

Boletín



Índice

CONTENIDO	PÁGINA
Editorial II. Dr. Miguel Ángel García Lara	3
Anestésicos intravenosos en el paciente gran quemado. Modelos farmacocinéticos. II Dra. Cruz Nocelo EJ, Mtra. García Miranda GA, Dr. López Aguilar C, Dr. Rivera Flores J.	5
Normas para los autores	25

CONTENT	PAGE
Editorial II.	4
Intravenous anesthetics in the patient with major burns. Pharmacokinetic models. II.	15
Guidelines for autor	27

Año III. Vol. 3 No. 2 Marzo-Abril 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. 2 Marzo- Abril 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.

E DITORIAL

Farmacocinética del paciente Quemado.

El volumen de distribución real es uno de los parámetros que son muy cambiantes, y que modifican la respuesta a fármacos según el contexto clínico. Durante la fase aguda o en Shock por quemaduras el compartimento V1 es de menor tamaño, sin embargo, V2 y V3 podrán aumentar asociados a la elevada permeabilidad capilar. Pero durante la fase hipermetabólica, el estado de consumo energético esta tan elevado, que se reflejará en una disminución paulatina de V2 y V3, sin embargo, V1 estará con tendencia a aumentar, mientras que no se observa un sangrado importante, cosa que es común durante una cirugía, por lo que el V1 suele tener importantes variaciones en el tamaño. Aun así, está reportado que solo se afecta el comportamiento de aquellos medicamentos que tengan un volumen de distribución superior a 30L.^{1,2}

El metabolismo tiene un rol importante para causar confusión. Por una parte hay una disminución de la pseudocolinesterasas plasmáticas, así mismo se observa falla renal y/o hepática durante la fase hipermetabólica. Hay alteración del citocromo P450 que altera el metabolismo de medicamentos.⁷ El metabolismo fase 1 (oxidación, reducción y hidroxilación) son las más dañadas, mientras que la fase 2 (conjugación) no suele presentar modificaciones. Desde este punto de vista, muchos estudios farmacocinéticos de medicamentos sugieren reducir la dosis de algunos fármacos, acción que se contradice con el punto de la eliminación farmacológica.^{1,2,8}

El punto más importante para causar un gran problema farmacocinético es la nueva vía de eliminación. La pérdida de la barrera cutánea, hace impredecible esta parte. La gran mayoría de los estudios farmacocinéticos en pacientes gran quemados, informan un aumento importante del aclaramiento de CL2 y CL3, muy probablemente directamente proporcional al tamaño y extensión de la lesión. Este es el punto más impreciso para calcular alguna dosis. Por tanto, la única manera de obtener datos sobre la concentración plasmática de un medicamento es realizar una medición directa en plasma, conducta que no suele ser muy práctica en la anestesia por lo lento de la obtención del resultado.⁸

A todo lo anterior se agregan otros problemas como: infecciones, sangrado, desnutrición, hipotermia o hipertermia, desequilibrio ácido-base, entre otros. Por lo tanto, bien podríamos llamar a este comportamiento como una "Tormenta Farmacológica". Lo que hace que poder explicar y obtener datos o dosis de los medicamentos mediante estudios farmacocinéticos no sea una tarea muy sencilla.^{1,2,8}

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;47(6):674-80
- 7.- Han T, Martyn JA. Neuromuscular pharmacodynamics of mivacurium in adults with major burns. *Br J Anaesth* 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.

The actual volume of distribution is one of the parameters that are very changing, and that modify the response to drugs according to the clinical context. During the acute phase or in shock, the V_1 is smaller, however, V_2 and V_3 may increase associated with high capillary permeability. But during the hypermetabolic phase, the state of energy consumption is so high, that it will be reflected in a gradual decrease of V_2 and V_3 , however, V_1 will be prone to increase, while no significant bleeding is observed, which is common during surgery, so V_1 usually has important variations in size. Even so, it is reported that only the behavior of those medications that have a volume of distribution greater than 30L.^{1,2}

