

Boletín



Índice

| CONTENIDO | PÁGINA |
|--|--------|
| Editorial II. Dra. María Elena Launizar García | 3 |
| Anestésicos locales: aspectos farmacológicos II. Dra. Arizbe Rivera Ordóñez | 5 |
| Normas para los autores | 19 |

| CONTENT | PAGE |
|--|------|
| Editorial II | 4 |
| Local anesthetics: Pharmacological aspects II. | 12 |
| Guidelines for autor | 21 |

Año II. Vol. 2 No. 6 Noviembre - Diciembre 2017

ISSN EN TRÁMITE

Sociedad Mexicana de Anestesiología en Trauma, A.C.



Boletín

SOCIEDAD MEXICANA DE ANESTESIOLOGÍA
EN TRAUMA, A.C.

CONSEJO DIRECTIVO 2016-2018 PRESIDENTE

DR. JAIME VÁZQUEZ TORRES

VICEPRESIDENTE

DR. JOSÉ F. FERNÁNDEZ LÓPEZ

SECRETARIO

DRA. MARÍA E. LAUNIZAR GARCÍA

SECRETARIO SUPLENTE

DRA. LESLIAN J. MEJÍA GÓMEZ

TESORERO

DRA. ANA MA. DOMÍNGUEZ CRUZ

PROTESORERO

DR. MIGUEL Á. GARCÍA LARA

EDUCACIÓN MÉDICA CONTINUA (ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN) COORDINADOR

DR. ALEJANDRO L. MARÍN GONZÁLEZ

COORDINADOR SUPLENTE

DR. MOISÉS MANCINI GARCÍA

COMITÉS ESPECIALES

ADMISIÓN

DRA. PAULINA ESPITIA HUERTER'O

DR. ARTURO ZARAGOZA GALVÁN

PTC

DRA. MARÍA E. LAUNIZAR GARCÍA

DRA. ARIZBE RIVERA ORDÓÑEZ

DRA. MA. DE L. VALLEJO VILLALOBOS

DIFUSIÓN

DR. JOSÉ A. AGUILAR RAMÓN

DR. ROSEMBERG ALBORES FIGUEROA

DR. SALVADOR CASTILLO

DRA. YOLANDA M. MARTÍNEZ B.

DR. MARIO MARTÍNEZ NAVA

DR. VICENTE MARTÍNEZ ROSETE

DR. FILIBERTO MARTÍNEZ GONZÁLEZ

DR. JOSÉ L. MARTÍNEZ RODRÍGUEZ

DRA. GLORIA MOLINA RODRÍGUEZ

DR. LUIS MOTTA AMÉZQUITA

DR. JORGE A. NAVA LÓPEZ

DRA. CLARA NÚÑEZ IÑIGUEZ

DR. LEANDRO GONZÁLEZ V.

HONOR Y JUSTICIA

DR. FERNANDO LEAL LEAL

DRA. MARÍA C. SERRATOS VÁZQUEZ

ÉTICA

DR. RUBÉN OMAR TAFOYA OLIVOS

CONSENSOS, GUÍAS, ALGORITMOS

DR. JESÚS OJINO SOSA GARCÍA

ENLACES NACIONALES E INTERNACIONALES

ACAD. DR. JAIME RIVERA FLORES

DR. JAIME VÁZQUEZ TORRES

PREHOSPITALARIO

DR. GERARDO J. ILLESCAS FERNÁNDEZ

SOCIOCULTURAL

DRA. MARÍA E. PINTO SEGURA

DRA. MARÍA ISABEL LUNA PALMILLA

PÁGINA WEB, REDES SOCIALES Y BOLETÍN

ACAD. DR. JAIME RIVERA FLORES

CONSEJO CONSULTIVO

ACAD. DR. JAIME RIVERA FLORES

COMITÉ EDITORIAL

Editor

Acad. Dr. Jaime Rivera Flores

Revisores Nacionales

| | | |
|----------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------|
| Dr. José A. Aguilar Ramón | Dr. Rosemberg Albores Figueroa | Dr. Salvador Castillo Barón |
| Dra. Susana Cervantes Ceballos | Dra. Marisela Correa Valdéz | Dra. Ana Ma. Domínguez Cruz |
| Dra. Paulina Espitia Huert'er'O | Dr. José F. Fernández López | Dr. Miguel Á. García Lara |
| Dr. Leandro González Villanueva | Dra. Clara L. Gutiérrez Porras | Dr. Saúl Hernández García |
| Dra. María E. Launizar García | Dra. Leticia Leal Gudiño | Dr. Moisés Mancini García |
| Dr. Alejandro L. Marín González | Dra. Yolanda M. Martínez Barragán | Dr. Filiberto Martínez González |
| Dr. José L. Martínez Rodríguez | Dra. Leslián J. Mejía Gómez | Dra. Gloria Molina Rodríguez |
| Dra. Minerva Moreno Ángeles | Dra. Clara Núñez Íñiguez | Dr. Joel Ortega Salas |
| Dra. Arizbe Rivera Ordóñez | Dra. María C. Serratos Vázquez | Dr. Jesús O. Sosa García |
| Dr. Rubén O. Tafuya Olivos | Dr. David Unzueta Navarro | Dra. María M. Tun Martin |
| Dra. Emma G. Urías Romo de Vivar | Dra. María de L. Vallejo Villalobos | Dr. Jaime Vázquez Torres |
| Dr. José G. Velazco González | Dra. Gabriel J. Vidaña Martínez | Dr. Juan S. Vilchis Rentería |
| Dr. Becket Argüello (Nic.) | Carlos Campos M.D. (USA) | Dr. Samuel Galvagno (USA) |
| Dr. Aurelio Rodríguez (USA) | Manuel Lorenzo MD (USA) | María Fernanda Rojas (Col.) |
| | Tanya Zackrison (USA) | |

Todos los trabajos publicados son originales y su propiedad literaria pertenece al boletín.

Los conceptos que aparecen en esta publicación son responsabilidad exclusiva de los autores.

El contenido de la publicidad es responsabilidad de las empresas e instituciones anunciantes. Se autoriza la reproducción parcial o total del contenido de la publicación, incluyendo el almacenamiento y redistribución por el mismo medio; siempre y cuando sea sin fines de lucro o para usos estrictamente académico, citando la fuente sin alteración del contenido y dando los créditos autorales.

Información Legal.

Boletín, Año 2, No. 6, Noviembre-Diciembre 2017, es una publicación periódica electrónica, bimestral. Publicada y editada por la Sociedad Mexicana de Anestesiología en Trauma, A.C. (SOMAT), con domicilio en Fortunato Zuazua 48-106 Col. San Juan Tlihuaca. Del. Azcapotzalco C.P. 02400, Tel. 67983227, www.somat.org.mx, somat.contacto@gmail.com

Editor responsable: Dr. Jaime Rivera Flores

Reserva de Derechos al Uso Exclusivo: 04-2017-110613014600-203, ISSN en trámite otorgado por el Instituto Nacional de Derecho de Autor. Responsable de la última actualización de este Número, Unidad de Edición SOMAT, Dr. Jaime Rivera Flores calle Fortunato Zuazua 48-106 Col. San Juan Tlihuaca. Del Azcapotzalco C.P. 02400 Fecha de última modificación 12 de julio de 2019.

E DITORIAL

Los anestésicos locales (AL) se clasifican de acuerdo a sus características químicas y la farmacocinética y farmacodinamia dependen de su estructura química.

El anillo aromático condiciona las propiedades lipofílicas de la molécula y la amina secundaria o terciaria le proporciona carácter hidrofílico. Los AL lipofílicos cruzan más fácilmente las vainas nerviosas; la liposolubilidad condiciona su potencia. A mayor liposolubilidad, mayor unión a proteínas plasmáticas y menor velocidad de difusión al torrente sanguíneo y de metabolización, por tanto mayor duración del efecto.¹⁻³ Los AL de mayor peso molecular y más lipofílicos son más potentes, con mayor tóxicos y tienen un efecto más prolongado. La latencia es determinada por el pKa. Los AL con un pKa bajo (más cercano al pH fisiológico) tienen un inicio de acción más rápido. Los anestésicos locales están unidos en gran medida a proteínas, ya sean tisulares o plasmáticas siendo estos conglomerados formas no activas farmacológicamente. Las proteínas principalmente implicadas son por un lado la albúmina como proteína con poca afinidad pero con gran capacidad de fijación por su volumen total en el organismo. Por otro lado están las alfa glicoproteínas que presentan una alta afinidad por estos anestésicos.²⁻⁴ La adición con un vasoconstrictor (generalmente adrenalina 1:200000, o lo que es lo mismo, 5 mcg/ml) u otros fármacos prolongan la duración del efecto y analgesia (opioides, dexmedetomidina, etc.) o en su caso disminuir el periodo de latencia (bicarbonato).⁵⁻⁷ La concentración plasmática es dosis dependiente y para la mayoría de AL existe una relación lineal entre dosis y concentración. Sin embargo, determinadas condiciones favorecen la toxicidad (niveles tóxicos sanguíneos por sobredosisación o inyección intravascular inadvertida, patologías asociadas, edades extremas, eventos de hipoxia o acidosis, etc.).⁸⁻⁹ Actualmente se están empleando liposomas (microesferas) de diferente e ínfimo tamaño, con una o varias bicapas lipídicas. La liberación de los AL se ve influenciada por el tamaño de las vesículas, su estructura, el número de bicapas lipídicas presentes y la composición de las mismas. Otras vías de investigación van dirigidas a encontrar moléculas con efecto AL más eficaces y seguras; como es la administración clínica de los enantiómeros S puros.⁸⁻¹⁰

BIBLIOGRAFÍA

1. Good Practice in Postoperative and Procedural Pain Management. Association of Paediatric Anaesthetists of Great Britain and Ireland, 2008. [Consulta: 27/08/2014]
2. Beloil H, Mazoit J.X. Farmacología de los anestésicos locales. EMC – Anestesia – Reanimación. 2010;36(4):1-18 [https://doi.org/10.1016/S1280-4703\(10\)70431-X](https://doi.org/10.1016/S1280-4703(10)70431-X)
3. Oda A, Ohashi H, Komori S. Characteristics of ropivacaine block of Na⁺ channels in rat dorsal root ganglion neurons. *Anaesth Analg* 2000; 91(5): 1213-0
4. Chassard D, Berrada K, Boulétreau P. Alkalinization of local anesthetics: theoretically justified but clinically useless. *Can J Anaesth* 1996; 43(4): 384-93.
5. Hsu DC. Infiltration of local anesthetics. This topic last updated: Mar 12, 2014. In: UpToDate, Basow, DS (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2014.
6. Arai YC, Ueda W, Takimoto E, Manabe M. The influence of hiperbaric bupivacaine temperature on the spread of spinal anesthesia. *Anesth Analg* 2006; 102(1): 272-5
7. Hanna MN, Elhassan A, Veloso PM, Lesley M, Lissauer J, Richman JM, Wu CL. Efficacy of bicarbonate in decreasing pain on intradermal injection of local anesthetics: a meta-analysis. *Reg Anesth Pain Med.* 2009 Mar-Apr;34(2):122-5. [Resumen] [Consulta: 27/08/2014]
8. Boren E, Teuber SS, Naguwa SM, Gershwin ME. A critical review of local anesthetic sensitivity. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2007; 32(1): 119-28
9. Rodriguez-Navarro AJ, Lagos N, Lagos M, Braghetto I, Csendes A, Hamilton J et al. Neosaxitoxin as a local anesthetic: preliminary observations from a first human trial. *Anesthesiology* 2007; 106(2): 339-45
10. Wang CF, Gerner P, Wang SY, Wang GK. Bulleyaconitine A isolated from Aconitum plant displays longacting local anesthetic properties in vitro and in vivo. *Anesthesiology* 2007; 107(1): 82-90

Dra. María Elena Launizar García

Anestesióloga en Trauma

Hospital General Xoco, SEDESA

E DITORIAL

The anesthetics local (LAs) are classified according to their chemical characteristics and the pharmacokinetics and pharmacodynamics depending on their chemical structure.

