

Boletín



Índice

CONTENIDO	PÁGINA
Editorial I. Dr. Miguel Ángel García Lara	3
Anestésicos intravenosos en el paciente gran quemado. Modelos farmacocinéticos. Parte I. Dra. Cruz Nocelo EJ, Mtra. García Miranda GA, Dr. López Aguilar C, Dr. Rivera Flores J.	5
Normas para los autores	26

CONTENT	PAGE
Editorial I.	4
Intravenous anesthetics in severely burned patient. Pharmacokinetic models. Part I	16
Guidelines for autor	28

Año III. Vol. 3 No. 1 Enero-Febrero 2018

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. LESLIE 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 3, No. 1 Enero-Febrero 2018, 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 18 de septiembre de 2019.

EDITORIAL

Farmacocinética del paciente Quemado.

Dentro de las múltiples alteraciones que afectan al paciente con quemaduras de gran extensión, son los cambios ocurridos a nivel farmacológico.¹ La respuesta del paciente ante la exposición a medicamentos será impredecible y cada uno de ellos deber recibir un ajuste diferente, según la relación entre los parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos contra los cambios fisiológicos originados por el trauma.^{1,2}

Una vez que se presenta la lesión por quemadura, se inicia una respuesta hipoxia e inflamatoria, causadas por las alteraciones en la perfusión, la muerte celular y la liberación de organelos celulares, que generan el inicio de los cambios fisiopatológicos.^{2,3} El primer punto que surge dañado es el glicocalix, y como consecuencia un aumento de la permeabilidad vascular, así también, hay daño directo a los vasos sanguíneos y una pérdida masiva de líquidos por la evaporación, generando lo que se conoce como Shock por Quemaduras.³ La permeabilidad vascular es tan grande, que se fugan las proteínas, parámetro que cobrará factura para el transporte de medicamentos.

Una vez que se inicia esta respuesta en las primeras 24 horas posterior al daño, se pueden perpetuar las condiciones por mucho tiempo, debido a que con el paso de los días se agregan infecciones, procedimientos quirúrgicos y sangrado. La pérdida de la barrera cutánea será un factor muy importante para la fuga masiva de medicamentos, es decir la creación de una nueva vía de eliminación.⁴

La administración de medicamentos vía oral, está asociada con una reducción de la absorción; mientras que la mayoría de los medicamentos en parche o tópicos se deberán evitar por la impredecible absorción, principalmente cuando son colocados en zonas donde hay ausencia cutánea.^{4,5} Para el caso de los medicamentos intravenosos, la limitante se basa prácticamente a nivel de accesos vasculares difíciles, sin embargo no hay evidencia de cambios importantes por esta vía para la absorción.¹

Durante la fase aguda inicia la fuga de proteínas, la cual se acentuar durante el estado hipermetabólico, en donde se asociará a la desnutrición por el hiperdinamismo. La albúmina sérica disminuye de forma importante durante esta etapa, mientras que la alfa uno glicoproteína acida se eleva. Esto modifica la mecánica farmacológica en la cantidad de fármaco libre y unido a proteína que se puede observar.^{1,2,6} Aquellos medicamentos que se unen a la albúmina, suelen tener mayor cantidad de fracción libre, por lo tanto, suelen manifestarse con una acción farmacológica mas intensa, es por esta razón que podemos ver mas fácilmente efectos adversos al administrar dosis en bolo, sin embargo, la unión a proteínas es menor, por lo tanto, la duración de acción también lo será. Por otro lado, el paciente gran quemado es considerado polifarmacia (constantemente recibe muchos medicamentos), por tanto, también se observa una competencia de los fármacos por unirse a las pocas proteínas de transporte que se suelen tener durante esta etapa de la quemadura.⁶

Bibliografía.

- 1.- Steele AN, Grisrud Kn, Sen S, Palmieri TL, Greenhalgh DG, Tran NK. Gap analysis of pharmacokinetic and pharmacodynamics in burn patients: a review. *J Burn Care Res.* 2015 May-Jun;36(3):e194-211
- 2.- Bittner EA, Shank E, Woodson L, Martyn JA. Acute and perioperative care of the burn-injured patient. *Anesthesiology* 2015; 122:448-64
- 3.- Adrew A, Jason A, Jeffrey L, Stijn B. The effects of major burn related pathophysiological changes on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of drugs use: An appraisal utilizing antibiotics. *Advanced Drug Delivery Reviews* 2018;123: 65-74
- 4.- Vega Villa K, Kaneda K, Yamashita S, Woo S, Han T. Vecuronium pharmacokinetics in patients with major burns. *Br J Anaesth* 2014;112 (2): 304-10
- 5.- Han T, Harmatz JS, Grenblatt DJ, Martyn JA. Fentanyl clearance and volumen of distribution are increased in patients with major burns. *J Clin Pharmacol.* 2007 Jun;47(6):674-80
- 7.- Han T, Martyn JA. Neuromuscular pharmacodynamics of mivacurium in adults with major burns. *British Journal of Anaesthesia* 2011;106 (5): 675-9
- 8.- Blanchet B, Jullien V, Vinsonneau C. Influence of burns on pharmacokinetics and pharmacodynamics of drugs used in the care of burn patients. *Clin Pharmacokinet* 2008; 47 (10): 635-654

Dr. Miguel Angel García Lara
Jefe Servicio Anestesiología
CENIAQ INR

E DITORIAL

Burned patient pharmacokinetics.

Among the multiple alterations that affect the patient with large-scale burns, are the changes that occurred at the pharmacological level.¹ The patient's response to drug exposure will be unpredictable and each of them should receive a different adjustment, depending on the relationship between Pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters against physiological changes caused by trauma.^{1,2} Once the burn injury occurs, a hypoxia and inflammatory response is initiated, caused by alterations in perfusion, cell death and the release of Cellular organelles, which generate the onset of pathophysiological changes.^{2,3} The first point that arises damaged is glycocalix, and as a consequence an increase in vascular permeability, as well as, there is direct damage to blood vessels and a massive loss of liquids by evaporation, generating what is known as Burn Shock. ³ Vascular permeability is so large, that the proteins are leaking, a parameter that will charge an invoice for the transport of medicines.

Once this response is initiated within the first 24 hours after the damage, the conditions can be perpetuated for a long time, due to the fact that infections, surgical procedures and bleeding are added over the course of the days. The loss of the skin barrier will be a very important factor for the massive escape of medicines, that is, the creation of a new route of elimination.⁴

The administration of oral medications is associated with a reduction in absorption; while most patch or topical medications should be avoided by unpredictable absorption, mainly when they are placed in areas where there is a skin absence.^{4,5} In the case of intravenous medications, the limitation is based practically on the level of difficult vascular accesses, however there is no evidence of important changes by this route for absorption.¹

Protein leakage begins during the acute phase, which is accentuated during the hypermetabolic state, where it will be associated with malnutrition due to hyperdynamics. Serum albumin decreases significantly during this stage, while alpha one acid glycoprotein rises. This modifies the pharmacological mechanics in the amount of free drug and protein bound that can be observed.^{1,2,6} Those drugs that bind to albumin, usually have a greater amount of free fraction, therefore, usually manifest with a more intense pharmacological action, it is for this reason that we can more easily see adverse effects when ministering bolus doses, however, protein binding is less, therefore, the duration of action will also be. On the other hand, the large burned patient is considered polypharmacy (constantly receiving many medications), therefore, there is also a competition from the drugs for joining the few transport proteins that are usually had during this stage of the burn.⁶

Bibliography.

- 1.- Steele AN, Grisrud Kn, Sen S, Palmieri TL, Greenhalgh DG, Tran NK. Gap analysis of pharamcokinetic and pharamdynamics in burn patients: a review. *J Burn Care Res.* 2015 May-Jun;36(3):e194-211
- 2.- Bittner EA, Shank E, Woodson L, Martyn JA. Acute and perioperative care of the brun-injured patient. *Anesthesiology* 2015; 122:448-64
- 3.- Adrew A, Jason A, Jeffrey L, Stijn B. The effects of major burn related pathophysiological changes n the pharmacokinetics and pahramcoynamics of drugs use: An appraisal utilizing antibiotics. *Advanced Drug Delivery Reviews* 2018;123: 65-74
- 4.- Vega Villa K, Kaneda K, Yamashita S, Woo S, Han T. Vecuronium pharmockinetics in patients with major burns. *Br J Anaesth* 2014;112 (2): 304-10
- 5.- Han T, Harmatz JS, Grenblatt DJ, Martyn JA. Fentanyl clearance and volumen of distribution are increased in patients with major burns. *J Clin Pharmacol.* 2007 Jun;47(6):674-80
- 7.- Han T, Martyn JA. Neuromuscular pharmacodynamics of mivacurium in adults with major burns. *British Journal of Anaesthesia* 2011;106 (5): 675-9
- 8.- Blanchet B, Jullien V, Vinsonneau C. Influence of burns on pharmacokinetics and pharmocdynamics of drugs used in the care of burn patients. *Clin Pharmacokinet* 2008; 47 (10): 635-654

Dr. Miguel Angel García Lara

**Jefe Servicio Anestesiología
CENIAQ INR**

ANESTÉSICOS INTRAVENOSOS EN EL PACIENTE GRAN QUEMADO. MODELOS FARMACOCINÉTICOS. PARTE I.

Dra. Evelyn Judith Cruz-Nocelo^a
Mtra. Gloria Araceli García-Miranda^b
Dr. Carlos López-Aguilar^a
Dr. Jaime Rivera-Flores^c

^a Servicio de Anestesiología del Hospital de Traumatología de la Unidad Médica de Alta Especialidad (UMAE) Dr. Victorio de la Fuente Narváez, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), Ciudad de México, México.

^b Carrera de Médico Cirujano, Facultad de Estudios Superiores Iztacala. Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), Estado de México, México

^c Servicio de Anestesiología del Hospital General Balbuena, SEDESA, Ciudad de México, México.

Autor para correspondencia:

Evelyn Judith Cruz-Nocelo
e-mail: eve_412@hotmail.com
Av. Pavo Real no. 60, Int. Casa 21, Colonia Las Alamedas,
Atizapán de Zaragoza, Estado de México. CP 52790.
Tel. 55 1798 2170.

AGRADECIMIENTOS

Miguel Cruz-Nocelo. Ingeniero mecánico electricista, egresado de la Universidad Nacional Autónoma de México, por haber desarrollado versiones innumerables de los esquemas en CAD antes de llegar a su versión final.

Dr. Alejandro Sandoval Romero y Maestro Orlando Daniel Quintanar Haro por la revisión crítica del artículo.

RESUMEN

El paciente con quemaduras severas experimenta múltiples cambios fisiopatológicos de manera dinámica durante su evolución presentando una amplia variabilidad en la respuesta farmacológica a los anestésicos. La presente revisión constituye el estado del conocimiento acerca de la farmacocinética y farmacodinamia de los anestésicos intravenosos en el paciente gran quemado, fue realizada con el objetivo de describir de manera puntual la fisiopatología por sistemas de las quemaduras severas y su efecto en la farmacocinética de los anestésicos, tanto en fase de choque como en la fase hipermetabólica. La contribución original de este trabajo radica en la propuesta de modelos explicativos integradores del comportamiento farmacocinético de los anestésicos intravenosos. Es probable que durante la transición entre la fase de choque y la hipermetabólica ocurran eventos que condicionen la persistencia de esta última fase que aún no se conocen. También, es probable que otras adaptaciones del metabolismo, del sistema inmune y de otros sistemas orgánicos, tampoco se comprendan en su totalidad. La resistencia a los anestésicos intravenosos podría estar determinada a nivel de sus receptores, lo cual podría representar el siguiente nivel de investigación.

