

Efecto Vasomotor Después de la Intoxicación Aguda con Bupivacaína y Levobupivacaína Vía Intraperitoneal en Ratones, Analizado por Imagen Infrarroja Digital

Angelo Manoel Grande Carstens ¹, Elizabeth Milla Tambara, TSA ², Jorge Eduardo Fouto Matias ³, Marcos Leal Brioschi ⁴, Daniel Colman ⁵, Márcio Grande Carstens ⁶

Resumen: Carstens AMG, Tambara EM, Matias JEF, Brioschi ML; Colman D, Carstens MC – Efecto Vasomotor Después de la Intoxicación Aguda con Bupivacaína y Levobupivacaína Vía Intraperitoneal en Ratones, Analizado por Imagen Infrarroja Digital.

Justificativa y objetivos: El estudio del efecto vasomotor de los anestésicos locales (AL), es de suma importancia para el análisis del apareamiento de efectos cardiotoxicos, neurotóxicos e interacciones medicamentosas. Con el fin de encontrar un fármaco más seguro que la bupivacaína racémica, el presente estudio se propuso analizar por imagen infrarroja digital, el efecto vasomotor de la intoxicación aguda de la bupivacaína y de la levobupivacaína vía intraperitoneal en ratones.

Método: Fueron usados 30 ratones machos de la raza Wistar, divididos en tres grupos (n = 10) y sometidos a una inyección intraperitoneal de AL. En el Grupo C (Control), fue realizada una inyección intraperitoneal de suero fisiológico al 0,9% 1 mL. En el Grupo B (bupivacaína), una inyección intraperitoneal de bupivacaína racémica al 0,5% (R50-S50), dosis de 20 mg.kg⁻¹ de peso. En el Grupo L (levobupivacaína), una inyección intraperitoneal de levobupivacaína al 0,5%, con exceso enantiomérico (S75-R25) en dosis de 20 mg.kg⁻¹ de peso. Después de procedió a la filmación termográfica continua desde el momento anterior a la inyección hasta 30 minutos después de ella. Los resultados de las filmaciones se analizaron de forma gráfica, verificando la temperatura máxima de cada ratón y la temperatura promedio del sistema que abrigaba al animal.

Resultados: Los resultados del análisis gráfico revelaron que no hubo diferencia entre el Grupo L y el Grupo C, y que la temperatura promedio se mantuvo estable durante todo el experimento en los dos grupos. En el Grupo B, se produjo un fenómeno de aumento de temperatura después de la inyección intraperitoneal de bupivacaína.

Conclusiones: Los resultados demostraron que el efecto vasomotor de la toxicidad aguda de la levobupivacaína fue similar al Grupo C con suero fisiológico, por medio de estudios macroscópicos por filmación digital infrarroja, y que se produjeron alteraciones vasomotoras (vasoconstricción), con la intoxicación por bupivacaína respecto del Grupo C y con relación al Grupo L.

Descriptores: ANESTÉSICO, Local: bupivacaína, levobupivacaína; ANIMALE, Raton; FÁRMACO, Vasodilatadores: nicardipina, fentolamina; TÉCNICAS DE MEDICION, Temperatura.

[Rev Bras Anestesiol 2011;61(2): 101-107] ©Elsevier Editora Ltda.

INTRODUCCIÓN

La actividad clínica de los anestésicos locales (AL), varía según su estructura y puede ser modulada por muchos factores de naturaleza físico-química, como por ejemplo: liposolubilidad, pKa, y porcentaje de unión a proteínas ¹. La aplicación

de la estereoisomería en la industria farmacéutica posibilitó el surgimiento de anestésicos locales (AL) cada vez más elaborados ².

La bupivacaína es uno de los AL más utilizados en bloqueos, pues su potencia está relacionada con la liposolubilidad al bloqueo sensitivo de excelente calidad y a la ausencia de bloqueo motor pronunciado en media concentración (0,5%). Su índice terapéutico es pequeño porque al revés de la lidocaína, las diferencias de las concentraciones cardiotoxicas y neurotóxicas son muy bajas, de modo que un accidente cardiotoxic puede ocurrir sin pródromos neurológicos, conforme a los relatos de algunos accidentes inesperados con su uso clínico ³. La bupivacaína se constituye de una mezcla equimolar entre dos enantiómeros: R(+) y S(-) bupivacaína. Si partimos de los isómeros purificados de la molécula del anestésico local, se puede manipular la relación enantiomérica de un compuesto racémico. Con ese artilugio, mejoramos su eficacia y la disminución de su toxicidad potencial, con la elevación del índice terapéutico. La levobupivacaína está constituida por la mezcla enantiomérica de bupivacaína (S75-R25) al 0,5% ⁴. La toxicidad de la levobupivacaína es menor en relación con la de la bupivacaína ⁵⁻⁷, pero también existen relatos de accidentes con la levobupivacaína ⁸.

Recibido de la Universidad Federal de Paraná (UFPR), Paraná, Brasil.

1. Anestesiólogo con postgrado en Salud del Trabajo; Máster en Clínica Quirúrgica por la UFPR; Doctorando del Programa de Postgrado en Clínica Quirúrgica de la UFPR

2. Profesora Titular de la Asignatura de Anestesiología de la PUC-PR; Profesora Adjunta de la Asignatura de Anestesiología de la UFPR; Doctora en Clínica Quirúrgica por la UFPR

3. Profesor Adjunto del Departamento de Cirugía de la UFPR; Doctor en Cirugía Digestiva por la Universidad de Montpellier, Francia

4. Profesor Invitado por el Departamento de Postgrado en Cirugía UFPR; Médico Investigador del Centro de Dolor del HCFMUSP y Doctorando del Departamento de Ingeniería Mecánica UFPR; Con post-doctorado por el Departamento de Neurología y Centro de Dolor del HCFMUSP.

