



## FORMACIÓN

## Neosaxitoxina, ¿un intruso prometedor en anestesia locorregional?

Jiménez Tortosa MR (1), Carretero de la Encarnación B (2).

Hospital General Universitario de Albacete.

### Resumen

En los últimos años se ha investigado sobre la necesidad de nuevas moléculas que actúen como anestésicos locales o coadyuvantes de estos y que prolonguen la duración del efecto anestésico con menos eventos adversos. En este intento de búsqueda, han surgido en la actualidad anestésica ciertas neurotoxinas cuyo efecto ha sido estudiado de forma experimental en animales y algunos humanos, mostrando una duración de acción de la anestesia y analgesia impensable con los anestésicos locales en una dosis única, salvo que se utilicen sistemas de infusión continua. A su vez, la ausencia de efectos indeseables a nivel miocárdico y sobre el sistema nervioso central (SNC) de dichas neurotoxinas resulta prometedor, aunque todavía se precisan más estudios para establecer la dosis mínima eficaz y dosis tóxica, así- como otros posibles efectos secundarios todavía no descubiertos.

### Introducción

En los últimos años se ha investigado sobre la necesidad de nuevas moléculas que actúen como anestésicos locales o coadyuvantes de estos y que prolonguen la duración del efecto anestésico con menos eventos adversos. En este intento de búsqueda, han surgido en la actualidad anestésica ciertas neurotoxinas cuyo efecto ha sido estudiado de forma experimental en animales y algunos humanos, mostrando una duración de acción de la anestesia y analgesia impensable con los anestésicos locales en una dosis única, salvo que se utilicen sistemas de infusión continua. A su vez, la ausencia de efectos indeseables a nivel miocárdico y sobre el sistema nervioso central (SNC) de dichas neurotoxinas resulta prometedor, aunque todavía se precisan más estudios para establecer la dosis mínima eficaz y dosis tóxica, así- como otros posibles efectos secundarios todavía no descubiertos.

### Material y Métodos

Se realizó una revisión sistemática introduciendo los términos *neosaxitoxin AND local anesthesia* en la base de datos Pubmed. Se obtuvieron 12 resultados publicados entre los años 2000-2015. Se revisó todos los artículos de forma metódica y se identificaron los principales hallazgos de los mismos.

### Resultados

De los artículos evaluados, sólo tres se realizaron en humanos (ensayos clínicos aleatorizados, doble-ciego, placebo controlados).

El **anestésico local ideal** sería aquel que tuviera **elevada afinidad y especificidad por el sitio diana, rápido inicio de acción, mínima toxicidad y larga duración de acción**. Aquellos de los que disponemos en la actualidad se unen a canales de sodio dependientes de voltaje con escasa

afinidad y limitada especificidad, lo que dificulta su denominación como “ideal”. De hecho, las dosis que precisamos a nivel regional para conseguir el efecto deseado son elevadas por esta escasa afinidad, lo que conlleva un incremento del riesgo de toxicidad.

Los anestésicos locales tradicionales actúan inhibiendo los canales de sodio dependientes de voltaje, responsables de la conducción neuronal. Estos se unen al dominio intracelular de dicho canal (sitio 2) (Figura 1).

En mamíferos se han observado hasta 9 subtipos de canales de sodio dependientes de voltaje.

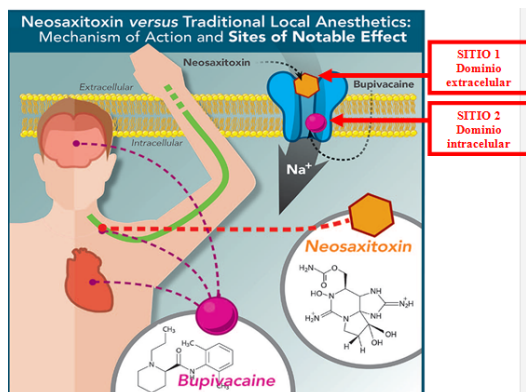


Figura 1. Extraído de revista Anesthesiology y modificado (Rathmell JP et al. Neosaxitoxin versus traditional local anesthetics: mechanism of action and sites of notable effect. Anesthesiology. 2015 Oct; 123 (4):A23).