Palabras clave. Quemaduras, anestesia intravenosa, farmacocinética

ABSTRACT

The patient with severe burns experiences multiple pathophysiological changes dynamically during their evolution featuring a wide variability in the pharmacological response to anesthetics. The present review constitutes the state of the knowledge about the pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous anesthetics in the patient with major burns, it was performed with the aim of describing the pathophysiology of severe burns and their effect on the pharmacokinetics of anesthetics, both in the shock phase and in the hypermetabolic phase. The original contribution of this work lies in the proposal of integrative explanatory models about the pharmacokinetic behavior of intravenous anesthetics. It is likely that during the transition between the shock and the hypermetabolic phase events take place that condition the persistence of this last phase that are not yet known. Also, it is likely that others adaptations of metabolism, of the immune system and of other organic systems, are not fully understood either. Resistance to intravenous anesthetics could be determined at the level of their receptors, which could represent the next level of research.

Key words. Burns, intravenous anesthesia, pharmacokinetic

ANESTÉSICOS INTRAVENOSOS EN EL PACIENTE GRAN QUEMADO. MODELOS FARMACOCINÉTICOS. PARTE I.

INTRODUCCIÓN

Según la *American Burn Association*, Gran Quemado se define como el paciente con una quemadura de más del 25% de superficie corporal total en adultos o del 20% en niños menores de 10 años y en adultos mayores de 40 (Bull Am Coll Surg, 1984; citado en Kaiser, 2013)¹. La importancia clínica de esta severidad de quemadura radica en que se induce un Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SIRS) (Arturson, 1995; citado en Blanchet, 2008)² que se traduce en múltiples cambios fisiopatológicos, orgánicos y metabólicos que el paciente experimenta de manera dinámica durante su evolución³⁻⁵. Además, bajo ésta condición, se modifican los receptores de los fármacos y los compartimentos donde estos se distribuyen y metabolizan¹, lo cual da como resultado que los parámetros de farmacocinética y farmacodinamia sean altamente variables⁴⁻⁶, por lo que se dificulta el establecimiento de la dosis segura y efectiva de los anestésicos en este tipo de pacientes. En una revisión de los trabajos publicados en el 2011 en relación al paciente quemado, los autores concluyeron que la investigación en este tema refleja la necesidad de una intervención multidisciplinaria para obtener un tratamiento óptimo y resultado exitoso⁷. A pesar de esta insuficiencia identificada y de los avances en anestesia y en medicina del dolor en las últimas décadas, en la práctica no se ha observado un progreso real en el manejo anestésico de este tipo de pacientes (Westfall, 2007; citado en Sen, 2013)⁷. La presente revisión constituye el primer estado del conocimiento específico de la farmacocinética de los anestésicos intravenosos en el paciente gran quemado (PGQ) y ha sido realizada con el objetivo de describir de manera puntual la fisiopatología por sistemas de las quemaduras severas y su efecto en la farmacocinética de los anestésicos, tanto en fase de choque como en la fase hipermetabólica.

FISIOPATOLOGÍA DEL GRAN QUEMADO

Se han identificado dos patrones opuestos de regulación metabólica posquemadura: en las primeras 48 horas el paciente evoluciona dentro de una primera fase conocida como *fase de choque*, también denominada *fase ebb*; la cual se caracteriza precisamente por una disminución del gasto cardíaco, del consumo de oxígeno y de la tasa metabólica (Wolfe, 1981; citado en Jeschke, 2011)⁸. Posteriormente, alrededor del quinto día posquemadura, el paciente entra a una fase de meseta, denominada *fase hipermetabólica* o *fase flow*, en la cual la circulación se vuelve hiperdinámica y se permanece en un estado hipermetabólico⁹. Ambas fases tendrán un gran impacto en el manejo anestésico de acuerdo a las alteraciones fisiopatológicas y metabólicas que el paciente manifieste en ese momento^{3,10}. Es probable que exista una tercera fase, que bien podría denominarse *fase de transición*, en la que no solo las variables de la *fase ebb* se incrementan gradualmente hasta alcanzar la *fase flow*, sino que, también podrían ocurrir otros eventos que condicionen la persistencia y otras características de la fase hipermetabólica.

En el Cuadro I se sintetizan por sistemas las alteraciones de la fase de choque e hipermetabólica.

Fase de Choque del Quemado

Minutos a horas después de la quemadura se liberan mediadores inflamatorios y vasoactivos, incluyendo histamina, prostaglandinas, citocinas, tromboxano y óxido nítrico, entre otros; los cuales incrementan la permeabilidad capilar, causan vasodilatación y estasis vascular^{10,11}. Inicialmente la respuesta es local, pero si la quemadura es grave, también se manifestará de manera sistémica en una reacción inflamatoria general o SIRS¹². Ya que la microcirculación pierde su integridad capilar, existe pérdida de líquido intravascular y fuga de proteínas plasmáticas hacia el intersticio¹³⁻¹⁴, esto ocurre con mayor intensidad de las 24 a las 72 horas posquemadura, dando como resultado un edema masivo en los tejidos lesionados y en los no lesionados^{13,15-16}. Esta respuesta, aunada a las constantes pérdidas por evaporación a través de las heridas, conduce a un estado hipodinámico con depleción del volumen circulante, disminución de la contractilidad (Pham, 2008; citado en Latenser, 2009)¹⁶ y del gasto cardíaco (Arturson, 1995; citado en Harbin, 2012)³, disminución de las presiones de oclusión pulmonar y una elevada resistencia vascular sistémica (Barton, 1997 y Csontos, 2007; citados en Latenser, 2009)¹⁶. Debido a estas alteraciones cardiovasculares, el *Choque del Quemado* es considerado como una combinación única de choque hipovolémico, choque distributivo (Kamolz, 2005; citado en Latenser, 2009)¹⁶ y choque cardiogénico¹⁵.

La piel quemada pierde sus funciones, además de permitir pérdida de agua por evaporación, también aumenta la susceptibilidad a las infecciones y a la hipotermia (Gueugniaud, 1997; citado en Silvestre, 2004)¹². Inicialmente el paciente se encuentra hemoconcentrado pero, al requerir de una intensa resucitación para mantener la perfusión orgánica, se presentará una dilución de los componentes sanguíneos, incluyendo a las proteínas plasmáticas^{14,16}. Como consecuencia de esto y del síndrome de fuga capilar, inmediatamente después de la quemadura, las concentraciones plasmáticas de la albumina disminuyen rápidamente y permanecen bajas por lo menos hasta el sexagésimo día posquemadura (Stéphanazzi, 2000, citado en Siah, 2008)⁵. La hipoalbuminemia también se ha asociado al daño hepático ocasionado por edema e hipoperfusión hepáticos y por algunas citosinas proinflamatorias¹⁷. La alanino-aminotransferasa (ALT) y la aspartato-aminotransferasa (AST), que son los indicadores más sensibles de lesión al hepatocito, se elevan inmediatamente. Aumenta la producción hepática de proteínas de fase aguda: haptoglobina, alfa-1-glicoproteína ácida (AAG), alfa-2 macroglobulina y fibrinógeno y, disminuye la producción de proteínas constitutivas como la albúmina, prealbúmina y transferrina¹⁸.

Por otra parte, a nivel renal puede haber lesión secundaria a la hipotensión y al bajo gasto, especialmente si no se realizó una adecuada y oportuna resucitación. Además, los niveles de cortisol y

ANESTÉSICOS INTRAVENOSOS EN EL PACIENTE GRAN QUEMADO. MODELOS FARMACOCINÉTICOS. PARTE I.

Cuadro I-A. Fisiopatología del gran quemado por sistemas

	FASE DE CHOQUE DEL QUEMADO	FASE HIPERMETABÓLICA
SISTEMA INMUNOLÓGICO		
Mediadores inflamatorios	<ul style="list-style-type: none"> - Inicia la liberación de mediadores inflamatorios y vasoactivos¹² - Inicia el SIRS^{5,12} - Lesión por <i>isquemia-reperfusión</i> (posreanimación)^{3,13} - Aumento de la permeabilidad capilar^{13,14} Edema masivo^{13,14,16} <i>Choque distributivo</i>¹⁶ 	<ul style="list-style-type: none"> - Se mantiene en SIRS^{2,8,22} - Algunas interleucinas se mantienen elevadas (duración indeterminada)⁸
SISTEMA CARDIOVASCULAR		
Estado hemodinámico	Hipodinámico ¹⁶	Hiperdinámico ²²
Volumen circulante	Hipovolemia ¹⁶ - <i>Choque hipovolémico</i> ^{5,16}	Hipervolemia ²²
Gasto cardíaco	Disminuye ³ - La contractilidad cardíaca disminuye ¹⁶ - <i>Choque cardiogénico</i> ¹⁵	Aumenta (180 días) ^{8,22} - Taquicardia ⁸ - Hipertensión arterial persistente ⁸ - Degeneración focal miocárdica ²² - Hipertrofia cardíaca ²² - Insuficiencia cardíaca ²²
Resistencia vascular sistémica	Aumenta ¹⁶	Disminuye ⁶
SISTEMA HEMATOLÓGICO		
Hematocrito	Hemoconcentración inicial ^{14,16} - Anemia por hemodilución (posreanimación) ^{14,16}	Anemia multifactorial ²³ - Eritropoyesis disminuida ²⁴ - Pérdidas hemáticas en cirugía ²⁵
Proteínas plasmáticas: - <i>Albúmina</i>	Hipoalbuminemia por: - Fuga capilar al intersticio ⁵ - Hemodilución (posreanimación) ^{5,15,16} - Producción hepática disminuida ^{5,17}	Hipoalbuminemia (duración indeterminada) por: - Disfunción hepática ^{5,8} - Pérdidas proteicas a través del trasudado ⁵
- <i>Alfa-1-glicoproteína Acida</i>	Aumenta ⁸ - Incremento de su síntesis hepática ¹⁸	Se mantiene incrementada por 90 días ⁸

ANESTÉSICOS INTRAVENOSOS EN EL PACIENTE GRAN QUEMADO. MODELOS FARMACOCINÉTICOS. PARTE I.

Cuadro I-B. Fisiopatología del gran quemado por sistemas (Continuación)

	FASE DE CHOQUE DEL QUEMADO	FASE HIPERMETABÓLICA
SISTEMA ENDÓCRINO/METABÓLICO		
Metabolismo	Hipermetabolismo ⁸ - Gasto energético en reposo se eleva y gradualmente disminuye	Hipermetabolismo sostenido ¹⁹ - Gasto energético en reposo elevado (duración indeterminada) ⁸ - Lipólisis, glucólisis y catabolismo proteico incrementados ^{8,21}
Metabolismo de la glucosa	- Resistencia a la insulina ⁸ - Hiperglucemia ⁸	- Resistencia a la insulina ^{8,22} - Hiperglucemia por 180 días ⁸
Consumo de oxígeno	Disminuye ⁸	Aumenta ²²
Temperatura	Hipotermia ¹²	Hipertermia ²²
Catecolaminas plasmáticas	Aumentan inmediatamente ⁸	Se mantienen elevadas - Norepinefrina urinaria incrementada por 540 días ⁸ - Epinefrina urinaria elevada por 60 días ⁸
Hormonas esteroideas en plasma	Aumentan de ocho a 10 veces ⁸	Cortisol urinario incrementado (duración indeterminada) ⁸
Hormona del crecimiento	Disminuye gradualmente ⁸	Permanece disminuida (duración indeterminada) ⁸
Hormona paratiroidea	Disminuye ⁸	Permanece disminuida (duración indeterminada) ⁸
SISTEMA RENAL		
Flujo sanguíneo renal	Disminuye ⁴ - Debido a hipotensión y vasoconstricción renal	Aumenta ^{5,6}
Tasa de filtración glomerular	Disminuye ⁴	Aumenta ^{5,6}
Aclaramiento renal	Disminuye - Por disfunción tubular ^{4,29}	Aumenta ^{5,6}

ANESTÉSICOS INTRAVENOSOS EN EL PACIENTE GRAN QUEMADO. MODELOS FARMACOCINÉTICOS. PARTE I.

de catecolaminas circulantes se incrementan inmediatamente a la quemadura⁸, esto genera vasoconstricción de la arteria renal y por lo tanto, disminución del flujo sanguíneo renal y de la tasa de filtración glomerular⁴. Debido a la reperfusión de los tejidos isquémicos se liberan radicales libres de oxígeno y otros metabolitos celulares tóxicos que causan disfunción de la membrana celular y propagación de la respuesta inmune^{3,13}.