5. Anestesiólogo y Médico Forense; Doctor en Clínica Quirúrgica por la UFPR

6. ME3 del CET/SBA del Hospital de Clínicas de la UFPR.

Artículo sometido el 27 de febrero de 2010.

Aprobado para publicación el 23 de octubre de 2010.

Dirección para correspondencia:

Dr. Angelo Manoel G. Carstens

Rua Coronel Menna Barreto Monclaro, 510,

Centro

80420-070 – Curitiba, PR, Brasil

E-mail: angelocarstens@pop.com.br

Los efectos de la toxicidad de la bupivacaína en la resistencia vascular periférica son controvertidos, siendo reportadas tanto la vasodilatación como la vasoconstricción. Un estudio probó la hipótesis de que el uso de vasodilatadores permite una menor toxicidad neurológica con éxito en un modelo de ratones sometidos a la infusión continua de bupivacaína⁹. Se sugiere que los vasoconstrictores acentúan la neurotoxicidad por el aumento de la concentración plasmática de bupivacaína y tal vez, los vasodilatadores tengan un efecto protector. Otros estudios fueron conducidos con el uso de vasoconstrictores¹⁰ y demostraron que el aumento de la vasoconstricción periférica aumenta significativamente la toxicidad, siendo necesarias dosis menores de AL para las convulsiones y el paro cardíaco. El uso de vasodilatadores asociados a los AL, como la nicardipina y la fentolamina, trajo un efecto protector para la intoxicación aguda venosa del AL¹¹. Varios otros estudios fueron llevados a cabo con la asociación de vasoconstrictores, vasodilatadores, anestésicos generales inhalatorios o venosos, indicando respuestas controvertidas con relación al estudio de la toxicidad del anestésico local^{12,13}.

Las interacciones con otros fármacos tal vez sean más comunes de lo que se piensa, y pueden ser tan beneficiosas como malélicas. También los efectos hemodinámicos de los anestésicos locales son propuestos en cuatro sitios anatómicos: acción directa en el músculo cardíaco o liso vascular; acción directa en los nervios autonómicos; reflejos evocados; y acción directa en el SNC¹⁴.

Si a eso le añadimos la gran gama de variables que pueden alterar el estado vasomotor, e incluso las eventuales interacciones entre los fármacos, se justifica la creación de un modelo de estudio con el objetivo de evaluar comparativamente el efecto vasomotor de la toxicidad aguda de la bupivacaína con relación a la levobupivacaína vía intraperitoneal en ratones, por medio de la termografía infrarroja.

MÉTODO

El protocolo experimental utilizado en este estudio fue llevado a cabo respetando los principios éticos del Colegio Brasileño de Experimentación Animal (COBEA, 1999). El protocolo experimental se aprobó por la Comisión de Ética del Hospital de las Clínicas UFPR.

Se usaron 30 ratones machos de la raza Wistar (*Rattus norvegicus albinus*, *Rodentia mammalia*), con edades entre los 120 a los 153 días (promedio de 135,9 días). En el preoperatorio, se les suministró pienso estándar y agua *ad libitum*, hasta 12 horas antes del procedimiento.

El experimento fue realizado en el Laboratorio de Investigación en Postgrado en Clínica Quirúrgica de la UFPR. Se admitió una mínima variación térmica, con una temperatura ambiental que se mantuvo en los 21°C y una humedad relativa del aire al 75%. Esas medidas se verificaron con un termohigrómetro de bulbo seco y húmedo (Incotherm, Br). Las pérdidas de calor por convección fueron minimizadas manteniéndose las puertas y las ventanas cerradas, y un mínimo de movimiento alrededor de los animales. El flujo

de aire fue controlado con un anemómetro digital de palas giratorias, modelo HHF 300 A (Omega Engineering, Inc), a una distancia de 10 cm del animal, manteniendo la velocidad del flujo de aire inferior a 0,2 m.s⁻¹. Este es el valor de transición entre la pérdida de calor por convección libre y forzada.

Los animales se dividieron en tres grupos:

Grupo C – Control: inyección intraperitoneal de suero fisiológico al 0,9% 1 mL

Grupo B – inyección intraperitoneal de bupivacaína 0.5% en dosis de 20 mg.kg⁻¹

Grupo L – inyección intraperitoneal de levobupivacaína al 0.5% en dosis de 20 mg.kg⁻¹.

Los animales fueron puestos en jaulas con cinco animales en cada una. En el momento del experimento, se ponía un solo animal por jaula. Estando libre de interferencias del medio y de la anestesia con otros fármacos, se procedía entonces a la filmación termográfica continua en tres etapas:

- Antes de la inyección documentada continuamente por el termovisor;
- Inyección intraperitoneal del anestésico local, conforme a los grupos;
- Observación y filmación de los efectos vasomotores del fármaco inyectado intraperitonealmente por un período de 30 minutos.

Se usó un sensor Thermovision AGEMA550 (FLIR SystemsTM, Suecia), para captar el rango espectral de las ondas electromagnéticas emitidas entre 3,5-5 μm (ondas en el espectro infrarrojo medio). La resolución espacial máxima obtenida fue de 0,1 a 0,2 mm.