The aromatic ring conditions the lipophilic properties of the molecule and the secondary or tertiary amine gives it hydrophilic character. Lipophilic ALs more easily cross nerve sheaths; Liposolubility determines its potency. The greater the liposolubility, the greater the binding to plasma proteins and the lower the rate of diffusion to the bloodstream and the metabolization, therefore a longer duration of the effect.¹⁻³ The higher molecular weight and more lipophilic AL are more potent, more toxic and have a longer effect. Latency is determined by pKa. ALs with a low pKa (closer to physiological pH) have a faster onset of action. Local anesthetics are largely bound to proteins, since they are tissue or plasma, these clusters being non-pharmacologically active forms. The mainly involved proteins are on the one hand albumin as protection with low affinity but with great capacity of fixation for its total volume in the organism. On the other hand are the alpha glycoproteins that have a high affinity for these anesthetics.^{2,4} The addition with a vasoconstrictor (usually adrenaline 1: 200000, or what is the same, 5 mcg / ml) or other drugs prolong the duration of the effect and analgesia (opioids, dexmedetomidine, etc.) or, if applicable, reduce the period of latency (bicarbonate).⁵⁻⁷

Plasma concentration is dose dependent and for most AL there is a linear relationship between dose and concentration.

However, certain conditions favor toxicity (toxic blood levels due to overdose or inadvertent intravascular injection, associated pathologies, extreme ages, hypoxia or acidosis events, etc.).⁸⁻⁹ Currently, liposomes (microspheres) of different size and size are being used, with one or more lipid bilayers. The release of LAs is influenced by the size of the vesicles, their structure, the number of lipid bilayers present and their composition.

Other ways of research are aimed at finding more variable and safe molecules with AL effect; as is the clinical administration of pure S enantiomers.⁸⁻¹⁰

BIBLIOGRAFÍA

1. Good Practice in Postoperative and Procedural Pain Management. Association of Paediatric Anaesthetists of Great Britain and Ireland, 2008. [Consulta: 27/08/2014]
2. Beloil H, Mazoit J.X. Farmacología de los anestésicos locales. EMC – Anestesia – Reanimación. 2010;36(4):1-18 [https://doi.org/10.1016/S1280-4703\(10\)70431-X](https://doi.org/10.1016/S1280-4703(10)70431-X)
3. Oda A, Ohashi H, Komori S. Characteristics of ropivacaine block of Na⁺ channels in rat dorsal root ganglion neurons. *Anaesth Analg* 2000; 91(5): 1213-0
4. Chassard D, Berrada K, Boulétreau P. Alkalinization of local anesthetics: theoretically justified but clinically useless. *Can J Anaesth* 1996; 43(4): 384-93.
5. Hsu DC. Infiltration of local anesthetics. This topic last updated: Mar 12, 2014. In: UpToDate, Basow, DS (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2014.
6. Arai YC, Ueda W, Takimoto E, Manabe M. The influence of hiperbaric bupivacaine temperature on the spread of spinal anesthesia. *Anesth Analg* 2006; 102(1): 272-5
7. Hanna MN, Elhassan A, Veloso PM, Lesley M, Lissauer J, Richman JM, Wu CL. Efficacy of bicarbonate in decreasing pain on intradermal injection of local anesthetics: a meta-analysis. *Reg Anesth Pain Med.* 2009 Mar-Apr;34(2):122-5. [[Resumen](#)] [[Consulta: 27/08/2014](#)]
8. Boren E, Teuber SS, Naguwa SM, Gershwin ME. A critical review of local anesthetic sensitivity. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2007; 32(1):119-28
9. Rodriguez-Navarro AJ, Lagos N, Lagos M, Braghetto I, Csendes A, Hamilton J et al. Neosaxitoxin as a local anesthetic: preliminary observations from a first human trial. *Anesthesiology* 2007;106(2): 339-45
10. Wang CF, Gerner P, Wang SY, Wang GK. Bulleyaconitine A isolated from Aconitum plant displays longacting local anesthetic properties in vitro and in vivo. *Anesthesiology* 2007; 107(1): 82-90

Dra. María Elena Launizar García

Trauma Anesthesiologist

Hospital General Xoco, SEDESA

ANESTÉSICOS LOCALES: ASPECTOS FARMACOLÓGICOS II

Dra. Arizbe Rivera Ordóñez

Anestesióloga y Algóloga

Hospital General Xoco, SEDESA

Centro Médico Dalinde

Coordinadora "Primary Trauma Care" México

Resumen

Los anestésicos locales son ampliamente utilizados para el manejo de la anestesia regional y local; sus efectos adversos (toxicidad) pueden ser varios, algunos pueden ser mayores como en el caso de la bupivacaína, donde el manejo con lípidos debe hacerse inmediatamente.

La lidocaína se emplea también como antiarrítmico, en infusión intravenosa y en algunos casos previo a la intubación orotraqueal.

Abstract

Local anesthetics are widely used for the management of regional and local anesthesia; its adverse effects (toxicity) can be several, some may be greater as in the case of bupivacaine, where the handling with lipids should be done immediately.

Lidocaine is also used as an antiarrhythmic agent, in an intravenous infusion and in some cases prior to orotracheal intubation.

5) Dosis AL en anestesia regional y local. (Tabla 5).

Se indican para:

- Suprimir la sensibilidad dolorosa transmitida por fibras aferentes somáticas o vegetativas.
- Disminuir la acción simpática vasoconstrictora eefectora, para aumentar el flujo sanguíneo en una determinada zona o reducir un factor que potencia la acción nociceptiva de una agresión algógena.

Vías de administración:

- Tópica (piel y mucosas). En gel, crema, spray de lidocaína, benzocaína, tetracaína; que tienen efecto en las terminaciones nerviosas sensitivas y se absorben por vía sistémica.
- Infiltración. Para procedimientos locales en piel.
- Intravenosa (anestesia regional endovenosa), el anestésico difunde y actúa en las terminaciones nerviosas.
- Bloqueo de nervios periféricos y de plexos nerviosos. El volumen y concentración dependen del nervio o plexo a bloquear. Con el uso del ultrasonido, los volúmenes se han reducido.
- Neuroaxial. En espacios epidural o subaracnoideo. Una administración subsecuente en el espacio epidural deben tener un intervalo aproximado a la mitad o a un tercio de la semivida del AL que se trate (30 min. para la lidocaína y 45 min. para levobupivacaína, bupivacaína y ropivacaína. La dosis subsecuente no debe ser mayor a un tercio de la dosis inicial.¹⁰⁻¹⁴

La elección del AL se hará en función de las características de cada uno de ellos. Si se requiere un inicio rápido y duración corta puede elegirse la mepivacaína.

Si se quiere analgesia residual durante un largo periodo de tiempo se podría optar por la bupivacaína, levobupivacaína o la ropivacaína.¹⁶⁻¹⁸

Las concentraciones a elegir estarán también en función tanto del volumen de anestésico que utilizaremos, como de la intención del bloqueo. Las concentraciones más altas se indican para cirugía y las más bajas para analgesia.

Para la administración espinal se considera la baricidad, la cual se relaciona con la densidad del líquido cefalorraquídeo (LCR). La densidad de soluciones anestésicas raquídeas por debajo de 0.999 g/mL son hipobáricas y la difusión de sus moléculas es antigravitatoria. Las densidades entre 0.999 y 1.003 g/mL son isobáricas y se desplazan poco en dicho medio por acción de la fuerza de gravedad, cuando la densidad es superior a 1.003 g/mL son hiperbáricas y la difusión de sus moléculas es gravitatoria. La velocidad de difusión es directamente proporcional a la baricidad relativa. Cuanto más hiperbárico o hipobárico sea un agente, mayor y más predecible será su difusión.¹⁸⁻²⁰

*Características del paciente a considerar en las dosis de AL.*¹⁻⁵

Edad. Al nacimiento, la concentración plasmática de α Glicoproteína Ácida (AAG) es aproximadamente 50% de los adultos; habiendo mayor fracción libre (mayor potencial de toxicidad). Se recomienda reducir la dosis un 15% aproximadamente en recién nacidos y prematuros.

En el paciente senil, los cambios farmacocinéticos y farmacodinámicos modifican la respuesta al AL, la dosis se reduce.

Sexo. La diferencia en los volúmenes de distribución determina que la vida media de eliminación de la lidocaína sea 50% más larga

ANESTÉSICOS LOCALES: ASPECTOS FARMACOLÓGICOS II

Tabla 5. Dosis de anestésicos locales (aminoamidas) dependiendo del área a bloquear.

| | Anestésico | LIDOCAÍNA | MEPIVACAÍNA | BUPIVACAÍNA | LEVOBUPIVACAÍNA | ROPIVACAÍNA |
|-----------------------|-------------------|-----------|-------------|-------------|-----------------|-------------|
| Infiltración | Concentración (%) | 0.5-1 | 0.5-1 | 0.25-0.5 | 0.25-0.5 | |
| | Dosis máxima (mg) | 200 | 400 | 225 | 225 | |
| | Duración (min) | 120-360 | 120-360 | 180-240 | 180-240 | |
| Bloqueo de plexo | Concentración (%) | 1-2 | 1-1.5 | 0.25-0.75 | 0.25-0.5 | 0.5-0.75 |
| | Dosis máxima (mg) | 400 | 500 | 150 | 225 | 225 |
| | Duración (min) | 120-240 | 180-300 | 360-720 | 360-750 | 360-720 |
| Bloqueo epidural | Concentración (%) | 1-2 | 1-2 | 0.25-0.5 | 0.5 | 0.5-1 |
| | Dosis máxima (mg) | 400 | 150-500 | 180 | 250 | 300 |
| | Duración (min) | 60-120 | 60-150 | 120-240 | 150-300 | 90-180 |
| Bloqueo subaracnoideo | Concentración (%) | 5 | 2-4 | 0.5 | 0.5 | 0.5-0.75 |
| | Dosis máxima (mg) | 100 | 40-80 | 10-15 | 10-15 | 7.5-15 |
| | Duración (min) | 60-90 | 90-120 | 150-240 | 150-300 | 100-200 |

en mujeres que en hombres. En la práctica clínica no se ha observado.

* Embarazo. Los cambios hormonales durante el embarazo incrementan la sensibilidad al bloqueo nervioso y la toxicidad sistémica. Al término del mismo, la hiperdinamia aumenta la absorción de los AL, se recomienda disminuir la dosis.

* Peso. El incremento en los volúmenes de distribución en pacientes obesos puede incrementar la vida media de eliminación de la lidocaína en 50%. La dosis está en base al peso ideal.

Insuficiencia renal. Se disminuyen las dosis entre 10% y 20%. Las alteraciones en la función renal reducen el aclaramiento (CL) de la bupivacaína y ropivacaína, sin modificar su vida media de eliminación. En los pacientes urémicos se acrecienta la absorción del AL.

* Insuficiencia hepática. La farmacocinética de la mayor parte de los AL (aminoamidas) se encuentra afectada en pacientes con insuficiencia hepática, se reducen las dosis.

* Insuficiencia cardíaca. Las alteraciones en la perfusión tisular compromete el CL. La autorregulación de la circulación cerebral hace que haya un mayor flujo en condiciones de insuficiencia cardíaca, incrementándose la concentración a éste y por lo tanto aumentando la toxicidad del SNC. Se recomienda disminuir la dosis en casos de disfunción severa o descompensación cardíaca.

6) Anestésicos Locales (AL) más empleados.

Ropivacaína. El clorhidrato de ropivacaína es una aminoamida; químicamente como S-(-)-1 propil-2', 6'- pipercoloxilidida hidrocloreto monohidrato, con un peso molecular de 274 D. La diferencia estructural con la bupivacaína consiste en que el grupo butil es sustituido por un grupo propil y es preparado como un isómero S (levoisómero) en lugar de una mezcla racémica, haciéndolo menos liposoluble y por lo tanto menor riesgo de cardiotoxicidad y efectos secundarios en el sistema nervioso central. La ropivacaína es el primer anestésico local tipo enantiómero puro (compuesto S).

Se indica para bloqueo epidural, bloqueo de plexos y bloqueo de nervio periférico para cirugía y en el tratamiento del dolor agudo (perfusión continua o en bolo para el dolor de parto o en el dolor postquirúrgico). La vía intratecal o espinal, a pesar de no estar descrita en la ficha técnica del fármaco, se utiliza en la práctica clínica a las concentraciones de 0,50% y 0,75%.

