfato cíclico) para explicar el efecto vasodilatador de los AL no está demostrada de forma definitiva; se conoce sin embargo que la lidocaina, la tetracaina y la bupivacaina suprimen la formación de GMPc estimulada por la acetilcolina (Minamoto y cols, 1997). Aparentemente, el sistema NO-GMPc también estaría implicado en los fenómenos de toxicidad producidos por los AL ya que la administración de inhibidores de la síntesis de NO aumenta la toxicidad cardíaca de la bupivacaina. Por otra parte, la toxicidad sobre el SNC disminuye al bloquear la síntesis de NO (Shi y Heavner, 1997). Es posible que el aumento de la toxicidad cardíaca esté en relación a mecanismos farmacocinéticos, mientras que el descenso de la toxicidad a nivel del SNC obedecería a una acción farmacodinámica (Heavner y cols, 1996). Actualmente se piensa que en la médula espinal, el NO podría estar involucrado en los mecanismos espinales de hiperalgesia (por vía del NMDA) y participar en el desarrollo de la taquifilaxia a los AL (Wilder y cols, 1996).

En la médula espinal, el bloqueo (subaracnoideo y epidural) que producen los AL, es el resultado de su acción sobre la raíces nerviosas y el tejido nervioso medular. A este nivel, el comportamiento de los AL sobre las vías de transmisión nociceptiva muestra cierta similitud con algunas acciones de los anestésicos generales. Si bien el bloqueo de los canales de Na^+ tienen una gran relevancia, los mecanismos de acción de los AL cuando se administran en el espacio subaracnoideo y epidural aparentemente son más complejos.

3.1.4. Bloqueo diferencial

Por su importancia clínica revisaremos brevemente los mecanismos por los cuales se ha postulado que los AL pueden producir bloqueo "diferencial" (sensorial/motor) cuando se administran a distintos niveles anatómicos, incluyendo el espacio epidural. Inicialmente se pensó que se podía obtener un

bloqueo sensorial preferente (sin alteraciones motoras) utilizando concentraciones bajas de AL, lo que favorecería el uso de estos fármacos como analgésicos; sin embargo este fenómeno no está completamente observado ni desde el punto de vista clínico ni experimental. Como posible causa del bloqueo diferencial, se ha postulado que la diferente vascularización de las raíces anteriores y posteriores medulares, podría modificar la concentración de anestésico en dichas raíces, pero esta hipótesis no ha podido ser confirmada (Fink, 1986). Estudios realizados en animales de experimentación muestran que las mismas concentraciones (bajas) de bupivacaina aplicadas *in vitro* a raíces dorsales y ventrales de la médula, producen un bloqueo preferentemente motor. Por otra parte, estudios electrofisiológicos sugieren que los canales de Na^+ y K^+ se comportan de forma distinta a nivel de los axones sensoriales y motores (Butterworth y Strichartz, 1990); así por ejemplo los axones motores poseen canales de Na^+ que se inactivan lentamente, lo que podría predisponer a estas fibras al bloqueo por el AL. En la actualidad se piensa que las diferencias entre las observaciones clínicas y los resultados experimentales de laboratorio podrían explicarse en base al lugar principal de acción de los AL administrados por vía espinal, que actuarían a nivel de la zona de entrada de la raíz dorsal y en las láminas superficiales del ADME (Chapman y cols, 1997; Hao JX y cols, 1998), y no a lo largo de las raíces (Dietz y Jaffe, 1997).

3.1.5. Efectos indeseables

En la práctica clínica, los AL tienen escasa toxicidad debido a que son inyectados en la proximidad de su lugar de acción, donde la concentración del fármaco es mucho mayor que la concentración plasmática que se produce tras su absorción sistémica. La toxicidad sistémica deriva por lo general de un error o accidente en la administración, por ejemplo cuando se produce una inyección intravascular del AL o bien se utilizan dosis altas o repetidas del mismo. La toxicidad sobre el SNC está en relación a la concentración plasmática del AL y al gasto cardíaco. En presencia de alteraciones hemodinámicas, el mecanismo de

autorregulación del flujo sanguíneo cerebral se encarga de asegurar el riego al sistema nervioso. Así, en presencia de hipovolemia aumenta el aporte de sangre al SNC; si en el torrente sanguíneo hay una alta concentración de AL, alcanzará rápidamente el cerebro produciendo efectos tóxicos sobre el SNC. Por otra parte una disminución del gasto cardíaco también tendrá como consecuencia una mayor concentración de AL local a nivel del SNC. De esta forma, el factor más importante para establecer la toxicidad de los AL es su concentración en la sangre arterial.