The metabolism has an important role to cause confusion. On the one hand there is a decrease in plasma pseudocholinesterase, as well as renal and / or hepatic failure during the hypermetabolic phase. There is an alteration of cytochrome P450 that alters the metabolism of medications.⁷ The metabolism phase 1 (oxidation, reduction and hydroxylation) are the most damaged, while phase 2 (conjugation) does not usually present modifications. From this point of view, many pharmacokinetic studies of medications suggest reducing the dose of some drugs, an action that contradicts the point of pharmacological elimination.^{1,2,8}

The most important point to cause a major pharmacokinetic problem is the new route of elimination. The loss of the skin barrier makes this part unpredictable. The vast majority of pharmacokinetic studies in severely burned patients report a significant increase in CL_2 and CL_3 clearance, most likely directly proportional to the size and extent of the lesion. This is the most inaccurate point to calculate a dose. Therefore, the only way to obtain data on the plasma concentration of a drug is to perform a direct measurement in plasma, behavior that is not usually very practical in anesthesia due to the slowness of obtaining the result.⁸

To all the above are added other problems such as infections, bleeding, malnutrition, hypothermia or hyperthermia, acid-base imbalance, among others. Therefore, we might well call this behavior a "Pharmacological Storm." What makes it possible to explain and obtain data or dose of medicines through pharmacokinetic studies is not a very simple task.^{1,2,8}

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 volume of distribution are increased in patients with major burns. *J Clin Pharmacol.* 2007;47(6):674-80
- 7.- Han T, Martyn JA. Neuromuscular pharmacodynamics of mivacurium in adults with major burns. *Br J Anaesth* 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**

ANESTÉSICOS INTRAVENOSOS EN EL PACIENTE GRAN QUEMADO. MODELOS FARMACOCINÉTICOS. II

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. II

¿QUÉ PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS Y FARMACODINÁMICOS DE LOS ANESTÉSICOS SE MODIFICAN EN EL GRAN QUEMADO?

Las modificaciones en farmacocinética descritas han dificultado el establecimiento de la dosis segura y efectiva de los anestésicos en el PGQ⁶. A continuación se presentan los estudios relacionados con la farmacocinética y farmacodinamia de los anestésicos intravenosos en el paciente quemado, los cuales se puntualizan en el Cuadro II.

Fármacos inductores

Propofol. Han *et al.* (2009) y Yamashita *et al.* (2010) analizaron las concentraciones plasmáticas de una dosis en bolo de propofol y observaron un aumento en el VDT^{33,34} y en el CL, en comparación con pacientes no quemados³³.

Tiopental. El estudio de Coté *et al.* (1985) concluyó que aun después de un año niños de 6 a 16 años con >15% de Superficie Corporal Quemada (SCQ) requirieron de dosis mayores del tiopental para inducción anestésica³⁵.

Etomidato. Actualmente, el manejo anestésico con etomidato en pacientes con SIRS se considera un factor de riesgo para disfunción adrenal. Con una sola dosis es suficiente para que el etomidato bloquee la síntesis de cortisol a través de la inhibición de la actividad de la 11-beta hidroxilasa, evitando así la conversión del 11-beta deoxicortisol a cortisol en la glándula adrenal, causando una disfunción adrenal que puede persistir hasta por 48 horas^{36,37}. Fuchs *et al.* (2007) demostraron una correlación entre la severidad de la quemadura y la probabilidad de desarrollar insuficiencia adrenal³⁸.

Guo *et al.* (2015) analizaron los niveles plasmáticos de cortisol y aldosterona en 40 pacientes con quemaduras severas, compararon dos técnicas anestésicas, propofol vs etomidato. Los niveles de cortisol y aldosterona se encontraron significativamente disminuidos ($p < 0.05$) en el grupo del etomidato en las primeras 24 horas del posoperatorio³⁹. Mosier *et al.* (2015) realizaron una revisión sistematizada y concluyeron que los pacientes quemados tienen un riesgo incrementado de desarrollar insuficiencia adrenal, principalmente pacientes mayores de edad, pacientes con quemaduras extensas y/o con quemadura por inhalación. Con base a esta evidencia, se puede afirmar que el etomidato como agente inductor puede aumentar la morbilidad y mortalidad del PGQ, por lo que se sugiere valorar el riesgo-beneficio para su empleo⁴⁰.