Jeschke *et al.* (2011) encontraron que en pacientes pediátricos inmediatamente después de la quemadura grave la Interleucina-6 (IL-6), la Interleucina-8 (IL-8), el Factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) y la Proteína quimiotáctica de monocitos-1 (MCP-1) se incrementaron más de 2000 veces y el Factor estimulante de colonias de granulocitos y monocitos (GM-CSF), el Interferón alfa (INF- α), el Factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), la Interleucina-1 β (IL-1 β), la Interleucina-2 (IL-2), la Interleucina-5 (IL-5), la Interleucina-7 (IL-7), la Interleucina-10 (IL-10) y la Interleucina-17 (IL-17) se incrementaron de dos a 20 veces y se mantuvieron significativamente elevadas ($p < 0.05$) por lo menos durante los tres años siguientes a la quemadura⁸.

Fase Hipermetabólica

Las quemaduras graves se caracterizan por inducir la respuesta hipermetabólica más severa y sostenida respecto a cualquier otra forma de trauma¹⁹. La fase hipermetabólica se establece alrededor del quinto o sexto día posquemadura y puede persistir incluso después de la cicatrización de las lesiones¹⁵. La tasa metabólica se encuentra extremadamente alta y los requerimientos energéticos son inmensos²⁰. En etapas tempranas de ésta fase, la tasa metabólica en reposo excede un 140% de lo normal, una vez que las heridas están cicatrizadas ésta se reduce a un 130%, a los seis meses a un 120% y a los 12 meses a un 110%²¹. Jeschke *et al.* (2011) analizaron el gasto energético en reposo, calculado mediante una relación del consumo de oxígeno y la producción de CO₂, encontraron que éste se mantiene significativamente elevado ($p < 0.05$) por lo menos por dos años posquemadura. Otros parámetros fisiológicos y bioquímicos permanecieron alterados hasta tres años después⁸, tiempo que duró el estudio más prolongado que se ha realizado, pero posiblemente la persistencia de esta fase sea mayor del tiempo que se ha estudiado hasta el momento.

El SIRS conduce a un estado hiperdinámico e hipervolémico, que se caracteriza por un incremento en el gasto cardíaco, en el consumo de oxígeno y en la temperatura corporal (Wolfe, 1987; citado en Williams, 2009)²². Jeschke *et al.* (2011) describieron una elevación del gasto cardíaco dentro de los primeros 180 días posquemadura, clínicamente los pacientes presentaron taquicardia persistente entre 120-180%, hipertensión arterial sistémica, elevación de la temperatura corporal, incremento en la degradación proteica del músculo, resistencia a la insulina y disfunción hepática^{8,22}. Todas estas condiciones se han asociado directamente con los niveles hormonales

de catecolaminas y esteroides; según Williams *et al.* (2009) los niveles plasmáticos de éstas hormonas son 10 a 50 veces mayores que en pacientes no quemados durante los nueve meses siguientes a la quemadura, por lo que existe un incremento del consumo de oxígeno y del trabajo cardíaco; en consecuencia, se desarrolla una degeneración focal del miocardio e hipertrofia cardíaca. Si esta respuesta es excesiva, puede llevar a insuficiencia cardíaca, hipoxia local miocárdica y muerte²². En el estudio de Jeschke *et al.*, la norepinefrina urinaria se incrementó 10 veces durante la fase temprana de la quemadura y se mantuvo elevada por más de 540 días ($p < 0.05$). La epinefrina urinaria se elevó por 60 días. También, los niveles de cortisol urinario inicialmente se incrementaron ocho a 10 veces ($p < 0.05$) y se mantuvieron altos durante los tres años de seguimiento del estudio⁸. Los niveles elevados de catecolaminas, glucagón y cortisol circulantes estimulan la síntesis de glucosa por el hígado, de aminoácidos a partir del músculo y de ácidos grasos libres (Hart, 2000; citado en Williams, 2009)²². El ciclo glicolítico-gluconeogénico se incrementa un 250% (Yu, 1999; citado en Williams, 2009)²², en consecuencia se mantiene un estado de hiperglucemia con resistencia a la insulina. Según el estudio mencionado de Jeschke *et al.*, los niveles de glucosa plasmática se incrementaron inmediatamente a la quemadura (156 ± 2 mg/dl) y se mantuvieron elevados por un periodo de 180 días ($p < 0.05$). Los niveles de insulina también se incrementaron en respuesta a la quemadura, subsecuentemente disminuyeron pero se mantuvieron elevados todo el período del estudio. La paratohormona disminuyó ocho veces inmediatamente a la quemadura y la hormona del crecimiento también disminuyó, pero gradualmente; ambas se mantuvieron en valores por debajo de lo normal durante los tres años de seguimiento⁸.

Por otra parte, las concentraciones de albumina disminuyeron y se mantuvieron significativamente bajas ($p < 0.05$) por lo menos tres años posquemadura, otras proteínas hepáticas como la prealbúmina y la transferrina disminuyeron inmediatamente después de la quemadura y se mantuvieron así por más de 90 días. En cambio, la haptoglobina, la AAG y la proteína C reactiva, que son denominadas *proteínas de la inflamación*, se incrementaron de dos a 12 veces inmediatamente después de la quemadura durante más de 90 días⁸. Esta fase además se caracteriza por hepatomegalia, esteatosis y disfunción hepática; en consecuencia, la coagulación, la competencia del sistema retículo endotelial, la producción y regulación de algunas hormonas y la respuesta metabólica mediada por el hígado se alteran¹⁷. La anemia del PGQ en fase hipermetabólica se asocia a múltiples factores, de los cuales probablemente algunos aún no se han identificado²³. Estudios sugieren que la eritropoyesis en la médula ósea se altera en consecuencia a la quemadura (Wallner, 1986; citado en Posluszny, 2011)²⁴. También la pérdida hemática durante los múltiples procedimientos de cambio de curaciones, así como eventos quirúrgicos seriados podrían contribuir a la anemia²⁵.

Existe evidencia de la relación entre la intensidad de la respuesta

ANESTÉSICOS INTRAVENOSOS EN EL PACIENTE GRAN QUEMADO. MODELOS FARMACOCINÉTICOS. PARTE I.

hiperdinámica e hipercatabólica y la duración del tiempo en que los pacientes están expuestos a niveles tan elevados de catecolaminas y esteroides; pero también se le ha relacionado con el porcentaje de superficie corporal quemada y con la gravedad de las quemaduras^{23,26-29}.

Es probable que existan más factores asociados a las alteraciones cardiovasculares y metabólicas que ocurren en estos pacientes.

¿CÓMO SE ALTERA LA FARMACOCINÉTICA DE LOS ANESTÉSICOS EN EL GRAN QUEMADO?

Para la mayoría de los fármacos empleados en anestesia, las concentraciones plasmáticas después de la administración intravenosa de un bolo presentan una evolución temporal dentro un modelo tricompartmental³⁰ conformado de la manera siguiente: 1) compartimento central (V1), el cual se integra por el plasma y los tejidos mejor irrigados: corazón, cerebro, riñones, pulmones e hígado, recibe el 75% del gasto cardíaco y es aquí donde tiene lugar el aclaramiento (CL) del fármaco, 2) compartimento periférico rápido (V2), constituido por los territorios menos irrigados como la masa muscular, es el espacio hacia donde el fármaco difunde con rapidez desde V1 y 3) compartimento periférico lento (V3), es el compartimento en donde el fármaco difunde con lentitud desde el V1, éste incluye a los tejidos pobremente perfundidos (piel y grasa). Normalmente, después de la administración del anestésico intravenoso en V1, comienza la fase de distribución rápida (α) hacia los tejidos menos irrigados (V2); posteriormente la fase de distribución lenta (β) implica el paso del fármaco desde V1 hacia V3 y también el retorno del fármaco desde V2 hacia V1. Por último, la fase de eliminación o terminal (γ) involucra el retorno desde V3 y V2 hacia V1³¹ y el proceso de eliminación del fármaco hacia el exterior del organismo³⁰. El conocimiento de este modelo tricompartmental es relevante porque todas las condiciones fisiopatológicas mencionadas previamente determinan cambios importantes a nivel de los compartimentos donde se distribuyen y metabolizan los anestésicos intravenosos. En el PGQ los parámetros de farmacocinética y farmacodinamia son altamente variables.

Modificaciones farmacocinéticas en la fase de choque del quemado

Durante la fase de choque, debido a la respuesta inflamatoria existe una fuga masiva de líquido rico en proteínas del espacio intravascular al espacio intersticial, esto condiciona una hipovolemia importante que conducirá a un estado de choque, de manera que el V1 posee un volumen de distribución central (VDC) disminuido. Además, la resucitación inicial ocasiona una dilución de las proteínas plasmáticas e incrementa el volumen de distribución total (VDT)⁶. La mayor parte de los anestésicos son altamente liposolubles y es por ello que ya poseen un gran VDT, pero en las condiciones del paciente quemado este volumen será aún mayor. Además, la fase de choque del quemado se caracteriza por un gasto cardíaco disminuido con resistencia vascular sistémica alta y una distribución tisular lenta. Cuando el anestésico intravenoso ingresa y se distribuye inmediatamente en un V1 disminuido con resistencia vascular sistémica alta, se condiciona una

distribución tisular del anestésico lenta y posiblemente la concentración intracerebral puede ser muy elevada con un riesgo de sobredosis a este nivel inmediatamente después de la administración intravenosa del anestésico (Duvaldestin, 1989; citado en Siah, 2008)⁵.

Por otra parte, inmediatamente después de la quemadura, las concentraciones plasmáticas de la albúmina disminuyen rápidamente y las concentraciones de la AAG se elevan. Se sabe que los ácidos débiles, como el tiopental, se unen esencialmente a la albúmina, y las bases débiles como los analgésicos centrales, se unen a la AAG. La fijación a proteínas de los agentes ácidos o neutros disminuye y la de las bases aumenta, su fracción libre disminuye, por lo que a veces es necesario aumentar las dosis para obtener un efecto farmacológico apropiado (Stéphannazi 2000, citado en Siah 2008)⁵. A nivel renal, puede haber lesión secundaria a la hipotensión, al bajo gasto y a la vasoconstricción local, por lo tanto existe disminución del flujo sanguíneo renal y de la tasa de filtración glomerular⁴. El CL renal disminuye en esta fase porque depende directamente de la reabsorción tubular^{4,29}. Disminuye el flujo sanguíneo hepático, existe necrosis y apoptosis de los hepatocitos y por lo tanto, una disfunción hepática que altera el CL y el metabolismo de algunos fármacos¹⁷. También es posible que exista pérdida de una parte importante de los anestésicos por trasudado a través de la quemadura². En la Figura 1 se representan de manera integral los eventos farmacocinéticos que caracterizan a la fase de choque del quemado.

Modificaciones farmacocinéticas en la fase hipermetabólica

A diferencia de lo que ocurre en la fase de choque, en una situación de gasto cardíaco aumentado, con un alto rendimiento cardíaco y resistencia vascular sistémica baja, existe un aumento en la distribución tisular con fuga de los anestésicos hacia los tejidos ricamente vascularizados y por lo tanto, V1, V2, V3, CDV y TDV se encuentran incrementados⁶. Esta pérdida del anestésico es muy rápida debido a la alta liposolubilidad que poseen la mayoría de los agentes y por lo tanto, la concentración cerebral puede ser insuficiente si la inyección no es rápida⁵. Durante la fase hipermetabólica, excepto por la AAG y otras *proteínas de la inflamación* que se mantienen incrementadas, la hipoproteïnemia continúa y sus efectos clínicos producen una reducción en el índice terapéutico de algunos fármacos, en consecuencia, es posible que se requiera mayor dosis para obtener el mismo efecto². Durante el período de cicatrización, la hipoalbuminemia es también el reflejo de la dificultad hepática para compensar una trasudación cutánea alta. De la misma manera que en la fase de choque, la fijación a proteínas de los agentes ácidos o neutros disminuye y la de las bases aumenta (Stéphannazi, 2000; citado en Siah, 2008)⁵. Como consecuencia al aumento del gasto cardíaco, contrario a lo que ocurre en la fase de choque, existe aumento en el flujo sanguíneo hepático y renal, por lo

ANESTÉSICOS INTRAVENOSOS EN EL PACIENTE GRAN QUEMADO. MODELOS FARMACOCINÉTICOS. PARTE I

Figura 2. Modelo farmacocinético integrador de la fase hipermetabólica. El anestésico intravenoso ingresa y se distribuye inmediatamente dentro de un compartimento central, V_1 incrementado (A). La fase hipermetabólica se caracteriza por una distribución tisular rápida (B), resistencia vascular sistémica disminuida (C) y gasto cardíaco elevado (D). El volumen de distribución central y el volumen de distribución total se amplían (E). El anestésico se distribuye rápidamente del V_1 hacia el compartimento de equilibrio rápido, V_2 y al compartimento de equilibrio lento, V_3 (F). La fuga de albumina plasmática y probablemente de algunos fármacos a través del trasudado se mantiene (G). El aclaramiento, Cl se incrementa. La eliminación hepática y renal, K_e de algunos anestésicos puede incrementarse (H).