La irradiación infrarroja emitida naturalmente por objetos en el ambiente es captada y convertida por medio de un detector de PtSi enfriado con nitrógeno líquido (*steering cycle*), en una señal eléctrica. Esa señal se procesa en una planilla numérica de 76.000 puntos de temperatura absoluta calibrados por cuadro, y representados instantáneamente en una imagen térmica con una resolución de 320x240 pixels y una sensibilidad térmica mayor que 0,1°C.

La cámara fue colocada en un soporte vertical, a 1m de distancia del animal.

Las imágenes se procesaron en un computador Pentium IV 3,0 GHz acoplado a una placa PCMCIA. Por medio del programa específico, ThermaCAMTM Researcher, FLIR Systems (Suecia), las imágenes se grabaron en siete cuadros por segundo, durante todo el momento previo a la inyección, y continuando durante la inyección y durante 30 minutos más, bajo las mismas condiciones ambientales ya descritas. Todas las imágenes fueron representadas por termogramas infrarrojos en un monitor de vídeo y gravadas en CD Rom para el posterior análisis con el software.

Las imágenes se dibujaron con Plotter utilizando una amplitud térmica (*range*) entre 32,9°C y 19,2°C, temperatura promedio (*level*) de 30°C y escala colorimétrica (*pallette*) continua "RAINBOW900", en que los colores blanco, rojo, amarillo, verde, azul y negro representaron, respectivamente, una

escala decreciente de las áreas de temperatura, igualmente distribuidas en la escala, desde la más caliente hacia la más fría. Esa escala se mantuvo hasta el final del experimento.

Para fines del estudio termodinámico, los resultados de la filmación fueron analizados previamente en forma gráfica de la siguiente manera:

1. En el eje Y – dos variables:

Temperatura máxima, captada dentro de la jaula de acrílico donde se encontraba el ratón. Una vez que el animal se movía sin limitaciones dentro de la jaula, se haría un mapeo de los puntos de mayor temperatura, correspondiendo al compartimiento central, o sea, el de los ojos y el de las orejas.

Temperatura promedio captada en toda el área del experimento, o sea, la del ratón dentro de la jaula. Sirvió para demostrar fenómenos intrínsecos al animal que influyesen significativamente en ese sistema semicerrado de cambios de calor.

2. En el eje X – el tiempo, en minutos.

Posteriormente al procedimiento, los animales fueron transferidos para jaulas apropiadas y observados hasta su recuperación. Las jaulas estuvieron identificadas de acuerdo con el grupo, distribuyéndose cinco animales en cada una. Se les ofreció libre acceso al agua, y la alimentación se reestableció después de 12 horas. Se observó el estado clínico de los animales diariamente, evaluándose la actividad motora, el comportamiento y eventuales señales que sugiriesen alguna enfermedad. Después del experimento, los animales se sacrificaron con una dosis inhalatoria letal de éter dietílico.

Para el análisis de las alteraciones térmicas, fueron comprobados los atributos gaussianos, la independencia y la homogeneidad de las variables.

Cuando los test anteriores estaban a tono con los criterios propuestos, se utilizaron el análisis univariado ANOVA y el test paramétrico de Tukey para establecer la significancia de los resultados.

En todos los test, se estableció el intervalo 0,05 ó 5% ($p < 0,05$) como nivel de rechazo de la hipótesis nula. Para eso, se recurrió al programa específico Statistica 5.1.

Inicialmente, los límites de precisión, PT, relativos a las mediciones de temperatura, se calcularon como dos veces la desviación estándar de cada conjunto de observaciones de la temperatura T ($PT = 2sT$) y el error intrínseco del sensor (*Bias limit*), $BT = 0,001$ K, para cada punto de temperatura. Así, el límite de precisión en la medición de T fue estimado utilizando la ecuación de propagación propuesta por Kline y McClintock citado en Kline y Steele (1953):

$$UT = \sqrt{PT^2 + BT^2}$$

UT = inseguridad de la mensuración de la temperatura; PT = límite de precisión; BT = error intrínseco del sensor (bias limit).

Como BT es mucho menor que PT, el termo es depreciable en presencia de la ecuación. Como consecuencia, las inseguridades sobre las temperaturas para cada punto se computaron de la siguiente forma:

En los gráficos de los resultados de este estudio, cada punto de temperatura está representado como $T \pm UT$. Para este modelo, se aplicó la primera ley de la Termodinámica para un sistema cerrado en régimen permanente.

El volumen control del sistema se definió como la región comprendida entre la porción central y la periferia del animal, o sea, desde los órganos internos hasta la superficie cutánea externa. Se adoptó la mensuración de una temperatura constante y representativa de la distribución térmica homogénea para ese volumen control, que es la temperatura central. Se midió la pérdida de calor del ratón hacia el medio externo, teniendo en cuenta la masa y el calor específico del animal (3,8 kJ/kg.°C), divididos por el intervalo total de tiempo del experimento:

$$Q = m.c. DT / Dt$$

Q = pérdida de calor [W]; m = masa del animal [kg]; c = calor específico del animal [J/(kg.°C)]; DT = diferencia entre las temperaturas inicial y final [°C]; Dt = intervalo de tiempo de cada experimento [s].

De esa forma, se pudo determinar la potencia (o el rango de transferencia de calor) para cada grupo. Los resultados de la pérdida de calor por el compartimiento central se expresaron en Watts (Watts), o sea, calor perdido (Joule), por unidad de tiempo (segundos).