Los síntomas neurológicos de intoxicación revisten distintos grados de gravedad, dependiendo de la velocidad de inyección y de las dosis utilizadas. Por lo general, aparecen de forma secuencial o simultánea los siguientes síntomas: parestesias de labios y lengua, sabor metálico, tinnitus, trastornos visuales, dificultad del habla, contracciones musculares, irritabilidad, delirio, convulsiones, coma, apnea. La presencia de acidosis en sus formas metabólica o respiratoria, incrementa la toxicidad del AL al aumentar la proporción de la fracción ionizada del fármaco. Aunque la cardiotoxicidad (arritmias ventriculares, paro cardíaco) puede aparecer tras la administración de todos los AL, la mayor incidencia se ha descrito después de la administración de dosis repetidas de bupivacaina al 0,75%.

Los AL administrados a nivel periférico (piel, incisión quirúrgica) pueden inducir toxicidad local, principalmente relacionada con un posible retraso de la cicatrización de la herida, aunque los posibles mecanismos implicados no están establecidos de forma definitiva.

3.1.6. Farmacología de la bupivacaina

Dado que, en nuestro estudio hemos utilizado como AL la bupivacaina, describiremos a continuación sus características más importantes.

La bupivacaina es un AL de tipo amida, que posee un coeficiente de partición lípido/agua de 28, por lo que su potencia anestésica es elevada. Su pK_a es de 8,1 lo que le confiere un inicio de acción lento similar a la tetracaina y a la ropivacaina. La bupivacaina se une a las proteínas en aproximadamente un 95%,

de ahí, su larga duración de acción (vía epidural) que puede alcanzar o superar las 3 horas. Dentro del grupo de las amidas la bupivacaina y la etidocaina son los anestésicos que poseen una acción más prolongada.

El aspecto más relevante de la farmacología de la bupivacaina es su cardiotoxicidad que ha sido observada cuando se utiliza por cualquier vía (anestesia regional central y periférica) a concentraciones elevadas (0,75%). La mayoría de los casos descritos de cardiotoxicidad corresponden a mujeres embarazadas que recibieron un bloqueo epidural para una intervención cesárea.

Los síntomas que aparecen incluyen arritmias ventriculares resistentes al tratamiento, fibrilación ventricular y parada cardíaca. Es probable que el origen de esta complicación se encuentre en una inyección inadvertida del fármaco en los vasos sanguíneos o en una absorción masiva del mismo por las venas epidurales. Los estudios realizados a raíz de estos casos, señalan que la presencia de concentraciones elevadas de bupivacaina en la circulación sanguínea predispone a la aparición de arritmias de re-entrada. Este fenómeno se origina por la acción del anestésico local sobre los canales de Na^+ y de Ca^+ de la fibra miocárdica y del tejido de conducción (Clarkson y Hondeghem, 1985). Así se observa que la bupivacaina disminuye el potencial de acción de las fibras cardíacas, prolongando la duración del espacio PR y del intervalo QRS, favoreciendo la aparición de arritmias. No se ha observado cardiotoxicidad cuando se administran concentraciones menores de bupivacaina (iguales o inferiores al 0,5%); en nuestro estudio hemos utilizado este AL a concentraciones del 0,125% y del 0,0625 %.

3.2. OPIOIDES

El término opioide se usa para designar una serie de sustancias naturales y sus derivados semisintéticos y sintéticos, que producen analgesia actuando sobre receptores de membrana específicos, denominados RO; los fármacos más utilizados clínicamente como analgésicos, son los agonistas para los receptores

opioides μ , entre los que se encuentra el fentanilo, opioide que se ha empleado en el presente estudio.