En los últimos 20 años se ha incrementado el interés en el efecto anestésico potente de un grupo de toxinas producidas de forma natural. Se han encontrado más de 20 tipos diferentes. La primera y más estudiada fue la saxitoxina y, posteriormente, su análogo neosaxitoxina. Son ficotoxinas, pequeñas moléculas sintetizadas por dinoflagelados marinos y cianobacterias del agua, que se acumulan en filtros alimentarios de moluscos y ciertas especies como el “pez globo”, presentes

en el mar durante el fenómeno conocido como “marea roja”.

Se han observado intoxicaciones en consumidores de grandes cantidades de moluscos que contenían estas toxinas o pez globo escasamente cocinado, cuya sintomatología incluía parestesias faciales, debilidad muscular, náuseas, vómitos, mareos e incluso insuficiencia respiratoria en casos graves. El tratamiento de dicha intoxicación consiste en medidas de soporte y apoyo ventilatorio hasta que la toxina es eliminada. En la mayoría de estos casos se ha observado una recuperación completa en aproximadamente 24-72 h., sin daño neurológico secundario.

En algunos casos el desenlace de la intoxicación fue la muerte tras fracaso respiratorio por parálisis diafragmática pero sin afectación miocárdica debido a la diferente afinidad por el tipo de canales de sodio con respecto a los anestésicos locales. Los canales de sodio voltaje dependientes encontrados en el miocardio son mayoritariamente canales de sodio dependientes de voltaje (Na<sub>v</sub>) 1.5, teniendo dichas toxinas baja afinidad por estos, lo que explica la escasa toxicidad cardíaca.

AFINIDAD DE NEOSAXITOXINA POR CANALES DE SODIO	
BAJA	ELEVADA
Na v 1.5 (predominante en miocardio)	Na v 1.1
Na v 1.8 (tb en miocardio)	Na v 1.2
Na v 1.9	Na v 1.3
	Na v 1.7

Tabla 1. Tipos de canales de sodio y afinidad por neosaxitoxina.

La neosaxitoxina es extremadamente activa sobre los canales de sodio dependiente de voltaje de los nervios, donde se comporta como si fuera aproximadamente **1 millón de veces más potente que la lidocaína**, capaz de producir en dosis de microgramos un bloqueo sensitivo reversible. Ha demostrado mayor potencia que saxitoxina (potencia relativa: neosaxitoxina > saxitoxina > tetrodotoxina). La potencia de la

neosaxitoxina aumenta con un descenso de pH (pH dependiente).

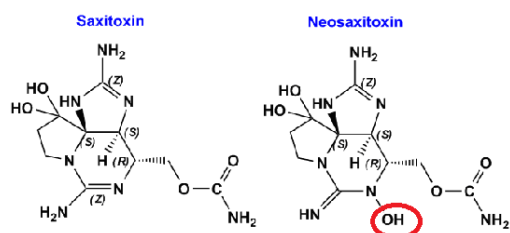


Figura 2. Diferencias en forma química de saxitoxina y neosaxitoxina.

El primer ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en humanos (2), que evaluó la actividad de la neosaxitoxina como anestésico local se llevó a cabo en una muestra de 10 varones sanos con edades entre 18-32 años. En la población de estudio se inyectó en ambas pantorrillas en un cuadrado de piel de 40x40 mm. (casos: 50 mcg. de neosaxitoxina en 10 ml. suero salino fisiológico al 0,9%; controles: placebo 10 ml. de SSF 0,9%). Se midieron alteraciones sensitivas y respuesta al dolor 1, 3, 6, 9, 12, 16, 24 y 48 h. postinyección (parámetros medidos: 1. calor; 2. calor percibido como dolor; 3. frío; 4. frío percibido como dolor; 5. tacto), y niveles de neosaxitoxina en sangre y orina 1 h. y 4 h. postinyección (cromatografía líquida).

Ningún paciente presentó síntomas de intoxicación, ni se detectó la toxina en las muestras analizadas (límite de corte  $1 \times 10^{-12}$  mol). Cuatro sujetos presentaron pequeños hematomas en la zona de inyección que se resolvieron de forma espontánea, pero ninguno mostró alteraciones motoras durante el período de seguimiento. No existió diferencia en el dolor a la inyección de la toxina con respecto al placebo. El grupo de intervención (neosaxitoxina) mostró bloqueo completo 1 h. tras la inyección ( $p < 0,0001$ ).