RESULTADOS

Las variables ambientales (temperatura, humedad y velocidad del aire), permanecieron estables durante todo el procedimiento y ningún animal se murió durante el experimento.

El análisis de la temperatura promedio captada en toda el área del experimento, o sea, la monitorización del ratón (objeto del estudio), dentro de la jaula (medio ambiente), fue representada por la variable A en el eje Y de la representación gráfica de la filmación del estudio termodinámico, y sirvió para demostrar fenómenos intrínsecos al animal que influyesen significativamente en el sistema de cambios de calor, porque como el animal estaba en movimiento, no siempre realizaba un ángulo ortogonal con el termovisor, para que fuesen registrados los puntos de mayor temperatura, como los ojos y las orejas. El análisis gráfico de la variable B demostró un estándar oscilatorio de captación de la temperatura máxima en el termograma, los ojos y las orejas (Figura 1 línea negra variable B eje Y). En este estudio, se indicaron como puntos de mayor temperatura los ojos y las orejas, correspondiendo al compartimiento central.

Representación gráfica de los termogramas

Grupo C o Grupo Control

En el eje Y: la variable (A) representa de forma gráfica, la temperatura promedio de las alteraciones térmicas del ratón dentro de la jaula; la variable (B) representa la temperatura máxima de los ojos y de las orejas del animal.

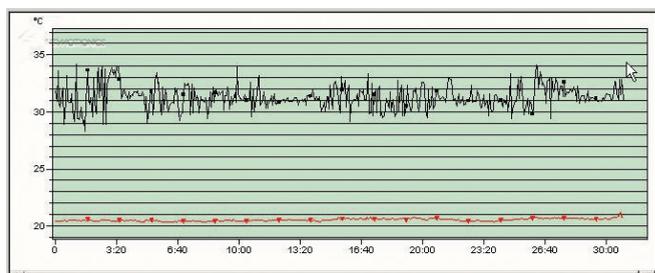


Figura 1 – Análisis Gráfico: Filmación de un Animal Grupo C.

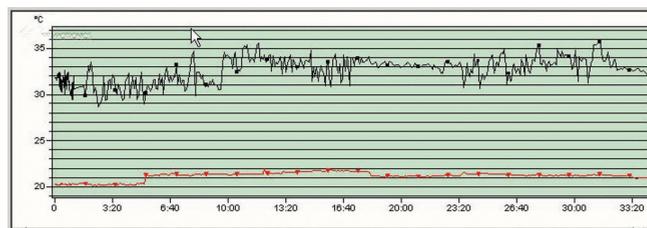


Figura 2 – Análisis Gráfico del Termograma del Grupo B (Bupivacaína).

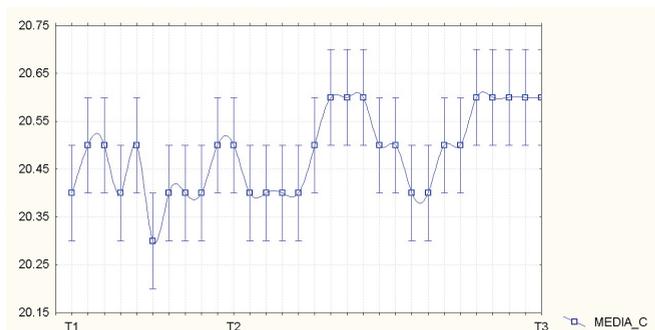


Gráfico 1 – Promedio \pm UT de las Temperaturas Promedio de los Animales del Grupo C.

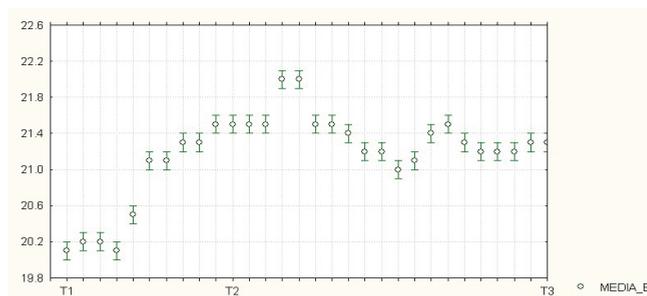


Gráfico 3 – Promedio \pm UT de las Temperaturas Promedio de los Animales del Grupo B.

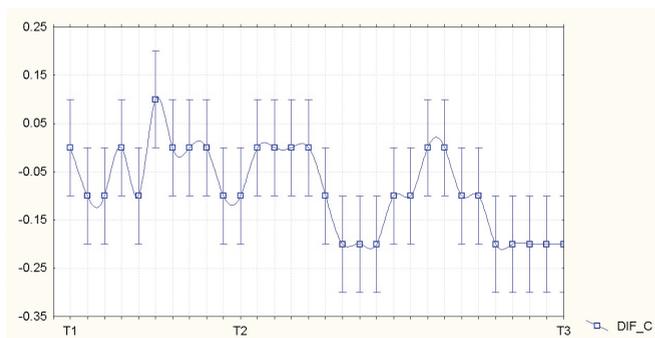


Gráfico 2 – Promedio \pm UT de ΔT ($^{\circ}C$) del Grupo C.