BIBLIOGRAFÍA

1. Kaiser HE, Meerim CK, Sharar SR, Olivar HP. Advances in perioperative and critical care of the burn patient. Elsevier. 2013:137-61.
2. Blanchet B, Jullien V, Vinsonneau C, Tod M. Influence of burns on pharmacokinetics and Pharmacodynamics of drugs used in the care of burn patients. Clin Pharmacokinet. 2008;47(10): 635-54.
3. Harbin KR, Norris TE. Anesthetic Management of patients with major burn injury. AANA J. 2012;80(6):430-39.
4. Anderson TA, Fuzaylov G. Perioperative anesthesia management of the burn patient. Surg Clin North Am. 2014;94:851-61.5.
5. Siah S, Ababou K, Benziane H, El Jaudi, Bensghir M, Bakali H, et al. Le point sur la pharmacologie des agents anesthésiques chez le brûlé grave. Ann Burns Fire Disasters. 2008;21:38-42.

ANESTÉSICOS INTRAVENOSOS EN EL PACIENTE GRAN QUEMADO. MODELOS FARMACOCINÉTICOS. PARTE I.

6. Steele NA, Grimsrud KN, Sen S, Palmieri TL, Greenhalgh DG, Tran NK. Gap analysis of pharmacokinetics and pharmacodynamics in burn patients: A Review. *J Burn Care Res.* 2015;36(3):e194-211.
7. Sen S, Greenhalgh D, Palmieri T. Review of burn research for the year 2011. *J Burn Care Res.* 2013;34:211-18.
8. Jeschke MG, Gauglitz GG, Kulp GA, Finnerty CC, Williams FN, Kraft R, et al. Long-term persistence of the pathophysiologic response to severe burn injury. *PLoS One.* 2011;6(7):e21245.
9. Pereira CT, Herndon DN. The pharmacologic modulation of the hypermetabolic response to burns. *Adv Surg.* 2005;39:245-61.
10. Beushausen T, Mucke K. Anesthesia and pain management in pediatric burn patients. *Pediatr Surg Int.* 1997;12:327-33.
11. Wolf SE, Debroy M, Herndon DN. The cornerstones and direction of pediatric burn care. *Pediatr Surg Int.* 1997;12:312-20.
12. Silvestre P, Matoses J, Peiró T, Lopéz N, Braulio T. Anestesia y reanimación para el gran quemado pediátrico. *Rev Esp Anestesiología Reanim.* 2004;51:253-67.
13. Demling RH. The burn edema process: Current concepts. *J Burn Care Rehabil.* 2005;26:207-27.
14. Ahrns KS. Trends of burn resuscitation: Shifting the focus from fluids to adequate end point monitoring, edema control, and adjuvant therapies. *Crit Care Nurs Clin North Am.* 2004;16:75-98.
15. Jeschke MG, Chinkes DL, Finnerty CC, Kulp G, Suman OE, Norbury WB, et al. The pathophysiologic response to severe burn injury. *Ann Surg Treat Res.* 2008;248(3):387-401.
16. Latenser BA. Critical care of the burn patient: The first 48 hours. *J Crit Care Med.* 2009; 37(10):2819-26.
17. Jeschke MG. The hepatic response to thermal injury: Is the liver important for postburn outcomes? *Mol med.* 2009;15(9-10):337-51.
18. Jeschke MG, Micak RP, Finnerty CC, Herndon DN. Changes in liver function and size after a severe thermal injury. *Shock.* 2007;28:172-77.
19. Pereira CT, Murphy KD, Herndon DN. Altering metabolism. *J Burn Care Rehabil.* 2005;26:194-99.
20. Williams FN, Herndon DN, Jeschke MG. The hypermetabolic response to burn injury and interventions to modify this response. *Clin Plast Surg.* 2009;36(4):583-96.
21. Jeschke MG, Barrow RE, Herndon DN. Extended hypermetabolic response of the liver in severely burned pediatric patients. *Arch Surg.* 2004;139(6):641-47.
22. Williams FN, Jeschke MG, Chinkes DL, Suman OE, Branski LK, Herndon DN. Modulation of the hypermetabolic response to trauma: temperature, nutrition, and drugs. *J Am Coll Surg.* 2009;208(4):489-502.
23. Herndon DN, Tompkins RG. Support of the metabolic response to burn injury. *Lancet.* 2004;363(9424):1895-1902.
24. Posluszny JA Jr, Gamelli RL. Anemia of thermal injury: combined acute blood loss anemia and anemia of critical illness. *J Burn Care Res.* 2010;31:229-42.
25. Posluszny JA Jr, Conrad P, Halerz M, Shankar R, Gamelli RL. Classifying Transfusions Related to the Anemia of Critical Illness in Burn Patients. *J Trauma.* 2011;71(1):26-31.
26. Pérez S, Jaén M, Tudela P, Navarro L, Braulio T. Anestesia y reanimación del gran quemado pediátrico. *Rev Esp Anestesiología Reanim.* 2004;51:253-67.
27. Langley K, Sim K. Anesthesia for patients with burns injuries. *Curr Anaesth Crit Care.* 2002;13:70-5.
28. Jeschke MG, Micak RP, Finnerty CC, Norbury WB, Gauglitz GG, Kulp GA, et al. Burn size determines the inflammatory and hypermetabolic response. *Crit Care.* 2007;11(4):R90.
29. Liu L, Li X, Yang J, Chai J, Yu Y, Duan H, et al. Comparison of systemic inflammation response and vital organ damage induced by severe burns in different area. *Int J Clin Exp Pathol.* 2015;8(6):6367-76.
30. Gambús CP, Shafer SL. Aspectos farmacocinéticos de la anestesia intravenosa: dosificación racional de los anestésicos. En: *Anestesia intravenosa.* Carrasco JMS (Ed.) Edika Med, Barcelona, España, 1997, pp. 29-52.
31. Tafur LA, Lema E. Anestesia total intravenosa: de la farmacéutica a la farmacocinética. *Rev Col Anest.* 2010;38(2):215-31.
32. Han TH, Harmatz JS, Greenblatt DJ, Martyn JAJ. Fentanyl clearance and volume of distribution are increased in patients with major burns. *J Clin Pharmacol.* 2007;47:674-80.

ANESTÉSICOS INTRAVENOSOS EN EL PACIENTE GRAN QUEMADO. MODELOS FARMACOCINÉTICOS. PARTE I.

33. Han TH, Greenblatt DJ, Jeevendra MJ. Propofol clearance and volume of distribution are increased in patients with major burns. *J Clin Pharmacol.* 2009;49(7):768-72
34. Yamashita S, Kaneda K, Han TH. Population pharmacokinetics of a propofol bolus administered in patients with major burns. *Burns.* 2010;36:1215-21.
35. Coté CJ, Petkau AJ. Thiopental requirements may be increased in children reanesthetized at least one year after recovery from extensive thermal injury. *Anesth Analg.* 1985;64(12):1156-60.
36. De Jong FH, Mallios C, Jansen C, Scheck PA, Lamberts SW. Etomidate suppresses adrenocortical function by inhibition of 11 beta-hydroxylation. *J Clin Endocrinol Metab.* 1984;59:1143-47.
37. Vinclair M, Broux C, Faure P, Brun J, Genty C, Jacquot C, et al. Duration of adrenal inhibition following a single dose of etomidate in critically ill patients. *Intensive Care Med.* 2009;34:714-19.
38. Fuchs PCh, Groger A, Bozkurt A, Johnen D, Wolter T, Pallua N. Cortisol in severely burned patients: investigations on disturbance of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Shock.* 2007;28:662-67.
39. Guo Z, Pang L, Jia X, Wang X, Su X, Li P, et al. Intraoperative target-controlled infusion anesthesia application using remifentanyl hydrochloride with etomidate in patients with severe burn as monitored using Narcotrend. *Burns.* 2015;41:100-05.
40. Mosier MJ, Lasinski AM, Gamelli RL. Suspected adrenal insufficiency in critically ill burned patients: Etomidate-induced or critical illness-related corticosteroid insufficiency? A review of the literature. *J Burn Care Res.* 2015;36:272-78.
41. Gündüz M1, Sakalli S, Güneş Y, Kesiktaş E, Ozcengiz D, Işık G. Comparison effects of ketamine, ketamine-dexmedetomidine and ketamine-midazolam on dressing changes of burn patients. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol.* 2011;27(2):220-24.
42. McGuinness SK, Wasiak J, Cleland H, Symons J, Hogan L, Hucker T, et al. A systematic review of ketamine as an analgesic agent in adult burn injuries. *Pain Med.* 2011;12:1551-58.
43. Cantinho FA, Silva AC. Evaluación del uso de ketamina racémica y su isómero asociado o no a bajas dosis de fentanyl en balneoterapia para pacientes grandes quemados. *Rev Bras Anestesiol.* 2009;59(4):396-408.
44. Belikov IuN, Iashvili LB, Dzhaparidze KhF, Targamadze KT, Urotadze TZ. Repeated general anesthesia, as a component of intensive therapy of critical conditions in children with severe burns. *Georgian Med News.* 2008;155:37-40.
45. Ceber M, Salihoglu T. Ketamine may be the first choice for anesthesia in burn patients. *J Burn Care Res.* 2006;27(5):760-62.
46. Cancio LC, Cuenca PB, Walker SC, Shepherd JM. Total intravenous anesthesia for major burn surgery. *Int J Burns Trauma* 2013;3(2):108-14.
47. Zhang WX. Combined ketamine, diazepam and procaine intravenous anesthesia in operations on burn patients. *Zhonghua Zheng Xing Shao Wai Ke Za Zhi* 1991;7(3):184-185.
48. Rivera FJ, Campos VA, Vázquez TJ, Zárate VO, Chavira RM. Manejo perianestésico del paciente con quemaduras. *Rev Mex Anest.* 2004;27:57-65.
49. Guerrero GE, Carrasco JMS, Sánchez LG, Castro YC, Sánchez LJ, Paublete HMC, et al. Ketamina y anestesia, estado actual. En: *Anestesia intravenosa.* Carrasco JMS (Ed) Edika Med, Barcelona, España, 1997, pp. 241-52.
50. Martyn JAJ, Greenblatt DJ, Quinby WC. Diazepam kinetics in patients with severe burns. *Anesth Analg.* 1983;62:293-97.
51. Martyn JA, Abernethy DR, Greenblatt DJ. Plasma protein binding of drugs after severe burn injury. *Clin Pharmacol Ther.* 1984;35(4):535-39.
52. Martyn JAJ, Greenblatt DJ. Lorazepam conjugation is unimpaired in burn trauma. *Clin Pharmacol Ther.* 1988;43(3):250-55.
53. Bloedow DC, Goodfellow LA, Marvin J, Heimbach D. Meperidine disposition in burn patients. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol.* 1986;54(1):87-99.
54. Denson DD, Concilus RR, Warden G, Raj PP. Pharmacokinetics of continuous intravenous infusion of methadone in the early postburn period. *J Clin Pharmacol.* 1990;30(1):70-75.
55. Macfie AG, Magides AD, Reilly CS. Disposition of alfentanil in burns patients. *Br J Anaesth.* 1992;69(5):447-50.
56. Furman WR, Munster AM, Cone EJ. Morphine

ANESTÉSICOS INTRAVENOSOS EN EL PACIENTE GRAN QUEMADO. MODELOS FARMACOCINÉTICOS. PARTE I.