En cuanto a la recuperación sensitiva, lo que más tardó en recuperarse fue el umbral de detección de frío percibido como dolor (24 h.), y lo que menos el calor percibido como dolor (3 h.). Esto se puede explicar porque las **fibras C** (pequeñas no mielinizadas) son **más resistentes** al bloqueo por neosaxitoxina que las fibras A delta (observado en un estudio en animales), al igual que ocurre con los anestésicos locales. La explicación fisiológica es que las fibras C tienen una mayor presencia de receptores  $Na_v 1.8$  y  $Na_v 1.9$  que las fibras mielinizadas. En los nodos de Ranvier predominan los canales  $Na_v 1.6$ . Esto podría explicar que en este estudio la primera sensación en revertirse fuera la sensibilidad al calor.

FIBRAS C	FIBRAS A δ
CALOR DOLOR DIFUSO	FRÍO DOLOR LOCALIZADO

Tabla 2. Tipos de fibras nerviosas y sensibilidad correspondiente.

Otro de los estudios (3) comparaba el nivel de analgesia tras **inyectar en las incisiones de los puertos de laparoscopia para colecistectomía**. Se realizó un ensayo clínico, aleatorizado, grupo paralelo, doble ciego. Se obtuvo una muestra de 137 pacientes varones sanos con edades entre 18-80 años (69 neosaxitoxina versus 68 bupivacaína). Se infiltraron los puertos de laparoscopia previamente a la realización de la incisión con 20 ml. de SSF que contenía 100 mcg. de neosaxitoxina (casos) o bupivacaína 0,25% (controles). La primera medida evaluada fue el EVA a las 12 horas postquirúrgicas. Los *scores* de dolor en reposo y en movimiento fueron menores con neosaxitoxina ( $p < 0,01$ ). La dosis utilizada de neosaxitoxina fue basada en la del estudio previo de infiltración subcutánea (3 mcg/cm<sup>2</sup>). No hubo reacciones adversas ni síntomas sugestivos de efectos sistémicos. Se observó una diferencia significativa en

la medida de dolor severo entre las 6 y 24 h postoperatorias, así como una ventaja de 2 días hasta la recuperación completa.

El tercer y último estudio en humanos (4) fue un ensayo clínico aleatorizado, controlado, doble ciego, de escalada de dosis, de fase I sobre la seguridad de neosaxitoxina sola y con bupivacaína 0,2% con o sin adrenalina en anestesia cutánea (muestra de 84 pacientes varones sanos entre 18-35 años). Evaluaron la **seguridad** (relación entre concentración plasmática de neosaxitoxina en plasma y síntomas adversos), y la **eficacia** (relación entre intensidad y duración de la hipoestesia) de esta molécula. Se administraron inyecciones subcutáneas en los gastrocnemios de 10 ml. en una superficie de 3 x 3cm.

*Controles: bupivacaína 0,2%;*

*Casos:*

*Parte 1:*

1) 5-40 mcg. neosaxitoxina - suero salino fisiológico al 0,9% 66 pacientes.

2) 5-40 mcg. neosaxitoxina - bupivacaína

3) placebo (suero salino fisiológico al 0,9%)

*Parte 2:*

1) 10-30 mcg. neosaxitoxina + bupivacaína + adrenalina (5 mcg./ml.) 18 pacientes

2) placebo

No se observaron eventos adversos relevantes (función neuromuscular,

respiratoria y cardiovascular estables). Los más frecuentes (dosis dependiente) fueron entumecimiento (52%) y hormigueo perioral (48%), mayores en el grupo de neosaxitoxina, neosaxitoxina - suero salino fisiológico al 0,9% y neosaxitoxina - bupivacaína, reducidos drásticamente en el grupo con adrenalina. Su inicio de acción fue de 3 minutos tras la inyección, máximo tras 1 hora, y finalizada a las 6 horas. La severidad de dichos eventos fue elevada con 40 mcg., por lo que no se emplearon dosis mayores (escalada).

Estos efectos se resolvieron sin intervención.

El tiempo de recuperación para los distintos tipos de sensibilidad (estimulo mecánico, dolor, frío) también variaba de forma significativa (lo que más tardó en recuperarse fue la respuesta al frío (47 horas con 10 mcg. neosaxitoxina + bupivacaína + adrenalina  $p=0,012$ ) y al dolor (47 horas con 30 mcg. neosaxitoxina + bupivacaína + adrenalina  $p>0,001$ ), apreciándose una prolongación notable en la recuperación en el grupo en que la mezcla contenía adrenalina.