Ketamina. Este anestésico, en combinación con otros agentes, se ha empleado como sedante y analgésico en el PGQ para procedimientos poco invasivos^{26,41-43}, pero su utilidad como inductor a la anestesia general^{44,45}, así como para anestesia total intravenosa^{46,47}, ha sido poco estudiada. En quemaduras graves, eléctricas y por inhalación se recomienda su empleo cauteloso porque la liberación de catecolaminas puede producir un incremento en el consumo de oxígeno a nivel del miocardio⁴⁸. Este efecto se encuentra modulado por la inhibición de la recaptación neuronal de catecolaminas y por la

estimulación de los centros simpáticos con aumento de las catecolaminas circulantes. Su indicación principal como inductor es el choque hipovolémico, principalmente hemorrágico. Sin embargo, en pacientes en choque prolongado con las reservas catecolámicas agotadas, la ketamina puede producir hipotensión porque predominan sus efectos vasodilatadores sobre la estimulación simpática⁴⁹, por lo tanto; su indicación y su seguridad en el PGQ en fase de choque aún no ha sido demostrada.

Benzodiazepinas

Martyn *et al.* (1983) analizaron la farmacocinética del diazepam a través de las concentraciones plasmáticas medidas dentro de los siete días posteriores a la administración de 5 a 10 mg intravenosos en ocho pacientes con 65% de SCQ y 17 días posquemadura en promedio. En comparación con el grupo control de pacientes no quemados, el VDT y la fracción libre plasmática del diazepam se encontraron incrementados en los pacientes quemados, pero el CL fue comparable en ambos grupos⁵⁰. Un año después, en otro estudio, Martyn *et al.* (1984) demostraron el incremento de la fracción libre del diazepam en pacientes con 35 a 85% de SCQ, uno a 25 días posquemadura, en comparación a los pacientes no quemados.⁵¹ Otro trabajo relacionado es el de Martyn y Greenblatt (1988) quienes aplicaron 2 mg de lorazepam a 10 pacientes quemados alrededor del día 22 (± 4.6) posquemadura; se encontró un incremento del VDT y del CL, mientras que la vida media de eliminación ($t_{1/2}$) se redujo respecto a los pacientes no quemados⁵².

Opioides

Los estudios de opioides en pacientes quemados iniciaron en los años 80, con el trabajo de Bloedow *et al.* (1986) al estudiar la farmacocinética de la meperidina en dos momentos posquemadura; el primer análisis se realizó en 11 pacientes entre los cinco a nueve días posquemadura y el segundo, en cinco de estos pacientes entre el día 42 y 49 posquemadura. El VDT en ambos grupos fue alrededor de la mitad de lo reportado en pacientes sanos. Los resultados no mostraron diferencia entre ambos grupos de pacientes quemados en cuanto a VDT, CL y $t_{1/2}$ ⁵³. Posteriormente, Denson *et al.* (1990) estudiaron la farmacocinética de la metadona en 14 pacientes con quemaduras severas durante el periodo inmediato posquemadura, reportaron que el CL fue mayor al esperado para pacientes sanos del mismo peso, pero el VDT fue similar; también el CL se relacionó fuertemente con la concentración de albumina sérica, el tiempo posquemadura y la edad⁵⁴.

A su vez, Macfie *et al.* (1992) analizaron la farmacocinética de una dosis intravenosa de 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de alfentanilo en seis pacientes con 10 a 30% de SCQ, cinco a 21 días posquemadura se identificó que el CL, el VDT y la fracción libre del alfentanilo se encontraron disminuidos en comparación al grupo control de pacientes no quemados; también los pacientes quemados tuvieron mayores concentraciones plasmáticas de AAG y menores concentraciones de albúmina.⁵⁵ Por

Cuadro II-A. Farmacocinética y farmacodinamia de anestésicos en el paciente con quemaduras.