- pharmacokinetics during anesthesia and surgery in patients with burns. *J Burn Care Rehabil.* 1990;11(5):391-94.
57. Perreault S, Choiniere M, du Souich PB, et al. Pharmacokinetics of morphine and its glucuronidated metabolites in burn injuries. *Ann Pharmacother.* 2001;35(12):1588-92.
58. Kaneda K, Han TH. Comparative population pharmacokinetics of fentanyl using non-linear mixed effect modeling: Burns vs. non burns. *Burns.* 2009;35:790-97.
59. Liu X, Kruger PS, Weiss M, Roberts MS. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of cisatracurium in critically ill patients with severe sepsis. *Br J Clin Pharmacol.* 2011;73(5):741-49.
60. Marathe PH, Dwersteg JF, Pavlin EG, Haschke RH, Heimbach DM, Slattery JT. Effect of thermal injury on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of atracurium in humans. *Anesthesiology.* 1989;70:752-55.
61. Kim C, Hirose M, Martyn JAJ. D-Tubocurarine accentuates the burn-induced upregulation of nicotinic acetylcholine receptors at the muscle membrane. *Anesthesiology.* 1995;8:309-15.
62. Badetti C, Manelli JC. Curares et brûlure. *Ann Fr Anesth Reanim* 1994;13:705-712.
63. Han TH, Martyn JAJ. Neuromuscular pharmacodynamics of mivacurium in adults with major burns. *Br J Anaesth.* 2011;106(5):675-79.
64. Vega-Villa KR, Kaneda K, Yamashita S, Woo S, Han TH. Vecuronium pharmacokinetics in patients with major burns. *Br J Anaesth.* 2014;112:304-10.
65. Han TH, Kim H, Bae JY, Kim KM, Martyn J. Neuromuscular pharmacodynamics of rocuronium in patients with major burns. *Anesth Analg.* 2004;99:386-92.
66. Han TH, Martyn JAJ. Onset and effectiveness of rocuronium for rapid onset of paralysis in patients with major burns: priming or large bolus. *Br J Anaesth.* 2008;102(1):55-60.
67. Werba AE, Neiger FX, Bayer GS, Schultz AM, Maitz PK, Wolrab C. Pharmacodynamics of mivacurium in severely burned patients. *Burns.* 1996;22:62-4.
68. Martyn JAJ, Chang Y, Goudsouzian NG, Patel SS. Pharmacodynamics of mivacurium chloride in 13 to 18-year-old adolescents with thermal injury. *Br J Anaesth.* 2002;89(4):580-85.
69. Han TH, Martyn JAJ. Neuromuscular pharmacodynamics of mivacurium in adults with major burns. *Br J Anaesth.* 2011;106(5):675-79.
70. Jeschke MG, Patsouris D, Stanojic M, Abdullahi A, Rehou S, Pinto R, et al. Pathophysiologic response to burns in the elderly. Elsevier B.V. 2015:1536-48.

INTRAVENOUS ANESTHETICS IN SEVERELY BURNED PATIENT. PHARMACOKINETIC MODELS. PART I

Dra. Evelyn Judith Cruz-Nocelo^a
Mtra. Gloria Araceli García-Miranda^b
Dr. Carlos López-Aguilar^a
Dr. Jaime Rivera-Flores^c

^a *Servicio de Anestesiología del Hospital de Traumatología de la Unidad Médica de Alta Especialidad (UMAE) Dr. Victorio de la Fuente Narváez, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), Ciudad de México, México.*

^b *Carrera de Médico Cirujano, Facultad de Estudios Superiores Iztacala. Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), Estado de México, México*

^c *Servicio de Anestesiología del Hospital General Balbuena, SEDESA, Ciudad de México, México.*

Correspondence:

Evelyn Judith Cruz-Nocelo
e-mail: eve_412@hotmail.com
Av. Pavo Real no. 60, Int. Casa 21, Colonia Las Alamedas,
Atizapán de Zaragoza, Estado de México. CP 52790.
Tel. 55 1798 2170.

Acknowledgment.

Miguel Cruz-Nocelo. Electrical Engineer, from Universidad Nacional Autónoma de México, for achieving innumerable versions for CAD schemes before the final version.

Dr. Alejandro Sandoval Romero y Maestro Orlando Daniel Quintanar Haro for the critical review to this manuscript.

ABSTRACT

Patients with severe burns experience multiple and dynamic pathophysiological changes during their evolution, including a wide variability in pharmacological responses to anesthetics. The present review refers the state of the knowledge related to pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous anesthetics in the patient with major burns and describes the pathophysiology of severe burns and their effect on the pharmacokinetics of anesthetics, both in shock and hypermetabolic phases. The original contribution of this manuscript relies on the proposal of integrative explanatory models about pharmacokinetic behavior of intravenous anesthetics. It is likely that during the transition between shock and hypermetabolic phase, certain not yet known events take place, which determine this last phase preservation. Other metabolic, immune system and organic adaptations, are not fully understood either. Resistance to intravenous anesthetics could be determined at receptor level, which would represent the next level of research.

Key words. Burns, intravenous anesthesia, pharmacokinetic

INTRAVENOUS ANESTHETICS IN SEVERELY BURNED PATIENT. PHARMACOKINETIC MODELS. PART I

INTRODUCTION.

According to *American Burn Association*, Severely Burned patient is the one with a burn of more than 25% total body surface in adults or 20% in less than 10 years old children and adults over 40 years (Bull Am Coll Surg, 1984; cited in Kaiser, 2013)¹. The clinical importance of this burn severity is that a Systemic Inflammatory Response Syndrome is induced (SIRS) (Arturson, 1995; cited in Blanchet, 2008)² that results in multiple physiopathological, organic and metabolic changes that the patient experiences dynamically during its evolution³⁻⁵. Moreover, under this condition, drug receptors and their distribution and metabolization compartments are modified¹, resulting in highly variable pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters⁴⁻⁶, thus, safe and effective dose of anesthetics in this type of patients it is difficult to establish. In 2011, a literature review concluded that more multidisciplinary research in this area was required to obtain optimal treatment and successful outcome⁷. Despite this identified insufficiency and advances in anesthesia and pain medicine in recent decades, in practice no real progress has been observed in the anesthetic management of this kind of patients (Westfall, 2007; cited in Sen, 2013)⁷. The present review constitutes the first state of knowledge specifically related to pharmacokinetics of intravenous anesthetics in severely burned patients, with the aim of describing, in a timely manner, the pathophysiology of severe burn systems and their effect on the pharmacokinetics of anesthetics, both in shock and in hypermetabolic phase.

PHYSIOPATHOLOGY IN SEVERELY BURNED PATIENTS.

Two opposing patterns of post-burn metabolic regulation have been identified: in the first 48 hours the patient evolves into a first phase, known as shock phase, also called the ebb phase; characterized precisely by a decrease in cardiac output, oxygen consumption and metabolic rate (Wolfe, 1981, cited in Jeschke, 2011)⁸. Subsequently, around the fifth day after the burn, the patient enters a plateau phase, called hypermetabolic or flow phase, in which the circulation becomes hyperdynamic and remains in a hypermetabolic state⁹. Both phases would have a great impact on anesthetic management according to the physiopathological and metabolic alterations provided by the patient at that moment^{3,10}. A third phase or transition phase is probable, in it, not only the variables of the ebb phase increase gradually until reaching the flow phase, also other events might happen that condition its persistence as well as those typical from the hypermetabolic phase. In Tables I-A and I-B, alterations of the shock and hypermetabolic phase are synthesized by systems.

Burn Shock Phase.

From minutes to hours after the burn inflammatory and vasoactive mediators are released, including histamine, prostaglandins, cytokines, thromboxane and nitric oxide, among others; which increase capillary permeability, cause vasodilation and vascular stasis.^{10,11} Initially, the response is local but if the burn is severe, it would also be expressed systemically in a general inflammatory reaction or SIRS¹².

Since microcirculation loses its capillary integrity, there is a loss of intravascular fluid and leakage of plasma proteins into the interstitium¹³⁻¹⁴. This happens with high intensity 24-72 hours post-burn, resulting in massive edema in injured and uninjured tissues^{13,15-16}. This response; together with constant evaporation losses through wounds, leads to a hypodynamic state with depletion of circulating

volume, decreased contractility (Pham, 2008; cited in Latenser, 2009)¹⁶ and cardiac output (Arturson, 1995; cited in Harbin, 2012)³, decrease in pulmonary occlusion pressures and high systemic vascular resistance (Barton, 1997 and Csontos, 2007, cited in Latenser, 2009)¹⁶.

Due to these cardiovascular alterations, the Burn Shock is considered as a unique combination of hypovolemic shock, distributive shock (Kamolz, 2005; cited in Latenser, 2009)¹⁶ and cardiogenic shock¹⁵.

Burned skin loses its functions, in addition to allowing loss of water by evaporation; it also increases the susceptibility to infections and hypothermia (Gueugniaud, 1997, cited in Silvestre, 2004)¹². Initially, the patient is hemoconcentrated, but, as intensive resuscitation is required to maintain organic reperfusion, a dilution of blood components, including plasma proteins, might occur^{14, 16}. As a consequence of this and capillary leak syndrome, immediately after the burn, the plasma concentrations of albumin decrease rapidly and remain low until at least the 60th day post-burn (Stéphanazzi, 2000, cited in Siah, 2008)⁵.

Hypoalbuminemia has also been associated with liver damage caused by hepatic edema and hypoperfusion and some proinflammatory cytosines¹⁷.

Alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST), which are the most sensitive indicators of hepatocyte injury, are immediately elevated. It increases liver production of acute phase proteins: haptoglobin, alpha-1-acid glycoprotein (AAG), alpha-2 macroglobulin and fibrinogen, and decreases the production of constitutive proteins such as albumin, prealbumin and transferrin.¹⁸

On the other hand, at kidney level injury might happen, secondary to hypotension and low expenditure, especially if an adequate and timely resuscitation was not performed. In addition, levels of circulating cortisol and catecholamines increase immediately after burn⁸; these events generate renal artery vasoconstriction and, therefore, decrease renal blood flow and glomerular filtration rate⁴. Due to reperfusion of ischemic tissues; oxygen free radicals and other toxic cellular metabolites that cause cell membrane dysfunction and immune response spread, are released^{3,13}. In pediatric patients, Jeschke *et al.* (2011) found that immediately after severe burn Interleukin-6 (IL-6), Interleukin-8 (IL-8), Granulocyte Colony Stimulating Factor (G-CSF) and Monocyte Chemoattractant Protein-1 (MCP-1), were increased more than 2000 times. Also, the Factor stimulating colonies of granulocytes and monocytes (GM-CSF), Interferon alfa (INF- α), Tumor necrosis factor alpha (TNF- α), Interleukin -1 β (IL-1 β), Interleukin -2 (IL-2), Interleukin -5 (IL-5), Interleukin -7 (IL-7), Interleukin -10 (IL-10) and Interleukin -17 (IL-17); increased from two to 20 times and remained significantly elevated ($p < 0.05$) for at least three years after the burn⁸.

Hypermetabolic phase.