3.2.1. Clasificación y propiedades fisicoquímicas

Desde el punto de vista práctico, los opioides pueden ser clasificados de acuerdo a diferentes criterios, como :

Origen: natural, sintético, semisintético;

Estructura química: fenilpiperidinas, benzomorfanos, morfinómanos y propionanilidas.

Interacción con los receptores: afinidad (μ , δ , κ) y eficacia (agonistas, antagonistas, agonistas parciales y agonista-antagonistas).

Intensidad del dolor que suprimen (opioides débiles y fuertes).

Duración de acción (efecto retardado, corto, ultracorto, etc).

La clasificación más utilizada se basa en la afinidad y eficacia de los distintos opioides por los tres tipos de RO (μ , δ , κ). En términos generales, la *afinidad* es la capacidad que tienen los fármacos para unirse a un receptor, mediante la formación de enlaces; el más frecuente es el iónico, pero puede reforzarse con otros, tales como fuerzas de van der Waals, puentes de hidrógeno, interacciones hidrofóbicas, etc. La *eficacia* es la capacidad del fármaco para modificar el receptor e iniciar una acción, es lo que se conoce como actividad intrínseca y en base a este parámetro los fármacos pueden considerarse agonistas, agonistas-parciales, agonista-antagonistas y antagonistas, cuyas principales características se resumen a continuación. Los *agonistas puros* se comportan como agonistas exclusivos para un determinado receptor y poseen la máxima actividad intrínseca. Pertenecen a este grupo la heroína, meperidina, metadona, fentanilo, sufentanilo y remifentanilo; la morfina es un agonista con afinidad y eficacia para los receptores μ y δ . Los *agonista-antagonistas*, se unen simultáneamente a más de un tipo de receptor, como por ejemplo al μ y al κ . Un ejemplo es la pentazocina, que actúa sobre los receptores κ comportándose como agonista, mientras que su acción sobre los receptores μ es agonista parcial o incluso antagonista. Pertenecen a este

grupo el butorfanol y la nalbufina. Los *agonistas parciales* son aquellos opioides cuya actividad intrínseca es inferior y por lo tanto nunca podrán producir un efecto máximo, presentando un "techo terapéutico". Por último los *antagonistas*, son opioides que tienen afinidad por los RO, pero carecen de actividad intrínseca. Forman parte de este grupo la naloxona y la naltrexona (Johnstone y cols, 1974).

Los agonistas-antagonistas y los agonistas parciales muestran un techo terapéutico para la analgesia, es decir que su efecto no aumenta al incrementar las dosis. Sin embargo producen menor depresión respiratoria y dependencia, aunque sus efectos no son completamente antagonizados por la naloxona. En la Tabla 4 mostramos la clasificación de los analgésicos opioides según su afinidad y eficacia.

TABLA 4.- CLASIFICACIÓN DE LOS ANALGÉSICOS OPIOIDES

	MU	DELTA	KAPPA
AGONISTAS			
FUERTES	FENTANILO MORFINA	- morfina	- morfina (?)
DÉBILES	CODEINA TRAMADOL	codeína -	codeína(?) -
ANTAGONISTAS	NALOXONA NALTREXONA	Naloxona naltrexona	naloxona NALTREXONA
AGONISTAS PARCIALES	BUPRENORFINA	-	-
AGO- ANTAGONISTA	PENTAZOCINA(ANT)	-	PENTAZOCINA(AGO)

Las propiedades o características fisicoquímicas tienen importancia puesto que pueden modificar o influenciar la acción farmacológica de los opioides; entre ellas tienen relevancia para la administración epidural (vía utilizada en el presente estudio) la solubilidad, la carga iónica, el tamaño de la molécula y la unión a proteínas. Según su solubilidad en lípidos, los opioides pueden ser separados en dos grandes grupos: los hidrosolubles como la morfina, con un coeficiente de partición lípido/agua de 1,43 y los liposolubles, entre los que se encuentra el fentanilo con un coeficiente de partición lípido/agua de 813; también pertenecen a este grupo, el alfentanilo, el sufentanilo, la meperidina, la heroína y la metadona.