La potencia frente a la bupivacaína es de 1:0.75 en el espacio epidural; con un pKa de 8.1 y un coeficiente de distribución de 141 (n-octanol/amortiguador de fosfato pH 7.4 a 25°C).

El perfil farmacocinético y farmacodinámico es equivalente al de la bupivacaína, el efecto es similar en las diferentes áreas de aplicación, con menor bloqueo motor.

La concentración plasmática depende de la dosis, vascularidad del sitio de administración y vía de administración. Tiene una farmacocinética lineal, la máxima concentración plasmática es

ANESTÉSICOS LOCALES: ASPECTOS FARMACOLÓGICOS II

proporcional a la dosis.

La absorción es completa y bifásica desde el espacio epidural, con una vida media de dos fases, una rápida de 14 minutos y otra lenta de cuatro horas. La absorción lenta es el factor limitante de la velocidad de eliminación; el coeficiente de extracción hepático intermedio es de 0.4 aproximadamente; se liga a glucoproteínas ácidas- α 1 con una fracción libre del 6%.

Se metaboliza por hidroxilación aromática; la eliminación por riñón es del 86% de la dosis, el 1% corresponde al fármaco no modificado. El principal metabolito es la 3-hidroxi-ropivacaína, el 37% (conjugada) se elimina por orina. Hay variaciones en la concentración de la fracción libre, relacionadas a la fracción farmacológicamente activa, la cual es mucho menor que la concentración plasmática total. Consta de una vida media de 5-7 horas. El bloqueo motor es menos intenso y de menor duración que el producido por bupivacaína a la misma concentración; el bloqueo sensorial es similar.¹³

La actividad miotóxica de la ropivacaína es inferior a la de bupivacaína y levobupivacaína, a pesar de que el patrón de las lesiones es muy similar.²⁰

Tiene acción vasoconstrictora intrínseca por lo que no es utilizada con adrenalina.

La anestesia quirúrgica requiere de concentraciones y dosis más altas. Para analgesia epidural se recomienda utilizar las concentraciones y dosis bajas. Para tratamiento de dolor crónico la dosis se ajusta en relación a la patología, bloqueo y duración que se desee del mismo. Si se presentan síntomas de toxicidad, la inyección se interrumpe inmediatamente. En volumen, la dosis más recomendada es de 15-25 ml (113-188 mg) por vía epidural a una concentración de 0.75%, administrada en forma fraccionada. La latencia por vía epidural es de 10-20 min. con un promedio de 14 min., se recomienda esperar hasta los 30 para tener un bloqueo de mejor calidad. La duración en promedio del bloqueo sensitivo varía de 1.7 a 3.2 horas, la del bloqueo motor es de 1.4 a 2.9 h. La dosis máxima única es de 2.3 mg/kg.

Se le pueden añadir opioides para mejorar la analgesia (50 a 100 μ g de fentanyl o 5 a 10 μ g de sufentanyl).

Existe un riesgo potencial de interacción metabólica con verapamilo, teofilina e imipramina, lo cual puede dar como resultado niveles plasmáticos mayores de ropivacaína. La fluvoxamina, alfentanil y midazolam puede disminuir la depuración de ropivacaína.²²⁻³¹

Levobupivacaína. AL del tipo amino-amida, con fórmula química (S)-1-butyl-1-(2-piperidilformo)-2,6-xilidide hidrocloreuro, soluble en agua, con peso molecular de 325, pH de 4.0-6.5, un pKa de 8.09, su coeficiente de partición (aceite alcohol/agua) es de 1624, libre de preservativos. La levobupivacaína es el enantiómero S(-) puro de bupivacaína; inicio rápido y de larga duración.

La principal ventaja con respecto a la bupivacaína es que, tiene menos potencial arritmogénico e inotrópico negativo sobre el músculo cardíaco; y menor acción depresora sobre el sistema nervioso central). La levobupivacaína es útil para la anestesia local o regional y la analgesia para los procedimientos obstétricos y quirúrgicos.

Su eficacia y calidad de la anestesia conseguida tras la administración

epidural en cirugía y obstetricia son idénticas a las de la bupivacaína. La presentación comercial es una solución a 0.25%-0.5% y a 0.75%. El inicio de acción es de 10-20 min dependiendo del lugar de administración, con una duración de 90 hasta 360 min. Se usa para bloqueos nerviosos periféricos, plexos y neuroaxial.

En cuanto a sus ventajas respecto a la ropivacaína, ambos presentan la misma toxicidad al ser administrados a las mismas dosis y concentraciones. Tienen el mismo perfil de seguridad.

Es mucho menos cardiotoxica y neurotóxica que la bupivacaína y también produce bloqueo motor diferencial. La dosis es parecida a la bupivacaína, aunque por su menor toxicidad podrían emplearse dosis mayores (3 mg/kg sin adrenalina y 4 mg/kg con adrenalina).

La concentración plasmática máxima después de su administración, es a los 30 minutos dependiente de la dosis, vía de administración y vascularidad tisular.

El volumen de distribución es de 67 litros, se une a las proteínas plasmáticas en más de 97%. Se metaboliza en hígado por acción del citocromo P450. Se elimina por orina en un 71% y por heces en un 24% en las primeras 48 h. No hay evidencia de acumulación en pacientes con insuficiencia renal.

Las concentraciones recomendadas para procedimientos quirúrgicos no obstétricos son 0.25%-0.75%; para operación cesárea a una concentración al 0.5%. Para analgesia en trabajo de parto se recomiendan concentraciones a 0.125%-0.25% y para el manejo del dolor postoperatorio de 0.625%-0.25%.

La levobupivacaína y la bupivacaína son equipotentes, con inicio y duración de bloqueo sensitivo y motor semejantes.

Varios estudios comparando levobupivacaína con ropivacaína en relación a efectos cardíacos, se encontraron resultados similares. Estudios entre levobupivacaína y bupivacaína en animales, refieren que la dosis convulsiva de la levobupivacaína es 42% mayor que la bupivacaína.

No es compatible con soluciones alcalinas con un pH mayor de 8.5. Produce un moderado grado de vasoconstricción, la epinefrina disminuye la absorción desde el sitio de la inyección, incrementa la duración e intensidad del bloqueo y reduce sus niveles séricos al ser administrado por vía epidural.

Las concentraciones a 7.5% se contraindican en el embarazo; otras contraindicaciones son bloqueo de Bier, hipersensibilidad conocida a bupivacaína u otro anestésico local tipo amida, hipotensión severa.³²⁻³⁵

Bupivacaína. Aminoamida con un átomo de carbono asimétrico, que puede tomar la forma de dos enantiómeros (R + dextrobupivacaína y S – levobupivacaína). Tienen propiedades físicas idénticas, pero sus grupos químicos ocupan posiciones diferentes constituyendo relaciones tridimensionales diferentes en el medio asimétrico de receptores y enzimas; resultando en diferencias de afinidad a los receptores y en la actividad intrínseca de estos enantiómeros.

Desencadenan cardiotoxicidad y neurotoxicidad enantiómero selectiva, más pronunciada con el enantiómero R + relacionadas a la administración intravenosa, dosis y velocidad.

ANESTÉSICOS LOCALES: ASPECTOS FARMACOLÓGICOS II

Tiene un pKa de 8.1; es de larga duración (120-360 min.) y gran potencia de efecto. El inicio de acción (latencia) es lento (10-30 min.) dependiendo del lugar de administración. Se presenta en solución acuosa a 0.25%, 0.5% y 0.75% para aplicación de nervios periféricos, plexos y epidural; y del 0.5% (hiperbárica) para administración espinal. Produce bloqueo motor diferencial. Es más cardio y neurotóxico que lidocaína, levobupivacaína y ropivacaína. La dosis máxima única es de 2 mg/kg sin adrenalina y 2.5 mg/kg con adrenalina.

Se indica para procedimientos de larga duración; algunos autores no la recomiendan en niños menores de 10 años.

Puede aplicarse en infusión para control de dolor postoperatorio en pacientes con catéter epidural.^{2-3,36-38}

Articaína. La articaína es un anestésico local del grupo de las amidas con un rápido inicio de acción y de regresión; debido a su elevada solubilidad lipídica; posee un tiempo corto para el inicio del bloqueo sensitivo, motor y un perfil de baja toxicidad. Se ha usado sola o en combinación con lidocaína para operación cesárea.³⁹⁻⁴¹

Sameridina. Es un nuevo compuesto; con propiedades de anestésico local y acción analgésica opioide (agonista parcial de los receptores opioides mu) cuando se administra por vía espinal. Los estudios toxicológicos en ratas demuestran la ausencia de neurotoxicidad tras su administración espinal. La depresión respiratoria está en relación directa con sus niveles plasmáticos. La dosis clínica (0,15 mg/kg) no tiene efectos significativos sobre la ventilación. Dosis de 15-20 mg por vía espinal consigue una anestesia semejante a 100 mg de lidocaína, pero con analgesia residual. Aún se encuentra en estudio.^{6,18}

Anestésicos locales liposomales. Los nanoliposomas se usan como nuevos sistemas de administración de fármacos. Proporciona buenos resultados para el control del dolor, recuperación rápida y mejor confort del paciente, reducción de los costos de tratamiento y acortamiento del tiempo de hospitalización.⁴²

Los liposomas "vectores de segunda generación"; son vesículas submicroscópicas constituidos por un núcleo acuoso central que está rodeado de una o varias capas bimoleculares de fosfolípidos. Las formulaciones liposómicas de liberación lenta de AL alargan la redistribución del plasma y disminuyen la concentración pico de fármaco en plasma, permitiendo dosis más seguras. Su aplicabilidad clínica está limitada por la fabricación costosa y la fuga liposomal. Las nanopartículas lipídicas se fusionan con la membrana plasmática de la célula y vacían los AL en la célula. Después de la interacción con la célula, la estructura de la bicapa de nanopartículas lipídicas puede verse afectada y se libera el AL. También se puede producir un intercambio de componentes lipídicos-portadores con la membrana celular. Los endosomas se unen con los lisosomas (el AL se libera como resultado de la ruptura de la membrana del liposoma por pH bajo) o las nanopartículas lipídicas liberan su fármaco cargado posterior a la degradación de la vesícula endocítica.^{2,6,18}

Las preparaciones liposomales de lidocaína y bupivacaína, liberan

gradualmente el AL, las capas lipídicas actúan como una barrera frente a su difusión desde el lisosoma. La duración del bloqueo motor es mayor.

La bupivacaína liposomal y la SABER-bupivacaína, incrementan la duración de la analgesia a través de tecnologías de liberación lenta y reduce la administración de opioides. Está diseñada para una absorción rápida, liberación prolongada y analgesia después de una única administración intraoperatoria en la herida quirúrgica (se ha visto buenos efectos en artroplastia total de rodilla y hemorroidectomía); con una cinética bimodal y rápida absorción en las primeras horas, y con una liberación prolongada hasta 96 h posteriores a la administración. Se está evaluando para bloqueo de nervios periféricos.⁴³⁻⁴⁵

El efecto alargado, eliminación retardada y su redistribución prolongada en el plasma de la ropivacaína proliposomal, es similar al rendimiento de otros anestésicos locales liposomales. La ventaja del aceite proliposomal es su facilidad de preparación y su estabilidad en almacenamiento prolongada a temperatura ambiente.⁴⁶

7) Adyuvantes.

La asociación a otros fármacos se indica para incrementar el tiempo de acción o reducir el periodo de latencia.

Adrenalina. Al 1:200.000 o una concentración de epinefrina de aproximadamente 10 µg/ml produce vasoconstricción y disminuye la absorción, prolongando la duración del efecto. El perfil farmacológico de la epinefrina está relacionado con la dosis y está vinculado a su afinidad por los receptores adrenérgicos. La estimulación con epinefrina en dosis bajas de los receptores adrenérgicos α_2 (1 a 2 µg/ml) produce vasodilatación arterial, mientras que las dosis moderadas (2 a 10 µg / min) estimulan los receptores α_2 y los receptores α_1 (aumento de la cronotropismo e inotropismo). Las incisiones se retrasan durante 2 minutos después de su administración. Se contraindica en la infiltración de manos, pies, dedos y pene para evitar la isquemia, así como con enfermedad coronaria o cuando hay dificultades de irrigación sanguínea en el área afectada.^{4-6,47-49}

Clonidina / Dexmedetomidina. Los agonistas presinápticos del subtipo α_2 Adrenérgicos, aumentan la analgesia espinal.