Serious burns induce a more severe hypermetabolic and sustained response than any other form of trauma¹⁹. Hypermetabolic phase is

Table I-A. Pathophysiology of the patient with severe burns by systems

	BURN SHOCK PHASE	HYPERMETABOLIC PHASE
IMMUNE SYSTEM		
Inflammatory mediators	<ul style="list-style-type: none"> - The release of inflammatory and vasoactive mediators begins¹² - SIRS begins^{5,12} - Injury due to <i>ischemia-reperfusion</i> (post-resuscitation)^{3,13} - Capillary permeability increases^{13,14} Massive edema ^{13,14,16} <i>Distributive shock</i> ¹⁶	<ul style="list-style-type: none"> - SIRS remains^{2,8,22} - Some interleukins remain high (indeterminate duration)⁸
CARDIOVASCULAR SYSTEM		
Hemodynamic state	Hypodynamic ¹⁶	Hyperdynamic ²²
Circulating volume	Hypovolemia ¹⁶ - <i>Hypovolemic shock</i> ^{5,16}	Hypervolemia ²²
Cardiac output	Decreases ³ - Cardiac contractility decreases ¹⁶ - <i>Cardiogenic shock</i> ¹⁵	Increases (180 days) ^{8,22} - Tachycardia ⁸ - Persistent arterial hypertension ⁸ - Focal myocardial degeneration ²² - Cardiac hypertrophy ²² - Cardiac failure ²²
Systemic vascular resistance	Increases ¹⁶	Decreases ⁶
HEMATOLOGICAL SYSTEM		
Hematocrit	Hemoconcentration ^{14,16} - Anemia by hemodilution (post-resuscitation) ^{14,16}	Multifactorial anemia ²³ - Erythropoiesis decreases ²⁴ - Blood loss in surgery ²⁵
Plasma proteins: - <i>Albumin</i>	Hypoalbuminemia by: - Capillary leak into interstitium ⁵ - Hemodilution (post-resuscitation) ^{5,15,16} - Hepatic production decreases ^{5,17}	Hypoalbuminemia (indeterminate duration) by: - Liver dysfunction ^{5,8} - Protein losses by transudate ⁵
- <i>Alpha-1-acid glycoprotein</i>	Increases by ⁸ - Hepatic synthesis	Remains high for 90 days ⁸

Source. Own elaboration based on the references cited.

Table I-B. Pathophysiology of the patient with major burns by systems (*Continued*)

	BURN SHOCK PHASE	HYPERMETABOLIC PHASE
ENDOCRINE/METABOLIC SYSTEM		
Metabolism	Hypermetabolism ⁸ - Resting energy expenditure rises and gradually decreases	Sustained hypermetabolism ¹⁹ - Resting energy expenditure rises (indeterminate duration) ⁸ - Lipolysis, glycolysis and protein catabolism increases ^{8,21}
Glucose metabolism	- Insulin resistance ⁸ - Hyperglycemia ⁸	- Insulin resistance ^{8,22} - Hyperglycemia for 180 days ⁸
Oxygen consumption	Decreases ⁸	Increases ²²
Temperature	Hypothermia ¹²	Hyperthermia ²²
Plasma catecholamines	Increase immediately ⁸	Remain high - Urinary norepinephrine increases for 540 days ⁸ - Urinary epinephrine increases for 60 days ⁸
Steroid hormones in plasma	Increase eight to 10 times ⁸	Urinary cortisol increases (indeterminate duration) ⁸
Growth hormone	Gradually decreases ⁸	Remains reduced (indeterminate duration) ⁸
Parathyroid hormone	Decreases ⁸	Remains reduced (indeterminate duration) ⁸
RENAL SYSTEM		
Renal blood flow	Decreases ⁴ - Hypotension and renal vasoconstriction	Increases ^{5,6}
Glomerular filtration rate	Decreases ⁴	Increases ^{5,6}
Renal clearance	Decreases - Due to tubular dysfunction ²⁹	Increases ^{5,6}
HEPATIC SYSTEM		
Hepatic blood flow	Decreases ¹⁷	Increases ^{2,32}
Hepatic clearance	Decreases ¹⁷	Increases or decreases ^{2,6}
Hepatic metabolism	Liver dysfunction ¹⁷	Liver dysfunction* ^{2,17,21}

* Decreases the activity of cytochrome P-450 and liver oxidation. Other pathways of liver metabolism such as conjugation are not altered.²

SIRS Systemic Inflammatory Response Syndrome

Source. Own elaboration based on the references cited.

INTRAVENOUS ANESTHETICS IN SEVERELY BURNED PATIENT. PHARMACOKINETIC MODELS. PART I

established around the fifth or sixth post-burn day and may persist even after healing of the lesions¹⁵. The metabolic rate is extremely high and the energy requirements are immense²⁰.

In early stages of this phase, the resting metabolic rate exceeds 140% of normal. Once the wounds are healed this is reduced to 130%, at six months to 120% and at 12 months to 110%.²¹ Jeschke *et al.* (2011) analyzed the energy expenditure at rest, calculated by the relationship of oxygen consumption and CO₂ production, they found that it remained significantly elevated ($p < 0.05$) for at least two years after burn. Other physiological and biochemical parameters remained altered up to three years⁸, as indicated by the longest study performed, but possibly the persistence of this phase is greater.

SIRS leads to hyperdynamic and hypervolemic states, characterized by an increase in cardiac output, oxygen consumption and body temperature (Wolfe, 1987, cited in Williams, 2009)²². Jeschke *et al.* (2011) described an elevation in cardiac output within the first 180 days post-burn. Clinically, patients had persistent tachycardia between 120-180%, systemic hypertension, elevated body temperature, increased muscle protein degradation, insulin resistance and hepatic dysfunction^{8, 22}. All these conditions have been directly associated with catecholamine and steroid hormone levels. According to Williams *et al.* (2009), plasma levels of these hormones are 10 to 50 times higher than in not burned patients nine months after the burn, so, there is an increase in oxygen consumption and cardiac work; consequently, focal degeneration of the myocardium and cardiac hypertrophy develop. If this response is excessive, it can lead to heart failure, local myocardial hypoxia and death²². In the study by Jeschke *et al.*, urinary norepinephrine was increased 10-fold during the early phase of the burn and remained elevated for more than 540 days ($p < 0.05$). Urine epinephrine was elevated for 60 days. Also, urinary cortisol levels initially increased eight to 10 times ($p < 0.05$) and remained high during the three years of study follow-up.⁸

The elevated levels of circulating catecholamines, glucagon and cortisol stimulate glucose synthesis by the liver, amino acids from muscle and free fatty acids (Hart, 2000; cited in Williams, 2009)²². The glycolytic-gluconeogenic cycle increases by 250% (Yu, 1999, cited in Williams, 2009)²², consequently a state of hyperglycemia with insulin resistance is maintained. According to the study mentioned by Jeschke *et al.*, plasma glucose levels increased immediately after burn (156 ± 2 mg / dl) and remained high for a period of 180 days ($p < 0.05$). Insulin levels also increased in response to the burn and decrease afterwards, however remained elevated throughout the study period. Parathormone decreased eight times immediately after the burn and growth hormone also decreased, but gradually, both remained below normal during the three years follow-up.⁸

On the other hand, albumin concentrations decreased and remained significantly low ($p < 0.05$) for at least three years post-burn, other liver proteins such as prealbumin and transferrin decreased immediately after the burn and remained so for more than 90 days. In contrast, haptoglobin, AAG and C-reactive protein, so-called inflammation proteins, increased two to 12 times immediately after the burn for more than 90 days⁸. This phase is also characterized by hepatomegaly, steatosis and hepatic dysfunction; consequently, coagulation, the competition of the reticuloendothelial system, the production and regulation of some hormones and the metabolic

response mediated by the liver are altered.¹⁷ Anemia of the PGQ in the hypermetabolic phase is associated with multiple factors, some of which have not been identified yet²³. Studies suggest that erythropoiesis in the bone marrow is consequently altered to burn (Wallner, 1986, cited in Posluszny, 2011).²⁴ Also, blood loss during multiple healing change procedures, as well as serial surgical events, may contribute to anemia.²⁵

Evidence exists on the relationship between hyperdynamic and hypercatabolic response intensity and the length of time patients exposed to such high levels of catecholamines and steroids; but it has also been related to the percentage of burned body surface and burn severity.^{23, 26-29} However, more associated factors related to cardiovascular and metabolic alterations are likely to occur in these patients.

PHARMACOKINETICS OF ANESTHETICS IN SEVERELY BURNED PATIENTS

For most drugs used in anesthesia, plasma concentrations after intravenous administration of a bolus have a temporal evolution within a tricompartmental model³⁰. This model comprises:

- 1) Central compartment (V1); integrated by the plasma and the best irrigated tissues: heart, brain, kidneys, lungs and liver, it receives 75% of cardiac output and is where drug clearance (CL) takes place,
- 2) Rapid peripheral compartment (V2); including less irrigated territories such as muscle mass, it is the space where drug diffuses rapidly from V1
- 3) Slow peripheral compartment (V3); it is the compartment where the drug diffuses slowly from V1; this includes poorly perfused tissues (skin and fat).

Normally, after administration of intravenous anesthetic in V1, the rapid distribution phase begins (α) towards less irrigated tissues (V2); then the slow distribution phase (β) involves drug flow from V1 to V3 and its return from V2 to V1. Finally, the phase of elimination or terminal (γ) involves the return from V3 and V2 to V1³¹ and the process of removing the drug to the outside of the body.³⁰ Knowledge of this tricompartmental model is relevant because all the physiopathological conditions mentioned previously determine important changes at compartment level, where intravenous anesthetics are distributed and metabolized. In the PGQ, the parameters of pharmacokinetics and pharmacodynamics are highly variable.

Pharmacokinetic modifications in shock phase of burning.

During shock phase, due to inflammatory response there is a massive leakage of protein-rich fluid from the intravascular space into the interstitial space, this conditions an important hypovolemia that will lead to a shock state, so that V1 has a decreased volume of distribution center (VDC). In addition, the initial resuscitation causes a dilution of plasma proteins and increases the volume of total distribution (VDT)⁶. Most anesthetics are highly liposoluble and that is why they already have a large VDT, but in burned patient, this volume will be even higher. Besides, burn shock phase is defined by a decreased cardiac output with high systemic vascular resistance and a slow tissue distribution. When intravenous anesthetic enters, it is immediately distributed in a decreased V1 with high systemic vascular resistance, then, a tissue distribution of the slow anesthetic is conditioned and

INTRAVENOUS ANESTHETICS IN SEVERELY BURNED PATIENT. PHARMACOKINETIC MODELS. PART I

intracerebral concentration could be very high with an overdose risk at this level (Duvaldestin, 1989; cited in Siah, 2008)⁵.

On the other hand, immediately after the burn, plasma concentrations of albumin decrease rapidly and the concentrations of the AAG rise. It is known that weak acids, such as thiopental, bind essentially to albumin and weak bases, such as central analgesics, bind to AAG. Protein binding to acidic or neutral agents decreases and, on the opposite, binding to bases increases, free fraction decreases, so it is sometimes necessary to rise doses in order to obtain an appropriate pharmacological effect (Stéphannazi 2000, cited in Siah 2008)⁵.

At kidney level, injury secondary to hypotension, low expenditure and local vasoconstriction might occur. Therefore, there is a decrease in renal blood flow and the glomeruli filtration rate. Renal CL decreases in this phase as it depends directly on the tubular reabsorption^{4, 29}. Together with a decrease in liver blood flow, hepatocyte necrosis and apoptosis happen and, therefore, hepatic dysfunction alters CL and the metabolism of some drugs¹⁷. Loss of a significant part of the anesthetics by transudation through the burn is also possible². In Figure 1, pharmacokinetic events that characterize the shock phase of burning are represented in an integral manner.