	Referencia	Año	Diseño	Pacientes	Edad (años)	% SCQ	Días pos- quemadura	Grupo control	Farmacocinética y/o farmacodinamia (Pacientes quemados vs grupo control)
Propofol	Han <i>et al.</i> ³³	2009	Prospectivo	17	-	Grandes quemados	-	18 pacientes no quemados	El CL (64 ± 17 vs 29 ± 4 ml/kg/min, $p < 0.001$) y el VDT (8 ± 3 vs 4 ± 1 L/kg, $p < 0.001$) fueron mayores. Requirieron dosis más altas para alcanzar la concentración plasmática o el efecto deseado.
Propofol	Yamashita <i>et al.</i> ³⁴	2010	Prospectivo	17	42 ± 10	49 ± 19	16 ± 14	19 pacientes no quemados	El modelo tricompartmental describió mejor los perfiles de concentración-tiempo. V1 fue mayor en quemados (48.4 L vs 27.6 L). El CL del compartimento periférico de equilibrio lento y del compartimento central fue mayor en los pacientes quemados (4.2 L/min vs 1.7 L/min y 3.6 L/min vs 1.1 L/min, respectivamente).
Tiopental	Coté, Petkau ³⁵	1985	Prospectivo	-	6-16	44.7 ± 2.9	>1 año	Niños no quemados	Las dosis requeridas para el efecto anestésico se incrementaron ($p > 0.001$).
Diazepam	Martyn <i>et al.</i> ⁵⁰	1983	Prospectivo	8	20-65 (35)	30-90(65)	8-30 (17)	8 pacientes no quemados	El VDT se incrementó (2.88 vs 1.53 L/Kg, $p < 0.01$) en los quemados, pero el CL fue similar (0.64 vs 0.53 ml/kg/min). La fracción libre del diazepam fue mayor en el plasma de los pacientes quemados (3.43% vs 1.24% , $p < 0.01$).
Diazepam	Martyn <i>et al.</i> ⁵¹	1984	Prospectivo	-	-	35-85	1-25	Pacientes no quemados	La fracción libre del diazepam fue mayor en los pacientes quemados ($3.5\% \pm 0.37\%$ vs $1.25 \pm 0.05\%$). Los niveles plasmáticos de AAG se incrementaron de 35 to 99 mg/dl (el día 1°) a 221 a 268 mg/dl (al día 5-20).
Lorazepam	Martyn, Greenblatt ⁵²	1988	Prospectivo	10	35 ± 5	8-30 (17)	$22 (\pm 4.6)$	10 pacientes no quemados	El VDT (2.66 ± 0.55 vs 1.39 ± 0.1 L/kg, $p < 0.02$) y el CL (4.28 ± 1.20 ml/kg/min vs 1.16 ± 0.10 ml/kg/min) fueron mayores y la $t_{1/2}$ (9.6 ± 1.3 vs 13.9 ± 0.9 h, $p < 0.025$) se acortó en pacientes quemados.
Meperidina	Bloedow <i>et al.</i> ⁵³	1986	Cruzado prospectivo con control histórico	11	-	-	Grupo A (5-9 dpq) y Grupo B (42-49 dbn)	Valores de sujetos sanos	El VDT en ambos grupos (A y B) fue alrededor de la mitad del volumen de distribución estimado en sujetos sanos. El CL en los pacientes quemados del grupo A fue 420 ml/min y en el grupo B fue 600 ml/min.

Cuadro II-B. Farmacocinética y farmacodinamia de anestésicos en el paciente con quemaduras.