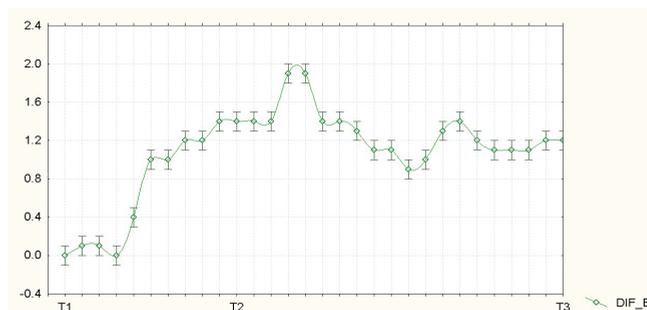


Gráfico 4 – Promedio \pm UT de ΔT ($^{\circ}C$) del Grupo B.

GRUPO B O GRUPO BUPIVACAÍNA

En el grupo B, hubo un aumento de temperatura de aproximadamente $1^{\circ}C$, cinco minutos después de la inyección intraperitoneal de bupivacaína, persistiendo hasta los 18 minutos después del experimento, y sufriendo una disminución después de 20 minutos, como vemos en la Figura 2. Se registró una diferencia de respuesta vasomotora del Grupo B con relación al C.

El análisis gráfico de la variable A, que representa la temperatura promedio del Grupo Bupivacaína, constató que hubo un aumento de la temperatura promedio en la jaula (trazado en rojo Figura 2), lo que prueba que el uso de la bupivacaína alteró la fisiología del animal, generando la alteración de la temperatura promedio del conjunto ratón-jaula.

GRUPO L O GRUPO LEVOBUPIVACAÍNA

Los resultados del análisis gráfico revelaron que no hubo diferencia entre los grupos Levobupivacaína y Control. La temperatura promedio de la jaula permaneció estable durante todo el experimento (variable A, línea roja en el eje Y).

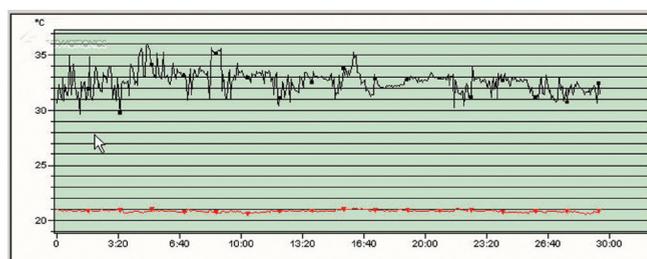


Figura 3 – Análisis Gráfico del Grupo L.

EFFECTO VASOMOTOR DESPUÉS DE LA INTOXICACIÓN AGUDA CON BUPIVACAÍNA Y LEVOBUPIVACAÍNA VÍA INTRAPERITONEAL EN RATONES, ANALIZADO POR IMAGEN INFRARROJA DIGITAL.

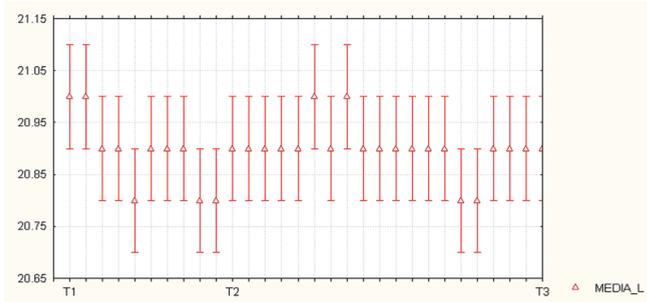


Gráfico 5 – Promedio \pm UT de las Temperaturas Promedio de los Animales del Grupo L.

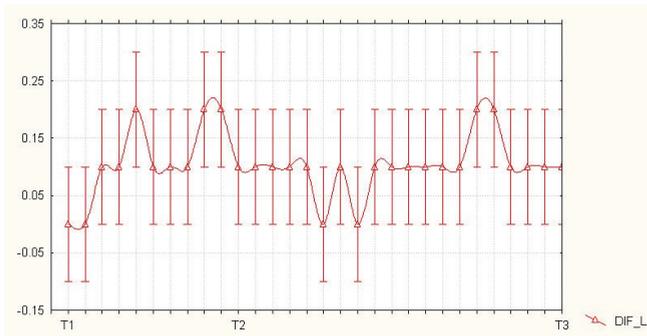


Gráfico 6 – Promedio \pm UT de ΔT ($^{\circ}C$) del Grupo L.

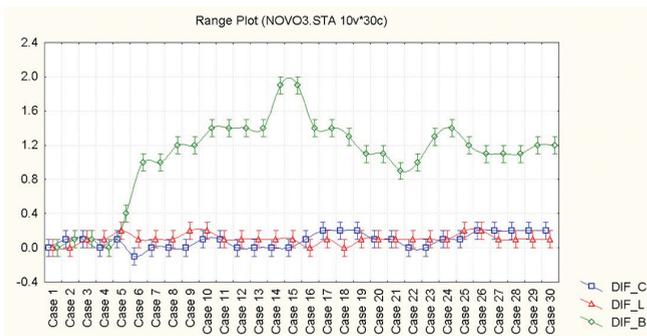


Gráfico 7 – Promedio de las Diferencias de las Temperaturas Promedio en Todos los Grupos.

TERMOGRAMAS

Cuando se identificó la diferencia gráfica, se buscaron en la base de datos los termogramas específicos para el análisis. Aquí quedó demostrado el T1 (después de la inyección intraperitoneal), T2 (10 minutos después del termograma inicial) y T3 (30 minutos después de la inyección) con relación a los grupos C, B y L.