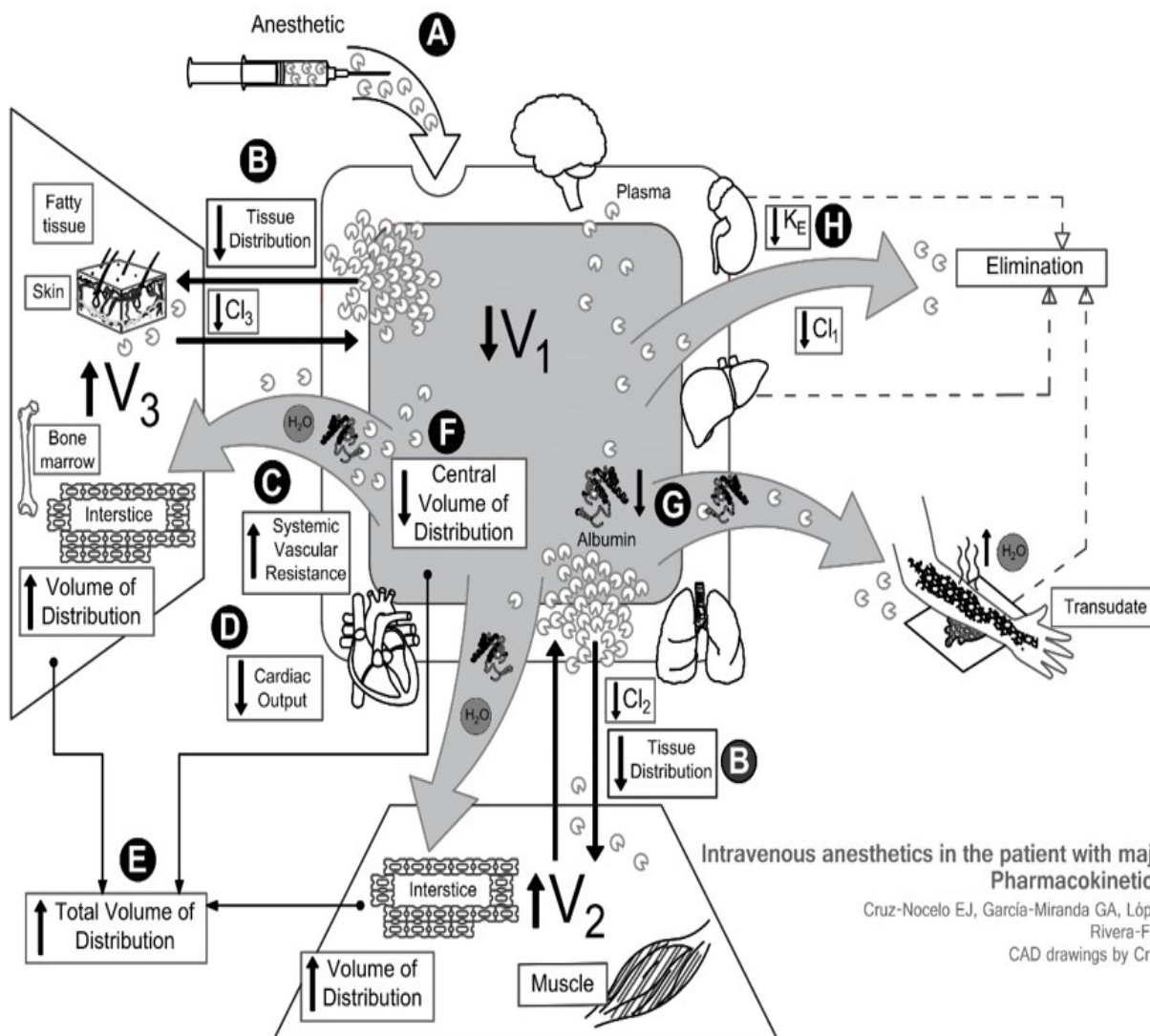


Figure 1. Integrating pharmacokinetic model of the shock phase of the burn. The intravenous anesthetic enters and distributes immediately within a central compartment, reduced V_1 (A). The shock phase is characterized by a slow tissue distribution (B), elevated systemic vascular resistance (C) and low cardiac output (D). The peripheral compartment of fast equilibrium, V_2 and the peripheral compartment of slow equilibrium, V_3 ; as well as the total volume of distribution increase (E), although the central volume of distribution remains diminished (F). Plasma albumin decreases due to capillary leakage and direct loss of proteins, probably the anesthetic also leaks through the burns (G). Consequently, there is a reduction in the clearance, Cl and in the elimination, KE of some anesthetic drugs (H).

INTRAVENOUS ANESTHETICS IN SEVERELY BURNED PATIENT. PHARMACOKINETIC MODELS. PART I

Pharmacokinetic modifications in the hypermetabolic phase.

Unlike the shock phase, in a situation of increased cardiac output, together with high cardiac output and low systemic vascular resistance, there is an increase in tissue distribution with leakage of anesthetics into the richly vascularized tissues and, thus, V_1 , V_2 , V_3 , CDV and TDV are increased⁶. This anesthetic loss is very fast due to the high liposolubility of most agents and therefore, brain concentration might not be enough if the injection is not fast⁵. During the hypermetabolic phase, except for AAG and other *inflammation proteins* that remain increased, hypoproteinemia continues and its clinical effects produce a reduction in the therapeutic index of some drugs, therefore, it is possible that a higher dose is required to obtain the same effect.²

During the healing period, hypoalbuminemia is also a reflection of the liver's difficulty to compensate a high cutaneous transudation.

The same as in the shock phase, the protein binding of acidic or neutral agents decreases and that of the bases increases (Stéphannazi, 2000; cited in Siah, 2008)⁵. Because of the increase in cardiac output, opposite to the shock phase, there is an increase in hepatic and renal blood flow, thus, glomerular filtration, renal and hepatic CL of some drugs increase⁵⁻⁶. Normal hepatic blood flow is 20 ml / kg / min, during this phase it could increase up to 35 ml / kg / min (Wilmore, 1980, cited in Han, 2007³²). The activity of cytochrome p-450 and oxidation decrease, but other metabolic pathways such as conjugation are not altered (Weinbren, 2001, cited in Blanchet, 2008)². Consequently, the elimination half-life of the drugs, in both phases, may be prolonged or reduced, depending on the changes in volume of distribution, the total CL and the route of hepatic metabolism of the anesthetic²¹. The pharmacokinetic events that characterize the hypermetabolic phase are represented in Figure 2.

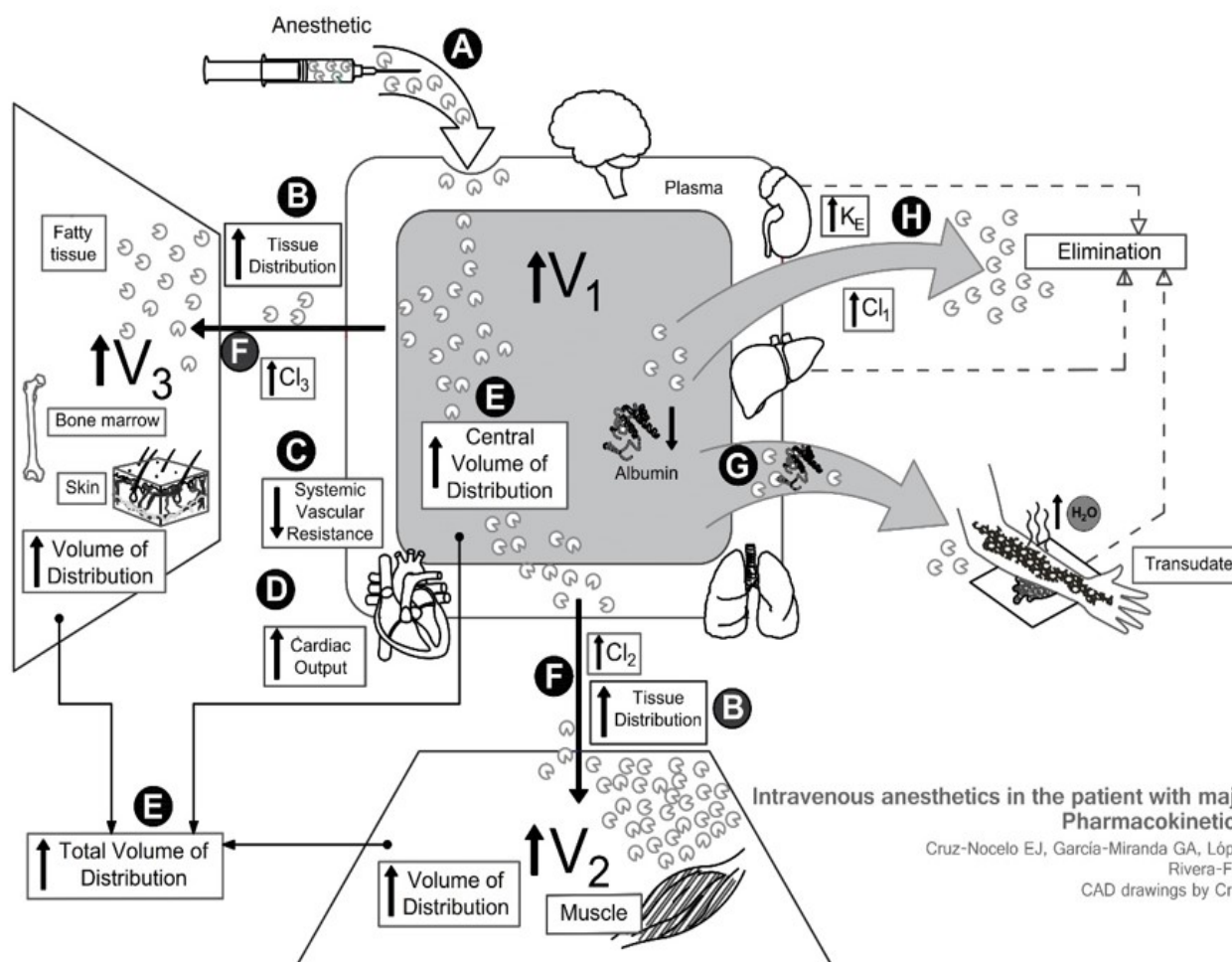


Figure 2. Integrating pharmacokinetic model of the hypermetabolic phase. The intravenous anesthetic enters and is immediately distributed within a central compartment, increased V_1 (A). The hypermetabolic phase is characterized by rapid tissue distribution (B), decreased systemic vascular resistance (C), and elevated cardiac output (D). The central volume of distribution and the total volume of distribution are extended (E). The anesthetic is rapidly distributed from V_1 to the fast equilibrium compartment, V_2 and to the slow equilibrium compartment, V_3 (F). The leakage of plasma albumin and probably of some drugs through the transudate is maintained (G). Clearance, Cl increases. The hepatic and renal elimination, KE of some anesthetics can be increased (H).