El tiempo completo (mediana) hasta la recuperación completa con 10 mcg. de neosaxitoxina + bupivacaína + adrenalina era casi 5 veces mayor que con bupivacaína (50 vs. 10 horas  $p=0,007$ ).

La adición de adrenalina reduciría el pico plasmático (6 veces menor tras 30 minutos que el grupo neosaxitoxina - bupivacaína), y los síntomas sistémicos (hormigueo 0% vs. 70%  $p=0,004$ ; entumecimiento 0% vs. 60%  $p=0,013$ ), al reducir el flujo sanguíneo perineural.

Una posible justificación de que la dosis de 40 mcg. ocasionara efectos secundarios no observados en estudios previos sería que las dosis mayores se

administraron en pacientes intervenidos bajo anestesia general.

### Discusión

Los anestésicos locales tipo amida tienen muchos efectos adversos relacionados con el sistema cardiovascular (arritmias, depresión cardíaca) y con el SNC (convulsiones, coma), así como toxicidad directa en el nervio periférico, algo que se podría evitar con estas sustancias (5), ya que los axones de las fibras cardíacas de Purkinje tienen una extremadamente baja afinidad por la neosaxitoxina (200 veces menos afinidad que por anestésicos locales). Modelos animales en los que la toxina se administró por vía intratecal o perineural alcanzaron un adecuado efecto anestésico sin neurotoxicidad local.

### Limitaciones:

La neosaxitoxina bloquea las neuronas nociceptoras primarias en cierta localización (piel), pero parece que este agente no difundiría adecuadamente a través de barreras de tejido como el perineuro, por lo que no podría sustituir a los anestésicos locales en técnicas de bloqueo de nervios periféricos (en algún estudio experimental en animales si se ha observado capacidad de difusión).

No disponemos de datos sobre la velocidad de inicio de acción ni conocemos el margen de seguridad, la máxima dosis tolerable por las distintas vías de administración, ni la dosis adecuada al grado de dolor postoperatorio.

Los estudios han sido realizados en voluntarios sanos varones por desconocer posibles efectos teratogénos

o sobre la fertilidad en mujeres, desconocidos hasta el momento.

Se trabaja sobre la hipótesis de que si se crearan anestésicos locales que se unieran al sitio 1 del canal de sodio podríamos evitar los efectos secundarios de éstos (cardio y neurotoxicidad), aunque se precisan más estudios experimentales. En un futuro próximo estas toxinas podrían abrir un importante punto de investigación en el tratamiento del dolor agudo y crónico.

### Bibliografía

1. Lahaye MD, Butterworth JF. Site-1 sodium channel blockers as local anesthetics. *Anesthesiology*. 2015; 123 (4): 741-742. ([PubMed](#))
2. Rodriguez-Navarro AJ, Lagos N, Lagos M et al. Neosaxitoxin as a local anesthetic: Preliminary observations from a first human trial. *Anesthesiology*. 2007; 106 (2):339-345. ([PubMed](#))
3. Rodriguez-Navarro AJ, Berde CB, Wiedmaier G et al. Comparison of neosaxitoxin versus bupivacaine via port infiltration for postoperative analgesia following laparoscopic cholecystectomy. *Regional Anesthesia and Pain Medicine*. 2011; 36 (2): 103-109. ([PubMed](#))
4. Lobo K, Donaldo C, Cornelissen L et al. A phase 1, dose-escalation, double-blind, block-randomized, controlled trial of safety and efficacy of neosaxitoxin alone and in combination with 0,2% bupivacaine, with and without epinephrine, for cutaneous anesthesia. *Anesthesiology* 2015; 123(4):873-885. ([PubMed](#))
5. Butterworth JF. Will conventional local anesthetics

soon be replaced by  
neurotoxins? Regional  
Anesthesia and Pain Medicine.  
201;36 (2):101-102. ([PubMed](#))

*María del Rocío Jiménez Tortosa*  
[rojitor@hotmail.com](mailto:rojitor@hotmail.com)  
*FEA. Servicio de Anestesiología y Reanimación.*  
*Hospital General Universitario de Albacete.*

---

[Publicado en AnestesiaR el 29 de  
febrero de 2016](#)

---

**Correspondencia al autor**