Los termogramas iniciales T1 fueron homogéneos entre sí con relación a los tres grupos, no habiendo ninguna alteración de temperatura en los minutos iniciales en ninguno de los grupos.

No hubo diferencia entre los grupos C y L, en todos los tiempos, como vemos en las Figuras 4, 5 y 6.

Entonces, los termogramas T1, T2 y T3 estarán representados una sola vez, sin mencionar el grupo C o L.

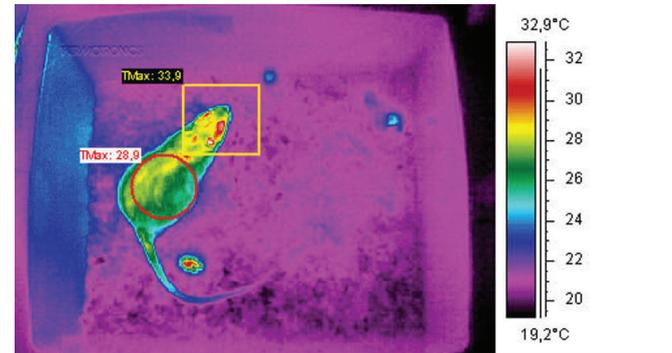


Figura 4 – T1 – Termograma Inicial de los Grupos: Control y Levobupivacaína.

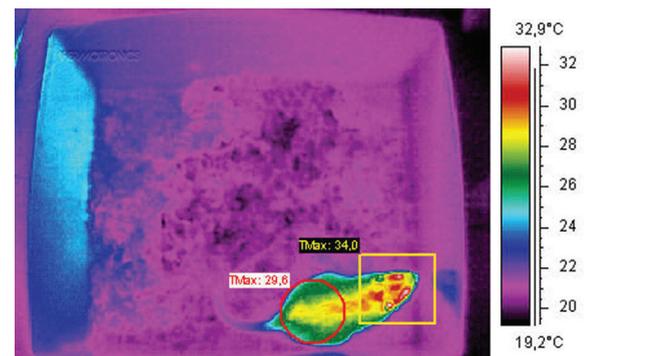


Figura 5 – T2 – Termograma 10 Minutos Después de la Inyección, Grupos C y L.

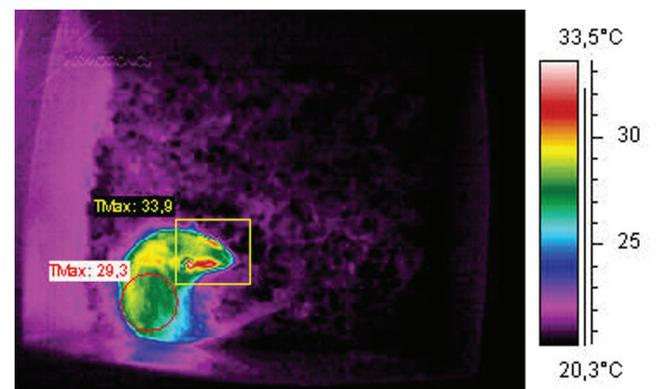


Figura 6 – T3 – Termograma 30 Minutos Después de la Inyección Intraperitoneal, Grupos C y L.

El grupo B fue diferente con relación a los grupos C y L, en T2 y T3. Observar el aumento de temperatura en la región de los ojos y las orejas en T2 y T3.

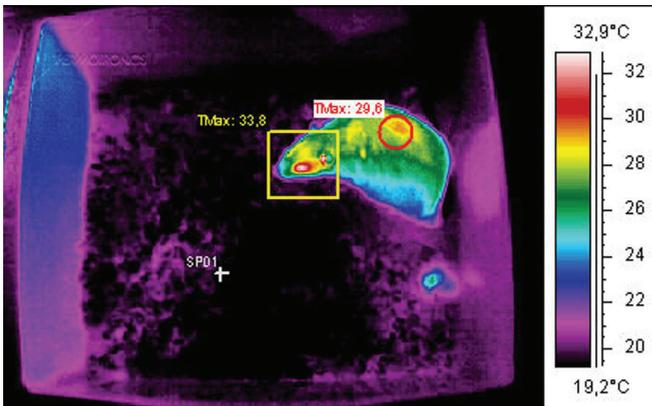


Figura 7 – T1 - Grupo B o Bupivacaína.

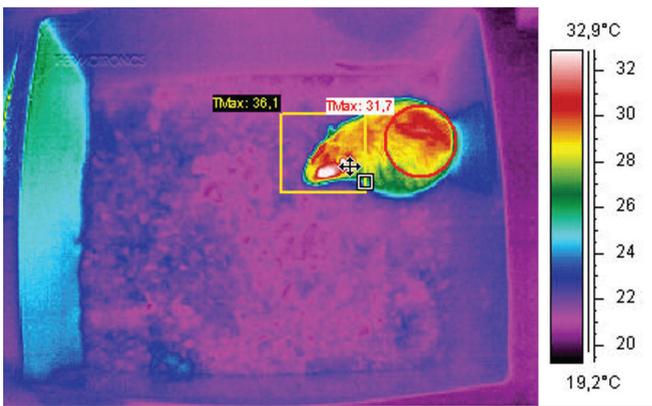


Figura 8 – T2 – Grupo B.