	Referencia	Año	Diseño	Pacientes	Edad (años)	% SCQ	Días pos- quemadura	Grupo control	Farmacocinética y/o farmacodinamia (Pacientes quemados vs grupo control)
Metadona	Denson <i>et al.</i> ⁵⁴	1990	Prospectivo con control histórico	14	--	Quemaduras severas	Inmediato a la quemadura	Valores de sujetos sanos	<p>El VDT (180 ± 62 L) no fue significativamente diferente del estimado para su peso usando los valores reportados en la literatura (156 ± 41, $p < 0.001$).</p> <p>El CL (53.0 ± 19.3 L/h) fue significativamente mayor que lo estimado para su peso usando valores de la literatura (9.2 ± 2.3 L/h, $p < 0.001$).</p>
Alfentanilo	Macfie <i>et al.</i> ⁵⁵	1992	Prospectivo	6	--	10-30	5-21	6 pacientes no quemados	<p>El VDT y el CL se redujeron significativamente. Los pacientes quemados tuvieron concentraciones plasmáticas más altas de AAG (186 ± 10 mg/dl vs 94 ± 9 mg/dl) y menores concentraciones de albúmina.</p> <p>La unión a proteínas plasmáticas fue del 94.2% en pacientes quemados y 90.7% en el grupo control ($p = 0.004$). Hubo una buena correlación entre la concentración plasmática de AAG y la unión a proteínas ($r = 0.8$).</p>
Morfina	Furman <i>et al.</i> ⁵⁶	1990	Prospectivo	7	--	--	--	7 pacientes no quemados	<p>El CL fue menor en pacientes quemados (12 ± 2 ml/min/kg vs 25 ± 3 ml/min/kg, $p < 0.001$). El VDT fue menor en quemados (2.2 ± 0.4 L/kg vs 3.2 ± 0.8 L/kg, $p < 0.02$).</p> <p>La $t_{1/2}$ fue mayor en pacientes quemados (123 ± 24 min vs 89 ± 18 min, $p < 0.02$).</p>
Morfina (y sus metabolitos M3G y M6G).	Perreault <i>et al.</i> ⁵⁷	2001	Prospectivo con control histórico	5	--	Quemaduras severas de 1°, 2° y 3° grados	--	Valores de sujetos sanos	<p>La dosis requerida para infusión intravenosa prolongada de morfina varió ampliamente (de 4 a 39.5 mg/h).</p> <p>El CL permaneció sin cambio por un período de 3 semanas y las concentraciones estables se incrementaron en proporción a la dosis de morfina. El CL fue comparable con valores reportados de sujetos sanos.</p>
Fentanilo	Han <i>et al.</i> ³²	2007	Prospectivo	20	22-55	49 ± 3	17 ± 2	20 pacientes no quemados	<p>El CL (29.4 vs 21 ml/kg/min), VDT (5.8 vs 3.6 L/kg) y el V1 (0.61 vs 0.37 L/kg) fueron mayores en pacientes quemados.</p>
Fentanilo	Kaneda, Han ⁵⁸	2009	Retrospectivo	20	22-55	49 ± 3	17 ± 2	20 pacientes no quemados	<p>Los volúmenes de distribución en un modelo tricompartmental se encontraron considerablemente expandidos (63.4 L vs 27.9 L, 92.9 L vs 64.7 L, 201 L vs 153 L) en comparación con pacientes no quemados.</p>

Cuadro II-C. Farmacocinética y farmacodinamia de anestésicos en el paciente con quemaduras.
(Continuación)