3.2.2. Efectos farmacológicos

Analgesia. Los opioides son los analgésicos más potentes y eficaces disponibles, sin embargo su uso está limitado debido a la gravedad e incidencia de efectos indeseables. Poseen diversas características farmacológicas que los distinguen de los demás analgésicos tales como: la multiplicidad de efectos, la imposibilidad de separar los efectos indeseables de los beneficiosos, su capacidad de producir tolerancia y dependencia, y el hecho que los efectos farmacológicos se modifican en presencia de dolor. Quizás la característica principal de los opioides es la multiplicidad de efectos, que se explica en base a la amplia distribución de RO en diferentes órganos y sistemas del organismo de los mamíferos. En la Tabla 5, se muestran de forma esquemática los principales efectos farmacológicos de los opioides administrados como analgésicos.

Los opioides se utilizan en anestesiología con el fin de obtener analgesia tanto en el período intraoperatorio durante la anestesia quirúrgica, como en el tratamiento del dolor agudo y crónico. Los opioides son útiles en el tratamiento del dolor agudo y crónico, visceral y somático, de origen neoplásico y no neoplásico. Debido a la multitud de analgésicos opioides disponibles en la actualidad, la selección del opioide que se va a utilizar, varía según las características del dolor a tratar y del paciente.

Es importante resaltar que existen tipos de dolor que pudieran considerarse "resistentes" al tratamiento con opioides (dolor neuropático), puesto que los pacientes se comportan como tolerantes a los mismos. Estos pacientes responden sin embargo a dosis altas de opioides y pueden beneficiarse de las asociaciones de morfina con otros analgésicos. La diferente eficacia de los opioides sobre los distintos tipos de dolor neuropático podría explicarse en base a la etiopatología de estos síndromes dolorosos que modificarían el procesamiento de la información nociceptiva a nivel del SNC (Dickenson,1994).

TABLA 5.- EFECTOS FARMACOLÓGICOS DE LOS OPIOIDES

EFEECTO	USO TERAPEÚTICO
Analgesia	Tratamiento del dolor, anestesia
Sedación	Anestesia, sedación
Constipación / ileo	Antidiarreico
Depresión reflejo de la tos	Antitusígeno
Depresión respiratoria	Tratamiento de la disnea (?)
Nausea y vómito	
Retención urinaria	
Prurito	
Euforia / disforia	

Investigaciones recientes sugieren que la escasa efectividad de la morfina en el dolor neuropático podría estar en relación con: I) la pérdida de receptores opioides en el circuito espinal y/o cambios en el sistema opioide endógeno, producidos como resultado de la lesión del nervio periférico; II) la acumulación del

metabolito M-3-G, que actúa como antagonista de la morfina; III) activación de los sistemas endógenos que fisiológicamente antagonizan los efectos del sistema opioide endógeno (colecistoquinina, por ejemplo) y IV) un incremento de la transmisión excitatoria, que induce hipersensibilidad espinal, estado en el cual los opioides son menos eficaces para controlar el dolor.

Desde un punto de vista clínico, los factores que modifican la sensibilidad o respuesta analgésica a los opioides, se resumen en la Tabla 6.

TABLA 6.- FACTORES QUE MODIFICAN LA RESPUESTA A LOS OPIOIDES

1-Paciente:

- Exposición previa a opioides
- Patología y medicación concomitantes
- Predisposición a efectos indeseables
- Estrés psicológico

2-Fármaco:

- Afinidad y eficacia del opioide por los RO
- Características fisicoquímicas

3-Tipo de dolor :

- Fisiopatología del dolor: nociceptivo, idiopático, otros

En pacientes quirúrgicos, los opioides se utilizan de forma rutinaria, durante la *premedicación anestésica* (en especial en presencia de dolor) en combinación con otros fármacos (benzodiacepinas, por ejemplo); durante la inducción y el *mantenimiento* de la anestesia se utilizan como analgésicos y constituyen la base de la denominada anestesia endovenosa total. También sirven de adyuvantes durante la anestesia balanceada (endovenosa + inhalatoria). Por último se emplean opioides en el tratamiento del *dolor agudo postoperatorio*, donde se utilizan diversas vías, teniendo siempre presente que se debe mantener niveles continuos adecuados, para obtener un efecto analgésico eficaz. En todos los casos en que se utilicen

analgésicos opioides, es preciso monitorizar a los pacientes de forma estricta con el fin de evitar posibles efectos indeseables.