INTRAVENOUS ANESTHETICS IN SEVERELY BURNED PATIENT. PHARMACOKINETIC MODELS. PART I

3-5

BIBLIOGRAFÍA

1. Kaiser HE, Meerim CK, Sharar SR, Olivar HP. Advances in perioperative and critical care of the burn patient. Elsevier. 2013;137-61.
2. Blanchet B, Jullien V, Vinsonneau C, Tod M. Influence of burns on pharmacokinetics and Pharmacodynamics of drugs used in the care of burn patients. Clin Pharmacokinet. 2008;47(10): 635-54.
3. Harbin KR, Norris TE. Anesthetic Management of patients with major burn injury. AANA J. 2012;80(6):430-39.
4. Anderson TA, Fuzaylov G. Perioperative anesthesia management of the burn patient. Surg Clin North Am. 2014;94:851-61.
5. Siah S, Ababou K, Benziane H, El Jaudi, Bensghir M, Bakali H, et al. Le point sur la pharmacologie des agents anesthésiques chez le brûlé grave. Ann Burns Fire Disasters. 2008;21:38-42.
6. Steele NA, Grimsrud KN, Sen S, Palmieri TL, Greenhalgh DG, Tran NK. Gap analysis of pharmacokinetics and pharmacodynamics in burn patients: A Review. J Burn Care Res. 2015;36(3):e194-211.
7. Sen S, Greenhalgh D, Palmieri T. Review of burn research for the year 2011. J Burn Care Res. 2013;34:211-18.
8. Jeschke MG, Gauglitz GG, Kulp GA, Finnerty CC, Williams FN, Kraft R, et al. Long-term persistence of the pathophysiologic response to severe burn injury. PLoS One. 2011;6(7):e21245.
9. Pereira CT, Herndon DN. The pharmacologic modulation of the hypermetabolic response to burns. Adv Surg. 2005;39:245-61.
10. Beushausen T, Mucke K. Anesthesia and pain management in pediatric burn patients. Pediatr Surg Int. 1997;12:327-33.
11. Wolf SE, Debroy M, Herndon DN. The cornerstones and direction of pediatric burn care. Pediatr Surg Int. 1997;12:312-20.
12. Silvestre P, Matoses J, Peiró T, López N, Braulio T. Anestesia y reanimación para el gran quemado pediátrico. Rev Esp Anestesiología Reanim. 2004;51:253-67.
13. Demling RH. The burn edema process: Current concepts. J Burn Care Rehabil. 2005;26:207-27.
14. Ahrns KS. Trends of burn resuscitation: Shifting the focus from fluids to adequate end point monitoring, edema control, and adjuvant therapies. Crit Care Nurs Clin North Am. 2004;16:75-98.
15. Jeschke MG, Chinkes DL, Finnerty CC, Kulp G, Suman OE, Norbury WB, et al. The pathophysiologic response to severe burn injury. Ann Surg Treat Res. 2008;248(3):387-401.
16. Latenser BA. Critical care of the burn patient: The first 48 hours. J Crit Care Med. 2009; 37(10):2819-26.
17. Jeschke MG. The hepatic response to thermal injury: Is the liver important for postburn outcomes? Mol med. 2009;15(9-10):337-51.
18. Jeschke MG, Micak RP, Finnerty CC, Herndon DN. Changes in liver function and size after a severe thermal injury. Shock. 2007;28:172-77.
19. Pereira CT, Murphy KD, Herndon DN. Altering metabolism. J Burn Care Rehabil. 2005;26:194-99.
20. Williams FN, Herndon DN, Jeschke MG. The hypermetabolic response to burn injury and interventions to modify this response. Clin Plast Surg. 2009;36(4):583-96.
21. Jeschke MG, Barrow RE, Herndon DN. Extended hypermetabolic response of the liver in severely burned pediatric patients. Arch Surg. 2004;139(6):641-47.
22. Williams FN, Jeschke MG, Chinkes DL, Suman OE, Branski LK, Herndon DN. Modulation of the hypermetabolic response to trauma: temperature, nutrition, and drugs. J Am Coll Surg. 2009;208(4):489-502.
23. Herndon DN, Tompkins RG. Support of the metabolic response to burn injury. Lancet. 2004;363(9424):1895-1902.
24. Posluszny JA Jr, Gamelli RL. Anemia of thermal injury: combined acute blood loss anemia and anemia of critical illness. J Burn Care Res. 2010;31:229-42.
25. Posluszny JA Jr, Conrad P, Halerz M, Shankar R, Gamelli RL. Classifying Transfusions Related to the Anemia of Critical Illness in Burn Patients. J Trauma. 2011;71(1):26-31.
26. Pérez S, Jaén M, Tudela P, Navarro L, Braulio T. Anestesia y reanimación del gran quemado pediátrico. Rev Esp Anestesiología Reanim. 2004;51:253-67.
27. Langley K, Sim K. Anesthesia for patients with burns injuries. Curr Anaesth Crit Care. 2002;13:70-5.
28. Jeschke MG, Micak RP, Finnerty CC, Norbury WB, Gauglitz GG, Kulp GA, et al. Burn size determines the

23

INTRAVENOUS ANESTHETICS IN SEVERELY BURNED PATIENT. PHARMACOKINETIC MODELS. PART I

3-5

- inflammatory and hypermetabolic response. *Crit Care*. 2007;11(4):R90.
29. Liu L, Li X, Yang J, Chai J, Yu Y, Duan H, et al. Comparison of systemic inflammation response and vital organ damage induced by severe burns in different area. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015;8(6):6367-76.
 30. Gambús CP, Shafer SL. Aspectos farmacocinéticos de la anestesia intravenosa: dosificación racional de los anestésicos. En: *Anestesia intravenosa*. Carrasco JMS (Ed.) Edika Med, Barcelona, España, 1997, pp. 29-52.
 31. Tafur LA, Lema E. Anestesia total intravenosa: de la farmacéutica a la farmacocinética. *Rev Col Anest*. 2010;38(2):215-31.
 32. Han TH, Harmatz JS, Greenblatt DJ, Martyn JAJ. Fentanyl clearance and volume of distribution are increased in patients with major burns. *J Clin Pharmacol*. 2007;47:674-80.
 33. Han TH, Greenblatt DJ, Jeevendra MJ. Propofol clearance and volume of distribution are increased in patients with major burns. *J Clin Pharmacol*. 2009;49(7):768-72
 34. Yamashita S, Kaneda K, Han TH. Population pharmacokinetics of a propofol bolus administered in patients with major burns. *Burns*. 2010;36:1215-21.
 35. Coté CJ, Petkau AJ. Thiopental requirements may be increased in children reanesthetized at least one year after recovery from extensive thermal injury. *Anesth Analg*. 1985;64(12):1156-60.
 36. De Jong FH, Mallios C, Jansen C, Scheck PA, Lamberts SW. Etomidate suppresses adrenocortical function by inhibition of 11 beta-hydroxylation. *J Clin Endocrinol Metab*. 1984;59:1143-47.
 37. Vinclair M, Broux C, Faure P, Brun J, Genty C, Jacquot C, et al. Duration of adrenal inhibition following a single dose of etomidate in critically ill patients. *Intensive Care Med*. 2009;34:714-19.
 38. Fuchs PCh, Groger A, Bozkurt A, Johnen D, Wolter T, Pallua N. Cortisol in severely burned patients: investigations on disturbance of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Shock*. 2007;28:662-67.
 39. Guo Z, Pang L, Jia X, Wang X, Su X, Li P, et al. Intraoperative target-controlled infusion anesthesia application using remifentanyl hydrochloride with etomidate in patients with severe burn as monitored using Narcotrend. *Burns*. 2015;41:100-05.
 40. Mosier MJ, Lasinski AM, Gamelli RL. Suspected adrenal insufficiency in critically ill burned patients: Etomidate-induced or critical illness-related corticosteroid insufficiency? A review of the literature. *J Burn Care Res*. 2015;36:272-78.
 41. Gündüz Mİ, Sakalli S, Güneş Y, Kesiktaş E, Özcengiz D, Işık G. Comparison effects of ketamine, ketamine-dexmedetomidine and ketamine-midazolam on dressing changes of burn patients. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 2011;27(2):220-24.
 42. McGuinness SK, Wasiak J, Cleland H, Symons J, Hogan L, Hucker T, et al. A systematic review of ketamine as an analgesic agent in adult burn injuries. *Pain Med*. 2011;12:1551-58.
 43. Cantinho FA, Silva AC. Evaluación del uso de ketamina racémica y su isómero asociado o no a bajas dosis de fentanyl en balneoterapia para pacientes grandes quemados. *Rev Bras Anesthesiol*. 2009;59(4):396-408.
 44. Belikov IuN, Iashvili LB, Dzhaparidze KhF, Targamadze KT, Urotadze TZ. Repeated general anesthesia, as a component of intensive therapy of critical conditions in children with severe burns. *Georgian Med News*. 2008;155:37-40.
 45. Ceber M, Salihoglu T. Ketamine may be the first choice for anesthesia in burn patients. *J Burn Care Res*. 2006;27(5):760-62.
 46. Cancio LC, Cuenca PB, Walker SC, Shepherd JM. Total intravenous anesthesia for major burn surgery. *Int J Burns Trauma* 2013;3(2):108-14.
 47. Zhang WX. Combined ketamine, diazepam and procaine intravenous anesthesia in operations on burn patients. *Zhonghua Zheng Xing Shao Wai Ke Za Zhi* 1991;7(3):184-185.
 48. Rivera FJ, Campos VA, Vázquez TJ, Zárate VO, Chavira RM. Manejo perianestésico del paciente con quemaduras. *Rev Mex Anest*. 2004;27:57-65.
 49. Guerrero GE, Carrasco JMS, Sánchez LG, Castro YC, Sánchez LJ, Paublete HMC, et al. Ketamina y anestesia, estado actual. En: *Anestesia intravenosa*. Carrasco JMS (Ed) Edika Med, Barcelona, España, 1997, pp. 241-52.
 50. Martyn JAJ, Greenblatt DJ, Quinby WC. Diazepam kinetics in patients with severe burns. *Anesth Analg*. 1983;62:293-97

INTRAVENOUS ANESTHETICS IN SEVERELY BURNED PATIENT. PHARMACOKINETIC MODELS. PART I

3-5

51. Martyn JA, Abernethy DR, Greenblatt DJ. Plasma protein binding of drugs after severe burn injury. *Clin Pharmacol Ther.* 1984;35(4):535-39.
52. Martyn JAJ, Greenblatt DJ. Lorazepam conjugation is unimpaired in burn trauma. *Clin Pharmacol Ther.* 1988;43(3):250-55.
53. Bloedow DC, Goodfellow LA, Marvin J, Heimbach D. Meperidine disposition in burn patients. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol.* 1986;54(1):87-99.
54. Denson DD, Concilus RR, Warden G, Raj PP. Pharmacokinetics of continuous intravenous infusion of methadone in the early postburn period. *J Clin Pharmacol.* 1990;30(1):70-75.
55. Macfie AG, Magides AD, Reilly CS. Disposition of alfentanil in burns patients. *Br J Anaesth.* 1992;69(5):447-50.
56. Furman WR, Munster AM, Cone EJ. Morphine pharmacokinetics during anesthesia and surgery in patients with burns. *J Burn Care Rehabil.* 1990;11(5):391-94.
57. Perreault S, Choiniere M, du Souich PB, et al. Pharmacokinetics of morphine and its glucuronidated metabolites in burn injuries. *Ann Pharmacother.* 2001;35(12):1588-92.
58. Kaneda K, Han TH. Comparative population pharmacokinetics of fentanyl using non-linear mixed effect modeling: Burns vs. non burns. *Burns.* 2009;35:790-97.
59. Liu X, Kruger PS, Weiss M, Roberts MS. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of cisatracurium in critically ill patients with severe sepsis. *Br J Clin Pharmacol.* 2011;73(5):741-49.
60. Marathe PH, Dwersteg JF, Pavlin EG, Haschke RH, Heimbach DM, Slattery JT. Effect of thermal injury on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of atracurium in humans. *Anesthesiology.* 1989;70:752-55.
61. Kim C, Hirose M, Martyn JAJ. D-Tubocurarine accentuates the burn-induced upregulation of nicotinic acetylcholine receptors at the muscle membrane. *Anesthesiology.* 1995;8:309-15.
62. Badetti C, Manelli JC. Curares et brûlure. *Ann Fr Anesth Reanim* 1994;13:705-712.
63. Han TH, Martyn JAJ. Neuromuscular pharmacodynamics of mivacurium in adults with major burns. *Br J Anaesth.* 2011;106(5):675-79.
64. Vega-Villa KR, Kaneda K, Yamashita S, Woo S, Han TH. Vecuronium pharmacokinetics in patients with major burns. *Br J Anaesth.* 2014;112:304-10.
65. Han TH, Kim H, Bae JY, Kim KM, Martyn J. Neuromuscular pharmacodynamics of rocuronium in patients with major burns. *Anesth Analg.* 2004;99:386-92.
66. Han TH, Martyn JAJ. Onset and effectiveness of rocuronium for rapid onset of paralysis in patients with major burns: priming or large bolus. *Br J Anaesth.* 2008;102(1):55-60.
67. Werba AE, Neiger FX, Bayer GS, Schultz AM, Maitz PK, Wolrab C. Pharmacodynamics of mivacurium in severely burned patients. *Burns.* 1996;22:62-4.
68. Martyn JAJ, Chang Y, Goudsouzian NG, Patel SS. Pharmacodynamics of mivacurium chloride in 13 to 18-year-old adolescents with thermal injury. *Br J Anaesth.* 2002;89(4):580-85.
69. Han TH, Martyn JAJ. Neuromuscular pharmacodynamics of mivacurium in adults with major burns. *Br J Anaesth.* 2011;106(5):675-79.
70. Jeschke MG, Patsouris D, Stanojcic M, Abdullahi A, Rehou S, Pinto R, et al. Pathophysiologic response to burns in the elderly. *Elsevier B.V.* 2015:1536-48.

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.

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