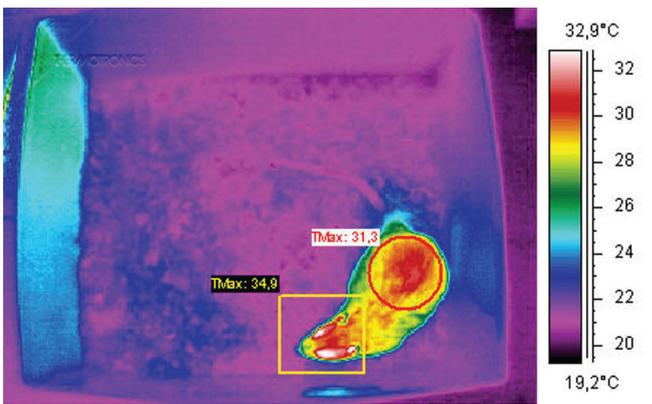


Figura 9 – T3 – Grupo B.

No hay diferencia estadística entre los valores encontrados en la diferencia de temperatura entre T1 y T3 en los grupos control y levobupivacaína.

Hay una diferencia estadística entre los valores encontrados en la diferencia de temperaturas entre T1 y T3 en los grupos control y levobupivacaína, con relación a la bupivacaína, como vemos en Quadro 1.

Los valores expresados en W, o sea, J/s, se obtienen dividiendo los valores de la tabla anterior por 1.800 segundos (30 minutos de experimento).

Cuadro 1 – Tasa de Transferencia de Calor Entre los Grupos.

Grupos.

Grupo Control	91,8 ± 96,34 J
Levobupivacaína	113,87 ± 61,2 J
Bupivacaína	1.182,81 ± 541,36 J*

* Estadísticamente significativo.

DISCUSIÓN

Por medio de ese modelo, comprobamos que el grupo intoxicado con levobupivacaína tuvo un comportamiento similar al del control. En el grupo intoxicado con bupivacaína, hubo una diferencia en la resultante del promedio de temperatura del conjunto jaula + ratón, y el aumento de la temperatura de los animales, principalmente en la región de los ojos y las orejas, y también en el dorso. Ese fenómeno podría ser explicado por vasoconstricción, habiendo un desvío de la sangre de la periferia hacia la circulación corazón-pulmón-cerebro. Así explicamos la hipertermia encontrada en la región ojos-orejas. Otra hipótesis posible es la de que existan contracciones musculares, en la medida en que hay una absorción del AL intraperitonealmente.

De manera general, los estudios sobre los efectos vasomotores de la toxicidad del anestésico local son controvertidos y sufren las influencias de diversas variables. Los efectos de la bupivacaína sobre la vasculatura periférica también son controvertidos, siendo descritas tanto la vasodilatación como la vasoconstricción.

Los efectos vasodilatadores de la nicardipina y de la fentolamina aumentan la dosis acumulativa, pero no afectan el nivel plasmático para que ocurran convulsiones inducidas por bupivacaína. Bernards y col. ¹¹ observaron que ratones protegidos con nicardipina y fentolamina necesitaron, respectivamente: 7,6 ± 1,5 y 8,1 ± 1,1 mg.kg⁻¹ con relación al control 5,8 ± 1,5 mg.kg⁻¹ de bupivacaína infundida continuamente para convulsionar. En el momento de la convulsión, los niveles plasmáticos y cerebrales fueron iguales desde el punto de vista estadístico, lo que corrobora la tesis de que los fenómenos vasoactivos interfieren en la dinámica de la distribución del AL en el modelo de toxicidad aguda por infusión venosa.

Se observó un efecto protector del propofol y del sevoflurano en modelos de toxicidad aguda por bupivacaína en ratones, lo que sugiere que esos mecanismos de protección no debidamente aclarados, nos indican una acción central de la bupivacaína sobre el sistema gabaérgico ¹².

Con relación a la evaluación de la influencia de la clonidina en la toxicidad EV de la bupivacaína, se observó un efecto en razón de las propiedades antiarrítmicas de α_2 agonista. Considerando como significativa la intoxicación aguda por bupivacaína en la epidural con inyección intravascular acci-

dental en bolo, tenemos una asociación plausible con el uso de clonidina en el bloqueo como reemplazo a los opioides. La nicardipina también demostró ser una protectora en la intoxicación venosa aguda, siendo propuesto un mecanismo de protección por inhibición de los canales de calcio y la disminución de las interacciones con la bupivacaína ¹⁵.

Un estudio sobre toxicidad en cerdos con bupivacaína llega a la conclusión de que la adicción de epinefrina aumenta significativamente la vasoconstricción periférica y la toxicidad, siendo necesario administrar una dosis menor para convulsiones y paro cardíaco ¹⁰.

No formó parte de este protocolo la monitorización de parámetro, como presión arterial promedio, electroencefalografía y electrocardiografía, para evitar el contacto del animal con los equipos de monitorización que pudiesen influir en los resultados de esta investigación.

Cuando un grupo quiere estudiar el estado vasomotor de un ser vivo, debe haber una adecuada preparación de los animales, se debe saber controlar los fenómenos atmosféricos dentro del laboratorio experimental y utilizar equipos de alta precisión. Esos ítems fueron cuidadosamente analizados y confrontados, para poder establecer la validación de este modelo experimental.

En este estudio, se tuvo el cuidado de mantener a los animales en ayuno por 12 horas antes del experimento, porque algunos estudios revelaron que parte de la energía adquirida por los alimentos se libera en forma de calor ¹⁶.

Después de una comida, la temperatura corporal superficial puede aumentar de 1°C a 2°C, siendo su máximo alcanzado 30 minutos después del término de la comida ¹⁷.