Entre los efectos indeseables que pueden producir los opioides, la depresión respiratoria es el más grave. Se produce por activación de los receptores μ (y probablemente δ), situados en neuronas de los núcleos bulbo-protuberanciales que participan en el control de la respiración. Como consecuencia, disminuye la frecuencia respiratoria, favoreciendo la instauración de ritmos anormales (Berde, 1997) y aparece una disminución o pérdida de la respuesta del centro respiratorio al aumento del CO_2 , manteniendo en cambio la sensibilidad a la hipoxia. De esta forma, disminuye el volumen corriente y la frecuencia respiratoria y con ello el volumen minuto (Flórez y Hurlé, 1992). Estudios farmacológicos sugieren que la depresión respiratoria inducida por los opioides en los mamíferos está en relación a la activación de una sub-población de receptores denominados μ_2 , que serían distintos a los receptores μ_1 involucrados en la analgesia. Por otra parte, el papel de los receptores κ y δ sobre la función respiratoria a nivel central, no ha sido establecido de forma definitiva.

Sedación y sueño: A las dosis utilizadas clínicamente, los opioides producen sedación dosis-dependiente que es más evidente en la población geriátrica. Este efecto puede ser beneficioso cuando se utilizan estos fármacos durante la anestesia general, mientras que cuando se administran como analgésicos (tratamiento del dolor agudo y crónico), constituye un serio inconveniente para el paciente. Pueden existir factores orgánicos que condicionen la sedación excesiva, como es el caso del fracaso hepático y renal, debido a la acumulación de metabolitos. Otros factores que pueden contribuir a la aparición de sedación, son la hiperglucemia, las alteraciones del metabolismo del calcio (hipercalcemia es la más frecuente) y la presencia de patología intracerebral (tumores, aneurismas, etc).

En la actualidad el efecto de los opioides sobre las ondas normales del electroencefalograma (E.E.G) no ha podido ser establecido de forma definitiva. Aparentemente, los cambios inducidos son poco evidentes y están en relación con el opioide utilizado, la dosis y el modo de administración (única, repetida) (Scott y col, 1995). En el período intraoperatorio, durante la administración de anestesia endovenosa total se utilizan dosis elevadas de opioides (fentanilo, sufentanilo, otros) con fines anestésicos. Puesto que los opioides carecen de propiedades amnésicas, existe el riesgo de que estos pacientes presenten "recuerdo intraoperatorio", por lo que se asocian a hipnóticos, ansiolíticos y a N₂O con el fin de evitar esta complicación.

Efectos neuroendocrinos. La morfina y los opioides en general, pueden modificar la secreción hormonal central por actuar tanto a nivel hipotalámico como hipofisario. Estimulan la secreción de ACTH, somatotrofina, somatostatina, prolactina y hormona antidiurética. Sobre esta última, la acción de los opioides es doble, así, la activación de los receptores μ , provoca antidiuresis, mientras que la estimulación de los κ , facilita la diuresis (Chauvin, 1989). Por otra parte, los opioides inhiben la secreción de TSH, LH, FSH; aunque a las dosis empleadas en la práctica, estas acciones no tienen relevancia clínica.

Sistema cardiovascular. Los efectos de los opioides sobre este sistema son poco pronunciados y aparecen cuando se emplean como analgésicos a dosis altas, en pacientes geriátricos, hipovolémicos o desnutridos. La ausencia de efectos cardiovasculares graves permite su utilización durante la anestesia en pacientes con inestabilidad cardiovascular, que difícilmente tolerarían los efectos depresores de los anestésicos inhalatorios. Los opioides disminuyen ligeramente la presión arterial porque, reducen las resistencias vasculares sistémicas y producen venodilatación (Rucquoi y Camu, 1983). La morfina y la meperidina liberan además histamina, sustancia que produce vasodilatación y contribuye a la hipotensión.