La clonidina, al agregarse a un AL para el bloqueo del nervio periférico o plexo, prolonga la duración de la analgesia postoperatoria en aproximadamente 2 h. Al agregarse a ropivacaína, la prolongación del bloqueo motor será más corta que cuando se agrega a bupivacaína. Los efectos adversos de la clonidina son hipotensión arterial y sedación. La hipotensión ortostática y pérdida del estado de conciencia son efectos adversos más graves; pueden retrasar la deambulación. Se han visto mejores resultados y menos efectos secundarios con dexmedetomidina.^{3-6,50}

Dexmedetomidina. Agregada a la lidocaína y la ropivacaína mejora la eficacia del AL con un inicio más rápido y una duración más

ANESTÉSICOS LOCALES: ASPECTOS FARMACOLÓGICOS II

prolongada; tiene mejores efectos y es más aceptada que la clonidina.^{4-6,51}

Bicarbonato de sodio (Na_2HCO_3). Disminuye la latencia del AL, por incremento de la velocidad de difusión intraneural y de penetración en las vainas del tronco nervioso; al aumentar el pH y la concentración de anestésico no ionizado. La dosis de administración es de 1 mEq por cada 10 mL de anestésico local.⁵²⁻⁵³

Dexametasona. La administración perineural de dexametasona con AL prolonga los efectos de BPB sin eventos adversos observados.⁵⁴⁻⁵⁵

Opioides. Proporcionan mayor calidad analgésica, sin afectar el bloqueo motor. Los opioides más empleados en anestesia regional son la morfina, fentanyl y sufentanyl.^{1-3,55-56}

Otros fármacos empleados son los inhibidores del NMDA y benzodiazepinas, y la neostigmina; los cuales proporcionan una mejor analgesia.^{1,3,54-55}

7) Interacciones farmacológicas.

El bloqueo neuromuscular por bloqueador neuromuscular no despolarizante es potenciado por los AL. La administración concomitante de anestésicos tipo éster y succinilcolina potencian su acción (metabolismo por pseudocolinesterasa). La cimetidina y el propanolol disminuyen el metabolismo hepático y pueden incrementar concentraciones de anestésico local.¹⁻²

8) Contraindicaciones.

Los AL en general se contraindican en pacientes con antecedente de alergia a AL o a estructuras químicas relacionadas, pacientes con hemodinamia alterada (estado de choque hipovolémico), metahemoglobinemia, etc.¹⁻³

9. Conclusiones

El desarrollo de fármacos anestésicos locales es una alternativa para el manejo anestésico en procedimientos quirúrgicos, así como del dolor postoperatorio, reduciendo la administración de opioides. De los AL liposomales, aún requieren de más estudios para que sean aceptados.

10. Bibliografía.

- 1) Randall L Carpenter y David C Mackey. Anestésicos locales. En Paul G Barash. Anestesia Clínica. Vol 1. México; Ed MacGraw-Hill Interamericana. 1999; 489 pp.
- 2) Beloeil H, Mazoit JX. Pharmacologie des anesthésiques locaux. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Anesthésie-Réanimation, 36-320-A-10, 2010.
- 3) Covino B.G. Scott. DB. Handbook of epidural anesthesia and analgesia. 1ra ED. Orlando. Grunt and Stratton. Inc. 1985.
- 4) De Carlos JM, Viamonte MA: farmacología de los anestésicos locales. Anales del sistema sanitario de Navarra. 1999; Vol. 22 (2): mayo-agosto.

- 5) Lezcano H, Delgado JR. Farmacología de los anestésicos locales. Rev. Arg. Anest. 1995; 53, Supl:27-33.
- 6) Altermatt FR. Dosis máximas de anestésicos locales. Rev Chil Anestesia. 2007; 36:71-6.
- 7) Butterworth IV JF, Striachartz GR: molecular mechanisms of local anesthesia. Anesthesiology. 1990; 72:711-34 pp.
- 8) Wann KT: neural sodium and potassium channels: structure and function. Br J Anaesth. 1993; 71:2.
- 9) Courney KR: structure-activity relations for frequency-dependent sodium channel block in nerve by local anesthetics. J Pharmacol. Exp Ther. 1980; 213:114.
- 10) Lee-Son S, Wang GK, Consusa, *et al*: stereo selective inhibition of neural sodium channels by local anesthetics. Anesthesiology. 1992; 77:324-35.
- 11) Wildsmith JAW. Gssen AJ, Covino BG: differential nerve blockage: esters vs. amides and the influence of pKa. Br J Anaesth. 1987; 59:379-84.
- 12) Denson DD, Mazoit JX: physiology and pharmacology of local anesthetics. En Sinatra RS, Ed Acute Pain. Saint Louis: Mosby Year Book, 1992; 124-39.
- 13) Eledjan JJ, Bruelle P et De La Coussaye JE Pharmacologie des anesthésiques locaux. Encycl. Méd. Chir (Elsevier, Paris-France) Anesthésie Réanimation, 36-320-A-10, 1996; 16 pp.
- 14) Drago J, Braun HJ, Kim HJ, Phan HD, Golish SR (2012) The in vitro chondrotoxicity of single-dose local anesthetics. Am J Sports Med 40(4):794-799
- 15) Eckenhoff RG, Johansson JS (1997) Molecular interactions between inhaled anesthetics and proteins. Pharmacol Rev 49(4):343-368
- 16) Payandeh J, El-Din TMG, Scheuer T, Zheng N, Catterall WA (2012) Crystal structure of a voltage-gated sodium channel in two potentially inactivated states. Nature 486(7401):135-139
- 17) Geoffrey T Tucher, Laurence E Mather. Propiedades, absorción y biodisponibilidad de los anestésicos locales. En Michael J Cousins. Bloqueos nerviosos. Vol 1. Barcelona, Ed Doyma. 1991; 49 pp.
- 18) Winnie AP, La Valle DA, *et al*: clinical pharmacokinetics of local anesthetics. Can Anaesth Soc J 1997; 24:252.
- 19) Denson DD, Coyle DE, *et al*: alpha 1-acid glycoprotein and albumin in human serum Bupivacaine binding. Clin Pharmacol Ther 1984; 35:409.
- 20) Friedman GA, Rowlingson JC *et al*: evaluation of the analgesic effect and urinary excretion of systemic Bupivacaine in man. Anesth Analg 1982; 61:23.
- 21) Wang HW, Wang LY, Jiang L, Tian SM, Zhong TD, Fang XM. Amide-linked local anesthetics induce apoptosis in human non-small-cell lung cancer. J Thorac Dis 2016;8(10):2748-2757. doi: 10.21037/jtd.2016.09.66

ANESTÉSICOS LOCALES: ASPECTOS FARMACOLÓGICOS II

22) Aguilar JL, Mendiola MA, Pedrero A. Ropivacaína. Servicios de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor. Clínica Femenía. Hospital Cruz Roja. Palma de Mallorca. Hospital Cruz Roja. Palma de Mallorca.

23) Eledjan JJ, Bruelle P, et. La Coussaye JE Pharmacologie des anesthésiques locaux. Farmacología de la Ropivacaína. Encycl. Méd. Chir (Elsevier, París-France) Anesthésie Reanimation, F.a 36-320-A-10, 8 pp.

24) Clement HJ, Caruso L, Lopez F, Broisin F, Blanc-Jouvan M, Derre-Brunet E, Thomasson A, Leboucher G, Viale JP. Epidural analgesia with 0.15% ropivacaine plus sufentanil 0.5 microgram ml-1 versus 0.10% bupivacaine plus sufentanil 0.5 microgram ml-1: a double-blind comparison during labour. Br J Anaesth 2002 Jun; 88(6):809-13.

25) Gupta A, Thorn SE, Axelsson K, Larsson LG, Agren G, Holmstrom B, Rawal N. Postoperative pain relief using intermittent injections of 0.5% ropivacaine through a catheter after laparoscopic cholecystectomy. Anesth Analg 2002 Aug; 95(2):450-6.

26) Lacassie HJ, Columb MO, Lacassie HP, Lantadilla RA. The relative motor blocking potencies of epidural bupivacaine and ropivacaine in labor. Anesth Analg 2002 Jul; 95(1):204-8.

27) Pirbudak L, Tuncer S, Kocoglu H, Goksu S, Celik C. Fentanyl added to bupivacaine 0.05% or ropivacaine 0.05% in patient-controlled epidural analgesia in labour. Eur J Anaesthesiol 2002 Apr; 19(4):271-5.

28) Silva Ortiz H, Opalin Guzmán L, Silva Jiménez A, Castillo Becerril G, Tenorio Maraión R, Martínez Segura T. Comparación entre ropivacaína intratecal al 0.75% con bupivacaína intratecal al 0.5% en cirugía ortopédica de extremidades inferiores. Rev Mex Anest 2002; 25:252-56.

29) Blumenthal S, Borgeat A, Pash T, et al. Ropivacaine decreases inflammation in experimental endotoxin-induced lung injury. Anesthesiology 2006; 104:961-9.

30) Mazoit JX, Dalens B. Ropivacaine in infants and children. Curr Opin Anaesthesiol 2003; 16:305-7.

31) Zink W, Seif C, Bohl JR, et al. The acute myotoxic effects of bupivacaine and ropivacaine after continuous peripheral nerve blockades. Anest Analg 2003; 97:1173-9.

32) Bardsley H, Gristwood R, Barker H, et al. A comparison of the cardiovascular effects of levobupivacaine and rac-bupivacaine following intravenous administration to healthy volunteers. Br J Clinical Pharmacol 1998; 46:245-9.

33) Gristwood RW, Greaves JL, Levobupivacaine: a new safer long acting local anaesthetic agent. Expert Opin Invest Drug 1999; 8:861-76.

34) Mather L, Levobupivacaine: a view point. Drugs 1998; 56:363-86.

35) Foster RH, Markham. Levobupivacaine: A review of its pharmacology and uses as a local anaesthetic. Drugs 2000; 59(3):551-79.

36) Mc Caughey, Mirakhor RK. Drugs in anaesthetic practice and analgesia. In: Speight TM, Holford NGH, ed. Avery's drug treatment. 4th ed. Auckland: Adis International. 1997; 451-67.

37) Burm AGL, Van Der Meer AD, Van Kleef JW, et al. Pharmacokinetics of the enantiomers of bupivacaine following intravenous administration of the racemate. Br J Clin Pharmacol 1994; 38:125-9.

38) Graf BM, Abraham I, Eberbach N, Kunst G, Stowe DF, Martin E. Differences in cardiotoxicity of bupivacaine and ropivacaine are the result of physicochemical and stereoselective properties. Anesthesiology 2002 Jun; 96(6):1427-34.

39) Malamed SF, Gagnon S, Leblanc D – Articaine hydrochloride: a study of the safety of a new amid local anesthetic. JADA 2001;132:177-185.

40) Oertel R, Rahn R, Kirch W – Clinical pharmacokinetics of articaine. Clin Pharmacokinet, 1997;33:417-425.

41) Arslan Yurtlu D, Kaya K. Ropivacaína, Articaina o la Combinación de Ropivacaína y Articaina en la Anestesia Epidural para Cesárea: Estudio Aleatorio, Prospectivo y Doble Ciego Rev Bras Anesthesiol. 2013;63(1):85-91

42) Vahabi S, Eatemadi A. Nanoliposome encapsulated anesthetics for local anesthesia application. Biomed Pharmacother 2016 Dec 6; 86:1-7. doi: 10.1016/j.biopha.2016.11.137.