Los animales se mantuvieron hidratados *ad libitum*, ya que otro factor importante que afecta la temperatura superficial es el balance hídrico. Si el contenido del agua del organismo se reduce, su conductividad térmica también se reducirá ¹⁸.

La temperatura del organismo depende de su flujo sanguíneo, cuando el cuerpo produce un calor excesivo durante los ejercicios intensos, la temperatura rectal puede aumentar temporalmente entre 1,3°C a 3°C más que la temperatura central normal ¹⁹. Así evitamos que los animales aumentasen su actividad física y metabólica antes del experimento. Se les agarró cuidadosamente por el lomo, para impedir que se escapasen o que se estresasen antes de la inyección intraperitoneal. En la actividad física, la producción de calor puede aumentarse de 10 a 20 veces, subiendo la temperatura muscular más que la temperatura central ²⁰. La liberación de hormonas, como la adrenalina, bajo estrés, puede causar vasoconstricción cutánea y reducir la temperatura cutánea, generando una heterogeneidad en la temperatura inicial en los ratones del mismo grupo, si no se toman las debidas precauciones ²¹.

Por tanto, este estudio concluye que el efecto vasomotor de la toxicidad aguda de la levobupivacaína fue similar al Gru-

po Control con suero fisiológico, por medio de estudios macroscópicos por filmación digital infrarroja.

Hubo más alteraciones vasomotoras con la intoxicación por bupivacaína (vasoconstricción), que con relación al Grupo Control y al Grupo Levobupivacaína.

REFERENCIAS

01. Berde CB, Strichartz GR – Local Anesthetics, em: Miller RD - Anesthesia, 5th Ed, Philadelphia, Churchill Livingstone, 2000;491-517.
02. Simonetti MPB, Batista RA, Ferreira FMC – Estereoisomeria: a interface da tecnologia industrial de medicamentos e da racionalização terapêutica. Rev Bras Anesthesiol, 1999;48:390-399.
03. Simonetti MPB, Ferreira FMC – Does the d-isomer of bupivacaine contribute to the improvement of efficacy in neural block? Reg Anesth Pain Med, 1999;24(3/suppl):43.
04. Delfino J, Vale NB, Magalhães Filho E – Ropivacaína e levobupivacaína a 0,45% associadas a opióides em anestesia peridural para cesariana: estudo comparativo. Rev Bras Anesthesiol, 1999;49:244-248.
05. Chang DH, Ladd LA, Wilson KA et al. – Tolerability of large-dose intravenous levobupivacaine in sheep. Anesth Analg, 2000;91:671-679.
06. Kopacz DJ, Allen HW, Thompson GE – A comparison of epidural levobupivacaine 0.75% with racemic bupivacaine for lower abdominal surgery. Anesth Analg, 2000;90:642-648.
07. Pirotta D, Sprigge J – Convulsions following axillary brachial plexus blockade with levobupivacaine. Anaesthesia, 2002;57:1187-1189.
08. Crews JC, Rothman TE – Seizure after levobupivacaine for interscalene brachial plexus block. Anesth Analg, 2003;96:1188-1190.
09. Fukuda H, Hirabayashi Y, Shimizu R et al. – Sevoflurane is equivalent to isoflurane to attenuating bupivacaine induced arrhythmias and seizures in rats. Anesth Analg, 1996;83:570-573.
10. Bernardis CM, Carpenter RL, Rupp SM et al. – Effect of midazolam and diazepam premedication on central nervous system and cardiovascular toxicity of bupivacaine in pigs. Anesthesiology, 1989;70:318-323.
11. Oda Y, Funao T, Tanaka K et al. – Vasodilation increases the threshold for bupivacaine-induced convulsions in rats. Anesth Analg, 2004;98:677-682.
12. Ohmura S, Ohta T, Yamamoto K et al. – A comparison of the effects of propofol and sevoflurane on the systemic toxicity of intravenous bupivacaine in rats. Anesth Analg, 1999;88:155-159.
13. Badgwell JM, Heavner JE, Kytta J – Bupivacaine toxicity in young pigs is age-dependent and is affected by volatile anesthetics. Anesthesiology, 1990;73:297-303.
14. Blair MR – Cardiovascular pharmacology of local anaesthetics. Br J Anaesth, 1975;47(suppl):247-252.
15. Matsuda F, Kinney WW, Wright W et al. – Nicardipine reduces the cardio-respiratory toxicity of intravenously administered bupivacaine in rats. Can J Anaesth, 1990;37:920-923.
16. Becker DP – Ein neues Konzept der Ernährungswissenschaft: Termogenese. Bild der Wissenschaft, 1980; 12:60-65.
17. Zahorska-Markiewicz B – Thermic effect of food and exercise in obesity. Eur J Appl Physiol, 1980;44:231-235.
18. Ekblom B, Greenleaf CJ, Greenleaf JE et al. – Temperature regulation during exercise dehydration in man. Acta Physiol Scand, 1970;79:475-483.
19. Guyton AC – Human Physiology and Mechanism of Disease, 5th Ed, New York, Saunders, 1992;946-961.
20. Astrand PO, Rodahl K – Textbook of Work Physiology. New York, McGraw-Hill, 1970.
21. Kirsch KA – Physiology of Skin Surface Temperature, em: Engel JM, Ring EFJ - Thermological Methods. Wwinheim, Verlagsgesellschaft, 1985;1-9