Tras la administración de opioides (morfina, fentanilo, etc), disminuye la frecuencia cardíaca debido a un mecanismo probablemente central por estimulación parasimpática, reversible con atropina (Lunn y cols, 1979; Stanley y Webster, 1978). De momento no ha podido ser demostrado un efecto directo de los opioides sobre el inotropismo cardíaco; sin embargo la meperidina, a través de la liberación de catecolaminas puede incrementar la frecuencia cardíaca.

Circulación cerebral. Debido a la depresión respiratoria que producen, los opioides aumentan la P_aCO_2 , que a su vez induce vasodilatación cerebral pudiendo elevar la tensión intracraneal; este hecho constituye un riesgo en pacientes con traumatismo cerebral o fenómenos expansivos intracraneales (Sperry y cols, 1992). Se ha descrito también una disminución del consumo de O_2 y del flujo sanguíneo cerebral, sin que estos efectos tengan gran relevancia clínica en sujetos normales.

Retención urinaria. La retención urinaria se debe a un aumento del tono del músculo detrusor y de los esfínteres de la vejiga; se produce por interacción con RO situados a nivel espinal y supraespinal, y tiene especial importancia cuando los opioides son administrados por vía espinal, alcanzando en estos casos una incidencia del 50-90%.

Efectos gastrointestinales. Los agonistas opioides, actúan a nivel del tracto gastrointestinal, enlenteciendo o inhibiendo el tránsito por lo que pueden producir íleo y estreñimiento. Este efecto se produce por un mecanismo mixto activando RO situados a nivel del SNC, así como aquellos que se encuentran en el intestino. Como consecuencia, aumenta el tono muscular y disminuye el transporte de líquidos y electrolitos al lumen intestinal, por lo que se enlentece el tránsito. También aumentan el tono de los esfínteres. Por tanto, la activación de los receptores μ produce una disminución de la peristalsis gastrointestinal, un retraso del vaciamiento gástrico, estreñimiento y aumento de la presión de las vías biliares con hipertonía del esfínter de Oddi.

Por otro lado, estos fármacos estimulan receptores que se encuentran en la zona gatillo quimiorreceptora del área postrema (suelo del IV ventrículo) produciendo náusea y vómito. Se ha postulado que este efecto no es dosis-dependiente, sin que este hecho haya podido ser establecido de forma definitiva.

Tolerancia y dependencia. La tolerancia aparece tras la administración prolongada de opioides, aunque en la actualidad se acepta que la infusión endovenosa de ciertos opioides (remifentanilo por ejemplo) durante la anestesia, puede inducir el fenómeno denominado "tolerancia aguda". Aunque se ha demostrado tolerancia para todos los agonistas opioides (μ , δ y κ), nos centraremos en los agonistas μ puesto que son los opioides que se utilizan como analgésicos. La tolerancia es un fenómeno farmacológico que consiste en el desplazamiento de la curva dosis-efecto hacia la derecha, sin restar eficacia al fármaco, pero lleva a una pérdida de su potencia. Se manifiesta por una disminución de los efectos analgésicos del fármaco, siendo necesario incrementar la dosis administradas para alcanzar los niveles previos de analgesia (Flórez y Reig, 1993 ; Rojas y González-Darder, 1996).

La dependencia física se define como un estado de adaptación fisiológica, en el cual es necesaria la administración continua de opioides para prevenir un conjunto de síntomas que caracterizan al síndrome de abstinencia (ansiedad, irritabilidad, agitación, rinorrea, lagrimeo, sudoración, náuseas, vómitos, etc). La dependencia psicológica es la necesidad compulsiva de seguir tomando opioides de forma continuada, debido a las propiedades "reforzadoras" de los mismos.

El uso terapéutico de opioides induce de forma simultánea tolerancia y dependencia física, que aparecen lentamente cuando estos fármacos se utilizan en el tratamiento del dolor agudo y crónico. Los casos de dependencia psicológica durante tratamientos prolongados con opioides son raros.