43) Gadsden J, Long WJ. Time to Analgesia Onset and Pharmacokinetics After Separate and Combined Administration of Liposome Bupivacaine and Bupivacaine HCl: Considerations for Clinicians. Open Orthopaedics J 2016;10:94-104 DOI: 10.2174/1874325001610010094

44) Hamilton TW, Athanassoglou V, Trivella M, Strickland LH, Mellon S, Murray D, Pandit HG. Liposomal bupivacaine peripheral nerve block for the management of postoperative pain. Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, Issue 8. Art. No.: CD011476. DOI: 10.1002/14651858.CD011476.pub2. www.cochranelibrary.com

45) Hu D, Onel E, Singla N, Kramer WG, Hadzic A. Clin. Drug Investig 2013 Feb;33(2):109-15. doi: 10.1007/s40261-012-0043-z.

46) Ginosar Y, Haroutounian S, Kagan L, Naveh M, Aharon A, Davidson EM. Proliposomal Ropivacaine Oil: Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Data After Subcutaneous Administration in Volunteers. Anesth Analg 2016 May; 122(5):1673-80. doi: 10.1213/ANE.0000000000001217.

47) Sheikh R, Memarzadeh K, Torbrand C, Blohmé J, Malmsjö M. Hypoperfusion in response to epinephrine in local anaesthetics: Investigation of dependence on epinephrine concentration, spread of hypoperfusion and time to maximal cutaneous vasoconstriction. J Plast Reconstr Aesth Surg 2016 Nov 11. pii: S1748-6815(16)30478-8.

ANESTÉSICOS LOCALES: ASPECTOS FARMACOLÓGICOS II

doi: 10.1016/j.bjps.2016.10.017

- 48) Braun H. Ueber die bedeutung des adrenalins fur die chirurgie. *Munch Med Wschr* 1903;50:352-353.
- 49) Neal JM. Effects of Epinephrine in Local Anesthetics on the Central and Peripheral Nervous Systems: Neurotoxicity and Neural Blood Flow. *Reg Anesth Pain Med* 2003;28(2):124-34 doi:10.1053/rapm.2003.50024
- 50) Pöpping DM, Elia N, Marret E, Wenk M, Tramer RM, Phil D. Clonidine as an Adjuvant to Local Anesthetics for Peripheral Nerve and Plexus Blocks A Meta-analysis of Randomized Trials *Anesthesiology* 2009; 111:406-15
- 51) Hu X, Li J, Zhou R, Wang Q, Xia F, Halaszynski T, Xu X. Dexmedetomidine Added to Local Anesthetic Mixture of Lidocaine and Ropivacaine Enhances Onset and Prolongs Duration of a Popliteal Approach to Sciatic Nerve Blockade. *Clin Ther* 2017 Jan; 39(1):89-97. e1. doi: 10.1016/j.clinthera.2016.11.011.
- 52) Sukhani R, Winnie AP: clinical pharmacokinetics of carbonated local anesthetics: subclavian perivascular brachial block model. *Anesth Analg* 1987; 66:647.
- 53) Wong K, Strichartz GR, Raaymond SA: on the mechanisms of potentiation of local anesthetics by bicarbonate buffer: drug structure-activity studies on isolated peripheral nerve. *Anesth Analg* 1993; 76:131.
- 54) Choi S, Rodseth R, McCartney CJL. Effects of dexamethasone as a local anaesthetic adjuvant for brachial plexus block: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Br J Anaesth* 2014;112(3):427-39 doi:10.1093/bja/aet417
- 55) López-Timoreda F. Fármacos anestésicos locales. En: Moreno L, Lizasoain I, Velazquez. *Farmacología básica y clínica*. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2004.
- 56) Katz D, Hamburger J, Gutman D, Wang R, Lin H-M, Marotta M, Zahn J, Beilin Y. The Effect of Adding Subarachnoid Epinephrine to Hyperbaric Bupivacaine and Morphine for Repeat Cesarean Delivery: A Double-Blind Prospective Randomized Control Trial. *Anesth Analg* 2017;XXX:00-00

LOCAL ANESTHETICS: PHARMACOLOGICAL ASPECTS II

Dra. Arizbe Rivera Ordóñez

Anestesióloga y Algóloga

Hospital General Balbuena, SEDESA

Centro Médico Dalinde

Coordinadora "Primary Trauma Care" México

Resumen

Los anestésicos locales son ampliamente utilizados para el manejo de la anestesia regional y local; sus efectos adversos (toxicidad) pueden ser varios, algunos pueden ser mayores como en el caso de la bupivacaína, donde el manejo con lípidos debe hacerse inmediatamente.

La lidocaína se emplea también como antiarrítmico, en infusión intravenosa y en algunos casos previo a la intubación orotraqueal.

Abstract

Local anesthetics are widely used for the management of regional and local anesthesia; its adverse effects (toxicity) can be several, some may be greater as in the case of bupivacaine, where the handling with lipids should be done immediately.

Lidocaine is also used as an antiarrhythmic agent, in an intravenous infusion and in some cases prior to orotracheal intubation.

5) LA dose in regional and local anesthesia. (Table 5).

They are indicated when:

- Suppress pain sensitivity transmitted by somatic or vegetative afferent fibers.
- Decrease effector vasoconstrictive sympathetic action, to increase blood flow in a certain area or reduce a factor that enhances the nociceptive action of algógena aggression.

Routes of administration:

- Topical (skin and mucous membranes). In gel, cream, lidocaine spray, benzocaine, tetracaine; with an effect on sensory nerve endings and absorbed systemically.
- Infiltration. For local skin procedures.
- Intravenous (intravenous regional anesthesia), the anesthetic diffuses and acts on nerve endings.
- Blockade of peripheral nerves and nerve plexuses. The volume and concentration depend on the nerve or plexus to be blocked. With the use of ultrasound, volumes have been reduced.
- Neuroaxial. In epidural or subarachnoid spaces. Subsequent administration in the epidural space should have an interval of approximately half or one-third of the half-life of the LA in question (30 min for lidocaine and 45 min for levobupivacaine, bupivacaine and ropivacaine.) The subsequent dose should not be greater than one third of the initial dose.¹⁰⁻¹⁴

LA' choice should be made according to the characteristics of each of them. If a rapid onset and short duration is required,

LA' choice should be made according to the characteristics of each of them. If a rapid onset and short duration is required, mepivacaine is suggested. Otherwise, If you want residual analgesia for a long period of time you could opt for bupivacaine, levobupivacaine or ropivacaine.¹⁶⁻¹⁸

Concentrations chosen would also depend on both; anesthetic volume needed and purpose of the blockade. The highest concentrations are indicated for surgery and the lowest ones for analgesia.

Baricity should be considered for spinal administration, which is related to cerebrospinal fluid density (CSF). Densities of spinal anesthetic solutions below 0.999 g/mL are hypobaric and diffusion of their molecules is antigravity. Densities between 0.999 and 1.003 g/mL are isobaric and move little in said medium by the force of gravity, when the density is higher than 1,003 g/mL they are hyperbaric and the diffusion of their molecules is gravitational. Moreover, speed of diffusion is directly proportional to the relative baricity. The more hyperbaric or hypobaric an agent is, the greater and more predictable will be its diffusion.¹⁸⁻²⁰

*Characteristics of the patient to be considered in the doses of LA.*¹⁻⁵

Age. At birth, plasma concentration of α Acid Glycoprotein (AAG) is approximately 50% from the one in adults; having a higher free fraction (greater potential for toxicity). Besides, to reduce the dose by approximately 15% in newborns and premature infants is recommended.

In senile patient, pharmacokinetic and pharmacodynamic changes

LOCAL ANESTHETICS: PHARMACOLOGICAL ASPECTS II

modify the response to LA, then, the dose is reduced.

Sex. The difference in distribution volumes determines that the elimination half-life of lidocaine is 50% longer in women than in men. In clinical practice it has not been observed.

Pregnancy. Hormonal changes during pregnancy increase sensitivity to nerve blockage and systemic toxicity as well. At the end of it, hyperdynamy increases the absorption of LA, so, it is recommended to reduce the dose.

Weight. An increase in distribution volumes in obese patients is able to raise elimination half-life of lidocaine by 50%. The dose is based on the ideal weight.

Renal insufficiency. Doses are decreased between 10% and 20%. Alterations in renal function reduce clearance (CL) of bupivacaine and ropivacaine, without modifying their elimination half-life. In uraemic patients the absorption of LA increases.

Liver failure. The pharmacokinetics of most of the LA (aminoamides) is affected in patients with hepatic insufficiency, the doses are reduced.

Heart failure. Alterations in tissue perfusion compromise CL. Self-regulation of the cerebral circulation causes a greater flow in conditions of heart failure, increasing the concentration to it and therefore increasing the toxicity of the CNS. It is recommended to reduce the dose in cases of severe dysfunction or cardiac decompensation.

6) Local Anesthetics (LA) plus employees.

Ropivacaine. Ropivacaine hydrochloride is an aminoamide; chemically as S - (-) - 1 propyl-2', 6'- pipercoloxylidene hydrochloride monohydrate, with a molecular weight of 274 Da. The structural difference with bupivacaine is that the butyl group is substituted by a propyl group and is prepared as an S-isomer (levoisomer) instead of a racemic mixture, making it less liposoluble and therefore less risk of cardiotoxicity and side effects in the central nervous system. Ropivacaine is the first local anesthetic type pure enantiomer (compound S).

It is indicated for epidural block, plexus block and peripheral nerve block for surgery and to treat acute pain (continuous or bolus perfusion for labor pain or post-surgical pain). The intrathecal or spinal route, despite not being described in the technical data sheet of the drug, is used in clinical practice at concentrations of 0.50% and 0.75%.

The potency against bupivacaine is 1: 0.75 in the epidural space; with a pKa of 8.1 and a distribution coefficient of 141 (n-octanol / phosphate buffer pH 7.4 at 25 °C).

Pharmacokinetic and pharmacodynamic profiles are equivalent to bupivacaine; the effect is similar in the different areas of application, with less motor block.

Plasma concentration depends on the dose, vascularity and route of administration. It has a linear pharmacokinetics: maximum plasma concentration is proportional to dose.

Absorption is complete and biphasic from the epidural space, with a

Table 5. Dosage of local anesthetics depending on the area to block.

| | Local Anesthetic | LIDOCAINE | MEPIVACINE | BUPIVACAINE | LEVOBUPIVACAINE | ROPIVACAINE |
|-----------------------|-------------------|-----------|------------|-------------|-----------------|-------------|
| Infiltration | Concentration (%) | 0.5-1 | 0.5-1 | 0.25-0.5 | 0.25-0.5 | |
| | Maximum dose (mg) | 200 | 400 | 225 | 225 | |
| | Duration (min) | 120-360 | 120-360 | 180-240 | 180-240 | |
| Plexus block | Concentration (%) | 1-2 | 1-1.5 | 0.25-0.75 | 0.25-0.5 | 0.5-0.75 |
| | Maximum dose (mg) | 400 | 500 | 150 | 225 | 225 |
| | Duration (min) | 120-240 | 180-300 | 360-720 | 360-750 | 360-720 |
| Epidural blockade | Concentration (%) | 1-2 | 1-2 | 0.25-0.5 | 0.5 | 0.5-1 |
| | Maximum dose (mg) | 400 | 150-500 | 180 | 250 | 300 |
| | Duration (min) | 60-120 | 60-150 | 120-240 | 150-300 | 90-180 |
| Subarachnoid blockade | Concentration (%) | 5 | 2-4 | 0.5 | 0.5 | 0.5-0.75 |
| | Maximum dose (mg) | 100 | 40-80 | 10-15 | 10-15 | 7.5-15 |
| | Duration (min) | 60-90 | 90-120 | 150-240 | 150-300 | 100-200 |

LOCAL ANESTHETICS: PHARMACOLOGICAL ASPECTS II

half-life of two phases, a rapid one of 14 minutes and a slow one of four hours. Slow absorption is the limiting factor of the elimination rate; the intermediate hepatic extraction coefficient is approximately 0.4; it binds to acid glycoproteins-1 with a free fraction of 6%.

It is metabolized by aromatic hydroxylation; kidney elimination is 86% of the dose, 1% corresponds to the unmodified drug. The main metabolite is 3-hydroxy-ropivacaine, 37% (conjugated) is eliminated by urine. There are variations in the concentration of the free fraction, related to the pharmacologically active fraction, which is much lower than the total plasma concentration. It consists of a half-life of 5-7 hours. The motor block is less intense and of shorter duration than that produced by bupivacaine at the same concentration; the sensory block is similar.