Como resumen de los efectos farmacológicos de los opioides podemos afirmar que su administración produce analgesia efectiva, acompañada de

efectos indeseables. La incidencia de estos últimos está en relación a las dosis y a la vía de administración, así como a la intensidad del dolor y a las características del paciente.

3.2.3. Interacciones

Estas pueden ser beneficiosas o perjudiciales para el individuo. La administración concomitante de opioides con hipnóticos, sedantes, antipsicóticos y alcohol, aumenta la sedación y puede incrementar algunos efectos indeseables como por ejemplo la depresión respiratoria. Destaca por su importancia clínica, la interacción entre la meperidina y los inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAO), ya que esta asociación puede producir taquicardia, hipertensión, fiebre y coma. Los agonistas adrenérgicos α_2 (clonidina, dexmedetomidina) incrementan el efecto analgésico y sedante de los opioides.

Dado que la morfina favorece la liberación de hormona ADH, puede reducir la eficacia de los diuréticos. Por último la dexanfetamina, la hidroxizina, los antagonistas del calcio y algunos antidepresivos, pueden incrementar la actividad analgésica de los opioides.

En el presente estudio hemos utilizado la asociación o combinación de AL y opioides, administrados por vía epidural. Esta asociación se ha demostrado que es sinérgica en animales de experimentación (Rawal,1999).

3.2.4. Farmacocinética

Para revisar las características farmacocinéticas de los opioides administrados por las distintas vías, nos centraremos en el fentanilo, opioide que hemos utilizado en el presente estudio. Por lo general, los opioides se absorben bien por todas las vías, se metabolizan en el hígado y se eliminan en la orina.

Tras la administración de fentanilo por *vía endovenosa*, su distribución sigue un patrón tricompartimental, en el que el compartimiento central está formado por los órganos más vascularizados (cerebro, corazón, pulmón, hígado, riñón) y el más periférico está constituido por el tejido muscular y adiposo.

Tras la administración intravenosa, penetra con gran rapidez en el SNC, alcanzando el máximo de acción a los 4-5 minutos, debido a su elevada liposolubilidad; inmediatamente después se redistribuye pasando a los tejidos muscular y adiposo, donde se acumula, difundiendo de nuevo al plasma en función de los gradientes de concentración. Todo ello condiciona que la analgesia y demás acciones centrales del fentanilo desaparezcan en aproximadamente 30 minutos; sin embargo la administración de dosis sucesivas, puede dar lugar a la aparición de signos de depresión central retardada (Jerome y William, 1984). El fentanilo se metaboliza por N-desalquilación (norfentanilo), hidrólisis del grupo amida, hidroxilación y conjugación.

Recientemente se han introducido preparaciones farmacéuticas de fentanilo que permiten su administración *transmucosa* ("chupa-chup") y *transdérmica* (parches), ambas de gran utilidad en la práctica clínica. La transmucosa muestra una biodisponibilidad de aproximadamente un 50%, un tiempo para alcanzar el efecto máximo (Tmax) de 25 minutos y una vida media de eliminación de 7 horas (Stanley y cols, 1989). Por vía transdérmica la absorción es buena aunque lenta. La biodisponibilidad llega a ser del 90%, pero los niveles plasmáticos alcanzados se estabilizan aproximadamente a las 17 horas debido probablemente al lento proceso de absorción (Goulay y cols, 1989).

Vía epidural. La administración de opioides por vía espinal (epidural y subaracnoidea) está justificada en base a la presencia de RO situados en el ADME, cuya función fisiológica es la modulación inhibitoria del dolor. Cuando se administran opioides por esta vía, estos tienden a difundir a través de las meninges que cubren la médula y el tejido nervioso, hasta alcanzar los RO. La administración espinal permite la utilización de dosis menores de opioides (en comparación con las vías sistémicas) y como consecuencia una disminución de los efectos indeseables. Se utiliza esta vía en el tratamiento del dolor agudo de distinta etiología (obstetricia, postoperatorio, angina de pecho, etc), durante la

anestesia regional central y en el tratamiento del dolor crónico donde se implantan catéteres durante períodos de tiempos prolongados (semanas-meses) (James y Winston-Salem, 1997).