The myotoxic activity of ropivacaine is lower than that of bupivacaine and levobupivacaine, although the pattern of the lesions is very similar.²⁰⁻²³

It has intrinsic vasoconstrictor action so it is not used with adrenaline. Surgical anesthesia requires higher concentrations and doses. For epidural analgesia it is recommended to use low concentrations and low doses. For chronic pain treatment the dose is adjusted in relation to the pathology, blockage and duration desired. If symptoms of toxicity occur, the injection is stopped immediately. In volume, the most recommended dose is 15-25 ml (113-188 mg) epidurally at a concentration of 0.75%, administered as a fraction. Epidural latency is 10-20 min. with an average of 14 min., it is recommended to wait until 30 to have a blockage of better quality. Average duration of sensory block varies from 1.7 to 3.2 hours; motor block instead, goes from 1.4 to 2.9 hours. The maximum single dose is 2.3 mg / kg.

Opioids can be added to improve analgesia (50 to 100 µg of fentanyl or 5 to 10 µg of sufentanyl).

There is a potential risk of metabolic interaction with verapamil, theophylline and imipramine, which may result in increased plasma levels of ropivacaine. Fluvoxamine, alfentanil, and midazolam may decrease the clearance of ropivacaine.²²⁻³¹

Levobupivacaine. LA of the amino-amide type, with chemical formula (S) -1-butyl-2-piperidylformam-2,6 xylidide hydrochloride, soluble in water, with molecular weight of 325, pH of 4.0-6.5, a pKa of 8.09, its Partition coefficient (alcohol/water oil) is 1624, free of preservatives. Levobupivacaine is the pure S (-) enantiomer of bupivacaine; quick start and long duration.

The main advantage with respect to bupivacaine is that it has less arrhythmogenic and negative inotropic potential on the cardiac muscle; and lower depressant action on the central nervous system).

Levobupivacaine is useful for local or regional anesthesia and analgesia for obstetric and surgical procedures.

Its efficacy and quality of anesthesia achieved after epidural administration in surgery and obstetrics are identical to those of bupivacaine. The commercial presentation is as a solution: 0.25% - 0.5% and 0.75%. Its start of action is 10-20 min depending on the place of administration, with a duration of 90 to 360 min. It is used for peripheral nerve blocks, plexuses and neuroaxial.

Regarding its advantages with respect to ropivacaine, both have the same toxicity when administered at the same doses and concentrations. Even more, they have the same security profile.

It is much less cardiotoxic and neurotoxic than bupivacaine and also produces differential motor block. The dose is similar to bupivacaine, although due to its lower toxicity, higher doses could be used (3 mg / kg without adrenaline and 4 mg / kg with adrenaline).

Maximum plasma concentration after administration is at 30 minutes; dose, route of administration and tissue vascularity dependent Distribution volume of is 67 liters, it binds to plasma proteins in more than 97%. It is metabolized in the liver by cytochrome P450. It is eliminated by urine in 71% and by feces in 24% in the first 48 h. There is no evidence of accumulation in patients with renal insufficiency.

The recommended concentrations for non-obstetric surgical procedures are 0.25% -0.75%; for cesarean section at a concentration of 0.5%. For analgesia in labor, concentrations are recommended at 0.125% -0.25% and 0.625% -0.25%.for postoperative pain management.

Levobupivacaine and bupivacaine are equipotent, with onset and duration of similar sensory and motor block.

Moreover, several studies comparing levobupivacaine vs ropivacaine in relation to cardiac effects, have found similar results. Studies between levobupivacaine and bupivacaine in animals, have reported that the seizure dose of levobupivacaine is 42% higher than bupivacaine.

It is not compatible with alkaline solutions with a pH greater than 8.5. It produces a moderate degree of vasoconstriction; epinephrine decreases absorption from the site of injection, increases the duration and intensity of blockade and reduces serum levels epidurally administered.

In pregnancy, concentrations at 7.5% are contraindicated; other contraindications are Bier block, known hypersensitivity to bupivacaine or other local anesthetic type amide, severe hypotension.³²⁻³⁵

Bupivacaine. Aminoamide with an asymmetric carbon atom, which could take the form of two enantiomers (R + dexbupivacaine and S - levobupivacaine). They have identical physical properties, but their chemical groups occupy different positions constituting different three-dimensional relationships in the asymmetric environment of receptors and enzymes; resulting in affinity differences to the receptors and in the intrinsic activity of these enantiomers.

They trigger selective enantiomeric neurotoxicity and cardiotoxicity, more pronounced with the R + enantiomer related to intravenous administration, dose and speed.

It has a pKa of 8.1; It is long lasting (120-360 min.) and great effect power. The onset of action (latency) is slow (10-30 min.) Depending on the place of administration. It is presented in aqueous solution at 0.25%, 0.5% and 0.75% for application of peripheral nerves, plexuses and epidural; and 0.5% (hyperbaric) for spinal administration. Produces differential motor blocking. It is more cardio and neurotoxic than lidocaine, levobupivacaine and ropivacaine. The maximum single dose is 2 mg / kg without adrenaline and 2.5 mg / kg with

LOCAL ANESTHETICS: PHARMACOLOGICAL ASPECTS II

adrenaline.

It is indicated for long-term procedures; some authors do not recommend it in children under 10 years of age. Besides, it could be applied as infusion for postoperative pain control in patients with epidural catheter.^{2-3,36-38}

Articaine. Local anesthetic of the amide group with a rapid onset of action and regression; due to its high lipid solubility; it has a short time for the initiation of sensory block, motor and a profile of low toxicity. It has been used alone or in combination with lidocaine for cesarean section.³⁹⁻⁴¹

Sameridine. New compound with local anesthetic properties and opioid analgesic action (partial agonist of mu opioid receptors) when administered spinally. Toxicological studies in rats demonstrate the absence of neurotoxicity after spinal administration. Respiratory depression is directly related to their plasma levels. The clinical dose (0.15 mg/kg) has no significant effect on ventilation. Dosage of 15-20 mg spinally achieves an anesthetic similar to 100 mg of lidocaine, but with residual analgesia. Still in study.^{6,18}

Local liposomal anesthetics. Nanoliposomes are used as new drug delivery systems. Provides good results for pain control, rapid recovery and better patient comfort, reduced treatment costs and shortening of hospitalization time.⁴²

The liposomes "second generation vectors"; they are submicroscopic vesicles constituted by a central aqueous core that is surrounded by one or several bimolecular layers of phospholipids. Slow-release liposomal formulations of LA lengthen plasma redistribution and decrease concentration peak of drug in plasma, allowing safer doses. Its clinical applicability is limited by expensive manufacturing and liposomal leakage. The lipid nanoparticles fuse with the plasma membrane of the cell and empty the LA in the cell. After interaction with the cell, the structure of the lipid nanoparticle bilayer can be affected and the LA is released. An exchange of lipid-carrier components with the cell membrane could also occur. Endosomes bind with lysosomes (LA is released as a result of the rupture of the liposome membrane by low pH) or lipid nanoparticles release their loaded drug after degradation of the endocytic vesicle.^{2,6,18}

The liposomal preparations of lidocaine and bupivacaine, gradually release the LA, the lipid layers act as a barrier against its diffusion from the lysosome. The duration of the motor block is greater.

Liposomal bupivacaine and SABER-bupivacaine increase the duration of analgesia through slow-release technologies and reduce the administration of opioids. It is designed for rapid absorption, prolonged release and analgesia after a single intraoperative administration in the surgical wound (good effects have been seen in total knee arthroplasty and hemorrhoidectomy); with bimodal kinetics and rapid absorption in the first hours, and with a prolonged release up to 96 h after administration. It is being evaluated for peripheral nerve block.⁴³⁻⁴⁵

The elongated effect, delayed elimination and prolonged plasma

redistribution of the proliposomal ropivacaine, is similar to the performance of other local liposomal anesthetics. The advantage of proliposomal oil is its ease of preparation and its stability in prolonged storage at room temperature.⁴⁶

7) Adjuvants.

The association with other drugs is indicated to increase the action time or reduce latency period.

Adrenalin. At 1:200,000 or an epinephrine concentration of approximately 10 µg/ml produces vasoconstriction and decreases absorption, prolonging the duration of the effect. The pharmacological profile of epinephrine is related to dose and is linked to its affinity for adrenergic receptors. Stimulation with epinephrine at low doses of adrenergic receptors α_2 (1 to 2µg/ml) produces arterial vasodilation, while moderate doses (2 to 10/g/min) stimulate α_2 receptors and receptors α_1 (increase in chronotropism and inotropism). The incisions are delayed for 2 minutes after administration. It is contraindicated in the infiltration of hands, feet, fingers and penis to avoid ischemia, as well as coronary disease or when there are difficulties of blood supply in the affected area.^{4-6,47-49}

Clonidine/Dexmedetomidine. Presynaptic agonists of the α_2 Adrenergic subtype increase spinal analgesia.

Clonidine, when added to an LA for peripheral nerve block or plexus, prolongs the duration of postoperative analgesia by approximately 2 h. When added to ropivacaine, the prolongation of the motor block will be shorter than when it is added to bupivacaine. Adverse effects of clonidine are hypotension and sedation. Orthostatic hypotension and loss of consciousness are more serious adverse effects; they can delay the ambulation. Better results have been seen and fewer side effects with dexmedetomidine.^{3-6,50}

Dexmedetomidine added to lidocaine and ropivacaine make LA more efficient with a faster onset and longer lasting; even more, it has better effects and is more accepted than clonidine.^{4-6,51}

Sodium bicarbonate (Na₂HCO₃). Decreases the latency of the AL, by increasing the speed of intraneural diffusion and penetration in the nervous trunk sheaths, by increasing pH and concentration of un-ionized anesthetic. The administration dose is 1 mEq for every 10 mL of local anesthetic.⁵²⁻⁵³

Dexamethasone. Perineural administration of dexamethasone with AL prolongs BPB effects without adverse events observed.⁵⁴⁻⁵⁵

Opioids. They provide greater analgesic quality, without affecting the motor block. The most commonly used opioids in regional anesthesia are morphine, fentanyl and sufentanyl.^{1-3,55-56}

Other drugs used are inhibitors of NMDA and benzodiazepines, and neostigmine; which provide better analgesia.^{1,3,54-55}

7) Pharmacological interactions.

Neuromuscular block by non-depolarizing neuromuscular blocker is potentiated by LA. The concomitant administration of ester-type anesthetics and succinylcholine potentiate their action (metabolism by pseudocholinesterase). Cimetidine and propranolol decrease liver

LOCAL ANESTHETICS: PHARMACOLOGICAL ASPECTS II

metabolism and may increase local anesthetic concentrations.^{1,2}

8) Contraindications.

LA are generally contraindicated in patients with a history of LA allergy or related chemical structures, patients with altered hemodynamics (hypovolemic shock state), methemoglobinemia, etc.¹⁻³

9) Conclusions.

The development of local anesthetic drugs is an alternative for anesthetic management in surgical procedures, as well as postoperative pain, reducing the administration of opioids. Concerning liposomal LA, they still require more studies to be accepted.

10) Bibliography.

- 1) Randall L Carpenter y David C Mackey. Anestésicos locales. En Paul G Barash. Anestesia Clínica. Vol 1. México; Ed MacGraw-Hill Interamericana. 1999; 489 pp.
- 2) Beloeil H, Mazoit JX. Pharmacologie des anesthésiques locaux. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Anesthésie-Réanimation, 36-320-A-10, 2010.
- 3) Covino B.G. Scott. DB. Handbook of epidural anesthesia and analgesia. 1ra ED. Orlando. Grunt and Stratton. Inc. 1985.
- 4) De Carlos JM, Viamonte MA: farmacología de los anestésicos locales. Anales del sistema sanitario de Navarra. 1999; Vol. 22 (2): mayo-agosto.
- 5) Lezcano H, Delgado JR. Farmacología de los anestésicos locales. Rev. Arg. Anest. 1995; 53, Supl:27-33.
- 6) Altermatt FR. Dosis máximas de anestésicos locales. Rev Chil Anestesia. 2007; 36:71-6.
- 7) Butterworth IV JF, Striachartz GR: molecular mechanisms of local anesthesia. Anesthesiology. 1990; 72:711-34 pp.
- 8) Wann KT: neural sodium and potassium channels: structure and function. Br J Anaesth. 1993; 71:2.
- 9) Courney KR: structure-activity relations for frequency-dependent sodium channel block in nerve by local anesthetics. J Pharmacol. Exp Ther. 1980; 213:114.
- 10) Lee-Son S, Wang GK, Consusa, *et al*: stereo selective inhibition of neural sodium channels by local anesthetics. Anesthesiology. 1992; 77:324-35.
- 11) Wildsmith JAW, Gssen AJ, Covino BG: differential nerve blockage: esters vs. amides and the influence of pKa. Br J Anaesth. 1987; 59:379-84.
- 12) Denson DD, Mazoit JX: physiology and pharmacology of local anesthetics. En Sinatra RS, Ed Acute Pain. Saint Louis: Mosby Year Book, 1992; 124-39.
- 13) Eledjan JJ, Bruelle P et De La Coussaye JE Pharmacologie des anesthésiques locaux. Encycl. Méd. Chir (Elsevier, Paris-France) Anesthésie Réanimation, 36-320-A-10, 1996; 16 pp.
- 14) Dragoo JL, Braun HJ, Kim HJ, Phan HD, Golish SR (2012) The in vitro chondrotoxicity of single-dose local anesthetics. Am J Sports Med 40(4):794-799
- 15) Eckenhoff RG, Johansson JS (1997) Molecular interactions between inhaled anesthetics and proteins. Pharmacol Rev 49(4):343-368
- 16) Payandeh J, El-Din TMG, Scheuer T, Zheng N, Catterall WA (2012) Crystal structure of a voltage-gated sodium channel in two potentially inactivated states. Nature 486(7401):135-139
- 17) Geoffrey T Tucher, Laurence E Mather. Propiedades, absorción y biodisponibilidad de los anestésicos locales. En Michael J Cousins. Bloqueos nerviosos. Vol 1. Barcelona, Ed Doyma. 1991; 49 pp.
- 18) Winnie AP, La Valle DA, *et al*: clinical pharmacokinetics of local anesthetics. Can Anaesth Soc J 1997; 24:252.
- 19) Denson DD, Coyle DE, *et al*: alpha 1-acid glycoprotein and albumin in human serum Bupivacaine binding. Clin Pharmacol Ther 1984; 35:409.
- 20) Friedman GA, Rowlingson JC *et al*: evaluation of the analgesic effect and urinary excretion of systemic Bupivacaine in man. Anesth Analg 1982; 61:23.
- 21) Wang HW, Wang LY, Jiang L, Tian SM, Zhong TD, Fang XM. Amide-linked local anesthetics induce apoptosis in human non-small-cell lung cancer. J Thorac Dis 2016;8(10):2748-2757. doi: 10.21037/jtd.2016.09.66
- 22) Aguilar JL, Mendiola MA, Pedrero A. Ropivacaína. Servicios de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor. Clínica Femenía. Hospital Cruz Roja. Palma de Mallorca. Hospital Cruz Roja. Palma de Mallorca.
- 23) Eledjan JJ, Bruelle P, et. La Coussaye JE Pharmacologie des anesthésiques locaux. Farmacología de la Ropivacaína. Encycl. Méd. Chir (Elsevier, Paris-France) Anesthésie Réanimation, F.a 36-320-A-10, 8 pp.
- 24) Clement HJ, Caruso L, Lopez F, Broisin F, Blanc-Jouvan M, Derre-Brunet E, Thomasson A, Leboucher G, Viale JP. Epidural analgesia with 0.15% ropivacaine plus sufentanil 0.5 microgram ml-1 versus 0.10% bupivacaine plus sufentanil 0.5 microgram ml-1: a double-blind comparison during labour. Br J Anaesth 2002 Jun; 88(6):809-13.
- 25) Gupta A, Thorn SE, Axelsson K, Larsson LG, Agren G, Holmstrom B, Rawal N. Postoperative pain relief using intermittent injections of 0.5% ropivacaine through a catheter after laparoscopic cholecystectomy. Anesth Analg 2002 Aug; 95(2):450-6.
- 26) Lacassie HJ, Columb MO, Lacassie HP, Lantadilla RA. The relative motor blocking potencies of epidural bupivacaine and ropivacaine in labor. Anesth Analg 2002 Jul; 95(1):204-8.

LOCAL ANESTHETICS: PHARMACOLOGICAL ASPECTS II

- 27) Pirbudak L, Tuncer S, Kocoglu H, Goksu S, Celik C. Fentanyl added to bupivacaine 0.05% or ropivacaine 0.05% in patient-controlled epidural analgesia in labour. *Eur J Anaesthesiol* 2002 Apr; 19(4):271-5.
- 28) Silva Ortiz H, Opalin Guzmán L, Silva Jiménez A, Castillo Becerril G, Tenorio Marañón R, Martínez Segura T. Comparación entre ropivacaína intratecal al 0.75% con bupivacaína intratecal al 0.5% en cirugía ortopédica de extremidades inferiores. *Rev Mex Anest* 2002; 25:252-56.
- 29) Blumenthal S, Borgeat A, Pash T, *et al.* Ropivacaine decreases inflammation in experimental endotoxin-induced lung injury. *Anesthesiology* 2006; 104:961-9.
- 30) Mazoit JX, Dalens B. Ropivacaine in infants and children. *Curr Opin Anaesthesiol* 2003; 16:305-7.
- 31) Zink W, Seif C, Bohl JR, *et al.* The acute myotoxic effects of bupivacaine and ropivacaine after continuous peripheral nerve blockades. *Anest Analg* 2003; 97:1173-9.
- 32) Bardsley H, Gristwood R, Barker H, *et al.* A comparison of the cardiovascular effects of levobupivacaine and rac-bupivacaine following intravenous administration to healthy volunteers. *Br J Clinical Pharmacol* 1998; 46:245-9.
- 33) Gristwood RW, Greaves JL. Levobupivacaine: a new safer long acting local anaesthetic agent. *Expert Opin Invest Drug* 1999; 8:861-76.
- 34) Mather L. Levobupivacaine: a view point. *Drugs* 1998; 56:363-86.
- 35) Foster RH, Markham. Levobupivacaine: A review of its pharmacology and uses as a local anaesthetic. *Drugs* 2000; 59(3):551-79.
- 36) Mc Caughey, Mirakhor RK. Drugs in anaesthetic practice and analgesia. In: Speight TM, Holford NGH, ed. *Avery's drug treatment*. 4th ed. Auckland: Adis International. 1997; 451-67.
- 37) Burm AGL, Van Der Meer AD, Van Kleef JW, *et al.* Pharmacokinetics of the enantiomers of bupivacaine following intravenous administration of the racemate. *Br J Clin Pharmacol* 1994; 38:125-9.
- 38) Graf BM, Abraham I, Eberbach N, Kunst G, Stowe DF, Martin E. Differences in cardiotoxicity of bupivacaine and ropivacaine are the result of physicochemical and stereoselective properties. *Anesthesiology* 2002 Jun; 96(6):1427-34.
- 39) Malamed SF, Gagnon S, Leblanc D – Articaine hydrochloride: a study of the safety of a new amid local anesthetic. *JADA* 2001; 132:177-185.
- 40) Oertel R, Rahn R, Kirch W – Clinical pharmacokinetics of articaine. *Clin Pharmacokinet*, 1997; 33:417-425.
- 41) Arslan Yurtlu D, Kaya K. Ropivacaína, Articaina o la Combinación de Ropivacaína y Articaina en la Anestesia Epidural para Cesárea: Estudio Aleatorio, Prospectivo y Doble Ciego *Rev Bras Anesthesiol*. 2013; 63(1):85-91
- 42) Vahabi S, Eatemadi A. Nanoliposome encapsulated anesthetics for local anesthesia application. *Biomed Pharmacother* 2016 Dec 6; 86:1-7. doi: 10.1016/j.biopha.2016.11.137.
- 43) Gadsden J, Long WJ. Time to Analgesia Onset and Pharmacokinetics After Separate and Combined Administration of Liposome Bupivacaine and Bupivacaine HCl: Considerations for Clinicians. *Open Orthopaedics J* 2016; 10:94-104 DOI: 10.2174/1874325001610010094
- 44) Hamilton TW, Athanassoglou V, Trivella M, Strickland LH, Mellon S, Murray D, Pandit HG. Liposomal bupivacaine peripheral nerve block for the management of postoperative pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 8. Art. No.: CD011476. DOI: 10.1002/14651858.CD011476.pub2. www.cochranelibrary.com
- 45) Hu D, Onel E, Singla N, Kramer WG, Hadzic A. *Clin Drug Investig* 2013 Feb; 33(2):109-15. doi: 10.1007/s40261-012-0043-z.
- 46) Ginosar Y, Haroutounian S, Kagan L, Naveh M, Aharon A, Davidson EM. Proliposomal Ropivacaine Oil: Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Data After Subcutaneous Administration in Volunteers. *Anesth Analg* 2016 May; 122(5):1673-80. doi: 10.1213/ANE.0000000000001217.
- 47) Sheikh R, Memarzadeh K, Torbrand C, Blohmé J, Malmjö M. Hypoperfusion in response to epinephrine in local anaesthetics: Investigation of dependence on epinephrine concentration, spread of hypoperfusion and time to maximal cutaneous vasoconstriction. *J Plast Reconstr Aesth Surg* 2016 Nov 11. pii: S1748-6815(16)30478-8. doi: 10.1016/j.bjps.2016.10.017
- 48) Braun H. Ueber die bedeutung des adrenalins fur die chirurgie. *Munch Med Wschr* 1903; 50:352-353.
- 49) Neal JM. Effects of Epinephrine in Local Anesthetics on the Central and Peripheral Nervous Systems: Neurotoxicity and Neural Blood Flow. *Reg Anesth Pain Med* 2003; 28(2):124-34 doi: 10.1053/rapm.2003.50024
- 50) Pöpping DM, Elia N, Marret E, Wenk M, Tramer RM, Phil D. Clonidine as an Adjuvant to Local Anesthetics for Peripheral Nerve and Plexus Blocks A Meta-analysis of Randomized Trials *Anesthesiology* 2009; 111:406-15
- 51) Hu X, Li J, Zhou R, Wang Q, Xia F, Halaszynski T, Xu X. Dexmedetomidine Added to Local Anesthetic Mixture of Lidocaine and Ropivacaine Enhances Onset and Prolongs Duration of a Popliteal Approach to Sciatic Nerve Blockade. *Clin Ther* 2017 Jan; 39(1):89-97. e1. doi: 10.1016/j.clinthera.2016.11.011.

LOCAL ANESTHETICS: PHARMACOLOGICAL ASPECTS II

5-5

- 52) Sukhani R, Winnie AP: clinical pharmacokinetics of carbonated local anesthetics: subclavian perivascular brachial block model. *Anesth Analg* 1987; 66:647.
- 53) Wong K, Strichartz GR, Raaymond SA: on the mechanisms of potentiation of local anesthetics by bicarbonate buffer: drug structure-activity studies on isolated peripheral nerve. *Anesth Analg* 1993; 76:131.
- 54) Choi S, Rodseth R, McCartney CJL. Effects of dexamethasone as a local anaesthetic adjuvant for brachial plexus block: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Br J Anaesth* 2014;112(3):427–39 doi:10.1093/bja/aet417
- 55) López-Timoreda F. Fármacos anestésicos locales. En: Moreno L, Lizasoain I. Velazquez. *Farmacología básica y clínica*. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2004.
- 56) Katz D, Hamburger J, Gutman D, Wang R, Lin H-M, Marotta M, Zahn J, Beilin Y. The Effect of Adding Subarachnoid Epinephrine to Hyperbaric Bupivacaine and Morphine for Repeat Cesarean Delivery: A Double-Blind Prospective Randomized Control Trial. *Anesth Analg* 2017;XXX:00–00

NORMAS PARA LOS AUTORES

El Boletín SOMAT es una publicación de la Sociedad Mexicana de Anestesiología en Trauma, A.C. digital, bimensual.

Publicará contribuciones de las secciones que abajo se indican escritas en Arial 12 puntos, 1.5 espacio, márgenes de 2.5 cm, sin sangría ni justificación derecha. Todos los escritos serán evaluados por pares.