A continuación revisaremos la administración de fentanilo por vía epidural, puesto que ha sido utilizado en el presente estudio. El fentanilo es un opioide sintético[citrato de N-(1-fenil-4 piperidinol) propionanilida], que se presenta como un polvo blanco cristalino, soluble en agua (2,5%) y alcohol. Su peso molecular es 528,59 y punto de fusión es 149-151°C. Presenta una alta liposolubilidad, propiedad que le confiere diferencias farmacocinéticas importantes respecto a la morfina. Posee una potencia 50 a 100 veces mayor que la morfina, pero tiene una duración de acción corta. Los opioides muy liposolubles como el fentanilo proporcionan una analgesia segmentaria, permaneciendo confinados en el punto de inyección, por lo que si ésta se realiza cerca de la zona dolorosa se podrá obtener una analgesia intensa y muy localizada (Dahlstrom y cols, 1986). Tienen un inicio de acción rápido y una duración corta. El paso a la sangre desde el espacio epidural es tan rápida que los perfiles de concentración plasmática se asemejan estrechamente con los obtenidos después de la administración intramuscular o endovenosa. Al comparar los efectos del fentanilo administrado por vía endovenosa o epidural, se observa que el comienzo de la analgesia es más rápido después de la inyección endovenosa. Los efectos analgésicos del fentanilo epidural están mediados en parte por acción de los RO de la médula espinal y en parte por absorción sistémica y activación de RO supraespinales.

Clínicamente, cuando el fentanilo se administra por vía epidural o endovenosa, las dosis utilizadas, la calidad de la analgesia, la concentración plasmática y los efectos indeseables son similares (Glass y cols, 1992). Debido a estas características, el fentanilo no se utiliza individualmente por vía epidural, sino que se asocia a otros analgésicos como los AL. El metabolismo del fentanilo cuando se administra por vía epidural no ha sido establecido de forma definitiva, aunque como se ha mencionado anteriormente se eliminan de su lugar de acción

por dos vías: difusión a lo largo del neuroeje (LCR) y reabsorción vascular siendo posteriormente metabolizado a nivel hepático.

3.2.5. Mecanismos de acción de los opioides a nivel espinal

Tras la administración espinal (subaracnoidea, epidural) los opioides se unen y activan RO situados en las láminas superficiales del ADME. A este nivel, se ha descrito la presencia de RO μ , δ y κ , aunque la función de estos últimos modulando la transmisión del dolor no se conoce con exactitud. Cuando los opioides se administran por vía espinal se fijan a los RO, localizados en las membranas pre y postsinápticas de las neuronas situadas en las distintas láminas de la sustancia gris medular. Durante la transmisión del dolor, la activación de las fibras sensoriales induce un incremento de calcio intracelular a través de los canales de voltaje dependientes, y como consecuencia se produce la liberación del transmisor excitatorio. Los RO situados a nivel presináptico, limitan o impiden el flujo de calcio y disminuyen la liberación de neurotransmisores excitatorios y por lo tanto la transmisión del dolor. A nivel post-sináptico los transmisores excitatorios se unen a receptores específicos que están directa o indirectamente acoplados a canales de iónicos; su activación induce la hiperpolarización de la membrana neuronal y la transmisión del impulso. La activación de los RO post-sinápticos produce un incremento de la conductancia al potasio que induce su salida de la célula, fenómeno que requiere la movilización de calcio intracelular a partir del retículo endoplasmático. Como consecuencia se produce una hiperpolarización de la membrana post-sináptica que eleva el umbral de activación, dificulta la transmisión del impulso nociceptivo y, como consecuencia se produce analgesia.

Además de inhibir la transmisión de las fibras aferentes sensoriales primarias, los opioides administrados por vía sistémica activan los sistemas inhibitorios descendentes que, desde el cerebro medio y el tálamo, ejercen un control inhibitorio sobre el asta posterior de la médula. Parece ser que esta activación se produce también tras la administración espinal de opioides, hecho que podría estar en relación a la difusión de los mismos a la circulación general.