I. Editoriales. Escrito por el editor o editores invitados.

II. Trabajos científicos (investigación).

III. Trabajos de revisión

IV. Reporte de casos clínicos

V. Perlas en el manejo del paciente con trauma

VI. Evaluación de casos

VII. Aspectos legales, éticos-bioéticos, riesgos profesionales del profesional de la salud

VIII. Historia, arte en la medicina

IX. Políticas de salud

X. Cartas al editor

*** Originales en español e inglés en el ámbito de las especialidades médicas (anestesiología, medicina crítica, urgencias médico quirúrgicas, trauma y ortopedia, cirugía general, rehabilitación, neurocirugía, imagenología), enfermería, medicina prehospitalaria relacionadas al manejo del paciente traumatizado y/o en estado crítico en particular y de otras áreas en general.

Todos los artículos deberán contar con una página inicial:

1. Título en español e inglés

2. Título breve en español e inglés

3. Nombre del autor (es) y cargos institucionales

4. Nombre, adscripción, teléfono, dirección postal, correo electrónico del autor principal y contacto y para correspondencia

5. Resumen en español e inglés. Máximo media cuartilla.

Palabras clave en español e inglés (se recomienda revisar Descripción en Ciencias de la Salud (DECS, <http://decs.bus.br/E/homepage.htm>) y del Medical Subject Headings del Index Medicus (<http://www.nlm.nih.gov/mesh/>).

5.1 Trabajos científicos de investigación. El resumen contará con:

* Antecedentes

* Material y métodos

* Resultados

* Conclusiones

5.2 Trabajos de revisión / Historia o Arte de la Medicina / Aspectos Legales, Éticos-Bioéticos, Riesgos Profesionales del Profesional de la Salud.

El resumen será en extenso

5.3 Casos clínicos

El resumen será en extenso

6. Desarrollo del trabajo (artículo)

Posterior al resumen y palabras clave:

6.1 Científicos / Investigación

- Introducción o antecedentes

- Material y Métodos

- Resultados

- Conclusiones

- Bibliografía

6.2 Trabajos de Revisión

- Cuadro de contenido

- Cuerpo del manuscrito:

--- Introducción

--- Antecedentes

--- Desarrollo del tema

- Bibliografía

6.3 Caso Clínico

- Introducción

- Reporte o descripción del caso

- Discusión

- Conclusiones

- Bibliografía

6.4 Evaluación de Casos

- Antecedentes

- Datos clínicos del paciente

- Preguntas diagnóstico y manejo

- Respuestas

- Resumen patología, diagnóstico y manejo

- Bibliografía

7. Fuentes de financiamiento en su caso

8. Posible conflicto de interés de los autores (en su caso)

9. Bibliografía.

Las referencias de artículos publicados de revistas, capítulos de libros y libros completos se referirán de acuerdo al estilo Vancouver (www.icmje.org).

NORMAS PARA LOS AUTORES

Se indicará arábigamente y en forma consecutiva de acuerdo a la aparición en el texto.

a) Revistas periódicas

Kern SE, Xie G, White JL, Egan TD. A response surface analysis of propofol-remifentanyl pharmacodynamic interaction involunters. *Anesthesiology* 2004;100:1373-81 Referir el doi

b) Capítulos de libros.

Hoffman BB, Le antagonists. In: *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 8a Edition. Eds. Gilman AG, Rail TW, Nies AS. New York: Pergamon Press, 1990:229-43

c) Libros completos.

Boiselle PM, McCloud TC, Abbot GF. Thoracic imaging: case review. Philadelphia: Elsevier Mosby, 2001

d) Libros y artículos en internet. Agregar la fecha consultada, disponible en <http://www.....> y el doi...

10. Cuadros y figuras

Una por página, poniendo pie del cuadro o figura. Si es de alguna revista o libro poner de dónde se tomó y pedir la autorización del autor o editorial para publicación.

Enviar todos los artículos dirigidos a somat.contacto@gmail.com en atención a Dr. Jaime Rivera Flores Editor del Boletín SOMAT.

GUIDELINES AUTHORS

SOMAT Newsletter is a bimonthly digital publication of the Sociedad Mexicana de Anestesiología en Trauma, A.C.

SOMAT Newsletter accepts the following types of manuscripts, in Arial font size 12 points, 1.5 spacing and 2.5 cm margins, with no indentation or right justification. All manuscripts will be peer reviewed.

- I. Editorials. Written by the editor or guest editors.
- II. Scientific works (research).
- III. Review papers
- IV. Clinical cases
- V. Pearls in management of patient with trauma
- VI. Case evaluation
- VII. Legal, ethical-bioethical aspects, professional risks of the health professional
- VIII. History, art in medicine
- IX. Health policies
- X. Letters to the editor

*** Original texts in Spanish and English in medical specialties (anesthesiology, critical medicine, medical surgical emergencies, trauma and orthopedics, general surgery, rehabilitation, neurosurgery, imaging), nursing, medicine prehospital care related to patient management traumatized and /or critically ill in particular and of other areas in general.

All manuscripts should have the following sections:

Title page:

1. Original title in Spanish and English
2. Running title in Spanish and English
3. Authors' name and affiliation
4. Correspondence author: Name, affiliation, telephone, postal address and e-mail.
5. Summary: in Spanish and English. Maximum half page.

Keywords: in Spanish and English (it is recommended to review the **D e s c r i p t i o n i n H e a l t h S c i e n c e s (D E C S , <http://decs.bus.br/E/homepage.htm>) and Medical Subject H e a d i n g s f r o m i n d e x m e d i c u s (<http://www.nlm.nih.gov/mesh/>).**

Summaries should follow the sequence of the main body of the text:

5.1. Scientific research manuscripts:

* Background

* Material and methods

* Results

* Conclusions

5.2. Review manuscripts / History or Art of the

Medicine / Legal Aspects, Ethics-Bioethics, Professional Risks of the Health Professional.

Summary should be *in extenso*.

5.3. Clinical cases

Summary should be *in extenso*.

6. Manuscript preparation

The following requirements should be fulfilled after the summary and keywords:

6.1 Scientific / Research papers

- Introduction or background

- Material and methods

- Results

- Conclusions

- Bibliography

6.2 Review manuscripts

- Table of contents

- Manuscript:

--- Introduction

--- Background

--- Development

- Bibliography

6.3 Clinical Case

- Introduction

- Report or description of the case

- Discussion

- Conclusions

- Bibliography

6.4 Case Evaluation

- Background

- Clinical data of the patient

- Diagnostic and management questions

- Answers

- Summary pathology, diagnosis and management

- Bibliography

7. Funding sources and conflict of interest declarations.

8. Bibliography

References to articles published in journals, book chapters and complete books should follow the standards indicated by the International Committee of Medical Journal Editors, Vancouver style (www.icmje.org), each of them numbered and ordered sequentially as they appear in the text with consecutive Arabic numerals.

Example:

a) Periodical journals

Kern SE, Xie G, White JL, Egan TD. A response surface analysis of propofol-remifentanyl pharmacodynamics involunters interaction *Anesthesiology* 2004;100;1373-81 Refer the doi

b) Book chapters.

Hoffman BB, Le antagonists. In: *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 8th Edition. Eds. Gilman AG, Rail TW, Nies AS. New York: Pergamon Press, 1990:229-43



GUIDELINES AUTHORS

c) Complete books.

Boiselle PM, McCloud TC, Abbot GF. Thoracic imaging: case review
Philadelphia: Elsevier Mosby, 2001

d) Books and articles on the internet:

Kern SE, Xie G, White JL, Egan TD. A response surface analysis of propofol-remifentanyl pharmacodynamics involunters interaction
Anesthesiology 2004;100;1373-8. Available from:
<http://anesthesiology.pubs.asahq.org/article.aspx?articleid=1943590>

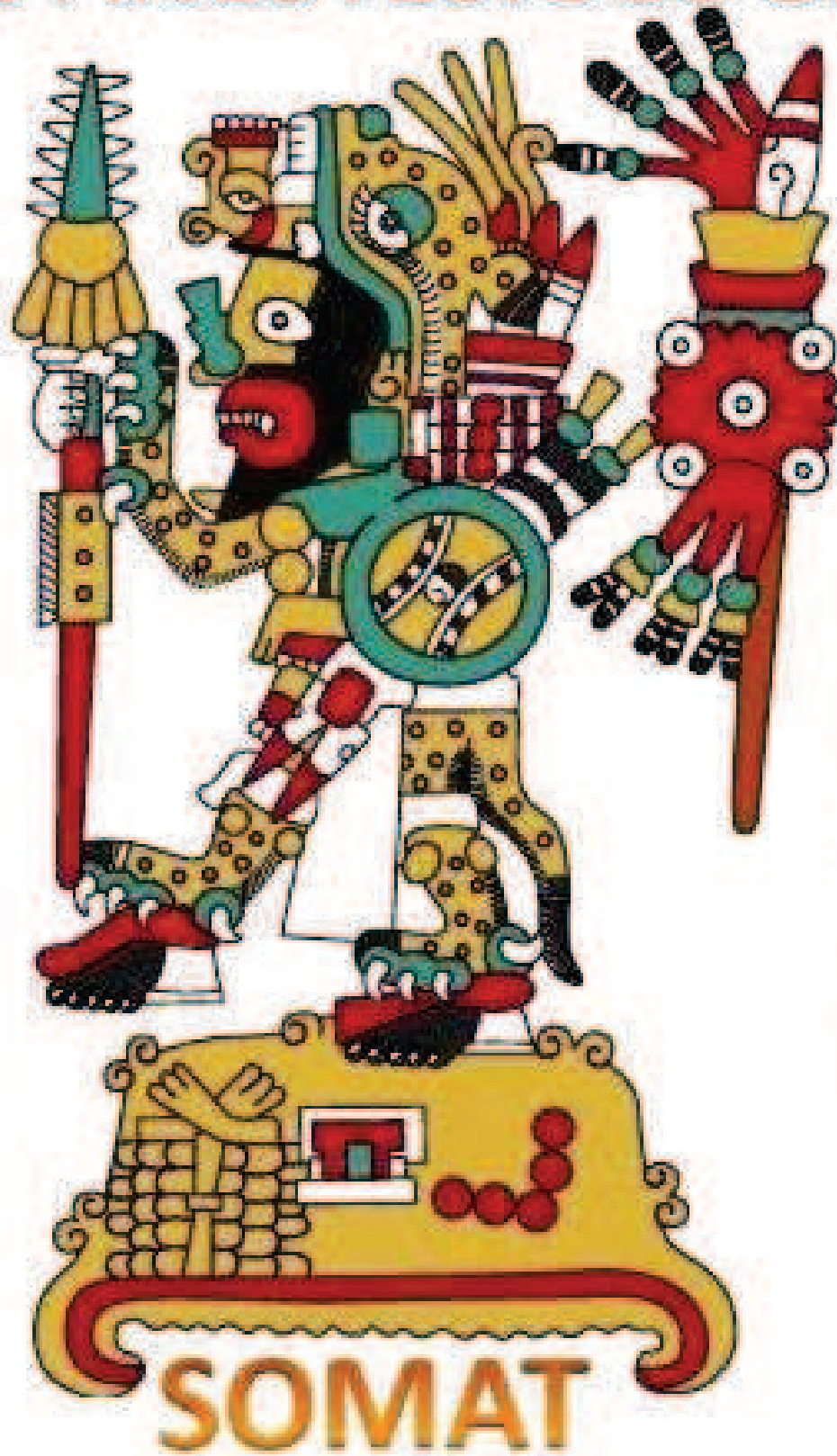
9. Artwork and figures

One figure per page and with a “descriptive legend” for each one is required. If it was taken from another journal or book, a letter of approval for its use must be attached.

All submissions should be sent to SOMAT Newsletter:
somat.contacto@gmail.com in attention to Jaime Rivera Flores
MD Editor.

DE ANESTESIOLOGÍA

SOCIEDAD MEXICANA



EN TRAUMA, A.C.

DE ANESTESIOLOGÍA

SOCIEDAD MEXICANA



EN TRAUMA, A.C.

página web: www.somat.org.mx
<http://www.somat.org.mx/index.php/boletin>