	Referencia	Año	Diseño	Pacientes	Edad (años)	% SCQ	Días pos- quemadura	Grupo control	Farmacocinética y/o farmacodinamia (Pacientes quemados vs grupo control)
Vecuronio	Vega-Villa <i>et al.</i> ⁶⁴	2014	Prospectivo	20	23-58	21-81	4-57	20 pacientes no quemados	<p>Un modelo tricompartmental describió mejor los perfiles de concentración-tiempo.</p> <p>Los pacientes quemados mostraron un aumento del CL distributivo en la fase terminal (0.12 vs 0.095 L/min, p<0.0001).</p> <p>La t_{1/2} fue más corta (5.5 vs 6.6 h, p<0.001) en pacientes quemados.</p>
Rocuronio	Han <i>et al.</i> ⁶⁵	2004	Prospectivo	56	18-59	>25	50	44 pacientes no quemados	<p>El tiempo de inicio al 95% del bloqueo neuromuscular se prolongó (115 ± 58 s vs 68 ± 16 s para dosis de 0.9 mg/kg; 86 ± 20 s vs 57 ± 11 s para 1.2 mg/kg, p<0.05).</p> <p>Los tiempos de recuperación del bloqueo se acortaron en los pacientes quemados (el tiempo TOF 0.8 fue 102.9 ± 25.3 vs 132.4 ± 22.7 min para dosis de 0.9 mg/kg; 125.5 ± 14.4 vs 162.4 ± 27.7 min para 1.2 mg/kg, p<0.05).</p>
Rocuronio	Han y Martyn ⁶⁶	2008	Prospectivo	90	18-59	40 ± 2	30 ± 2	-	<p>Con la dosis de cebado (0.06 + 0.94mg/kg) vs dosis bolo de 1.0 mg/kg se acortó el tiempo de máxima inhibición (135 vs 210 s, p<0.05).</p> <p>Los tiempos de inicio con dosis de cebado vs dosis bolo de 1.5 mg/kg fueron similares.</p> <p>Las condiciones para intubación fueron mejores con la dosis bolo de 1.5 mg/kg (p<0.05).</p>
Mivacurio	Werba <i>et al.</i> ⁶⁷	1996	Prospectivo	9	37 ± 15	40-60	12	9 pacientes no quemados	<p>El tiempo de inicio de acción fue menor en los pacientes quemados (1.3 ± 0.5 vs 3.0 ± 0.9 min, p<0.0001).</p> <p>La duración clínica del bloqueo neuromuscular se prolongó (24.6 vs 15.3 min).</p> <p>La concentración plasmática de la BChE se redujo en los pacientes quemados (1.59 ± 0.46 vs 5.38 ± 1.27 KU/l, p<0.0001).</p>

ANESTÉSICOS INTRAVENOSOS EN EL PACIENTE GRAN QUEMADO. MODELOS FARMACOCINÉTICOS. II

Cuadro II-D. Farmacocinética y farmacodinamia de anestésicos en el paciente con quemaduras. (Continuación)

	Referencia	Año	Diseño	Pacientes	Edad (años)	% SCQ	Días pos- quemadura	Grupo control	Farmacocinética y/o farmacodinamia (Pacientes quemados vs grupo control)
Mivacurio	Martyn <i>et al.</i> ⁶⁸	2002	Prospectivo	13	13-18	Clasificados en grupos	Clasificados en <6 dpq y 1-12 semanas posteriores	6 pacientes con > de 3 años nosquemadura	El tiempo de inicio de acción se acortó en el grupo de quemados con >30% de SCQ y 1-12 semanas posquemadura. Las tasas promedio de infusión en quemados se incrementaron. La recuperación del bloqueo se prolongó en el grupo de pacientes quemados con >30% de SCQ con menos de 6 dpq (p<0.082) y en el grupo con 10-30% de SCQ con 1-12 semanas posquemadura (p<0.008).
Mivacurio	Han, Martyn ⁶⁹	2011	Prospectivo	30	23-62	35 ± 13	5-91	31 pacientes no quemados	El tiempo de inicio de acción se prolongó (115 vs 90 s, p<0.001) y la recuperación del bloqueo neuromuscular fue mayor (41 vs 26 min, p<0.001) en los pacientes quemados. Los niveles plasmáticos de la BChE se encontraron disminuidos en quemados [1432 (± 916) vs 2866 (± 731) IU/L, p<0.0001].

Porcentaje de superficie corporal quemada (% SCQ), aclaramiento (CL), volumen de distribución total (VDT), vida media de eliminación ($t_{1/2}$), alfa-1-glicoproteína ácida (AAG), volumen del compartimento central (V1), pseudocolinesterasa plasmática (BChE), días posquemadura

su parte, Furman *et al.* (1990) analizaron la farmacocinética de un bolo de 0.1 mg/kg de morfina en siete pacientes; el VDT y el CL fueron menores en pacientes quemados que en el grupo control y la $t_{1/2}$ se prolongó.⁵⁶ En otro estudio, Perreault *et al.* (2001) investigaron la farmacocinética de la morfina y de sus metabolitos (morfina-3-glucoronido; M3G y morfina-6-glucoronido; M6G) durante una infusión intravenosa de una dosis individualizada por requerimientos en cinco pacientes con quemaduras graves; se observó que el CL de morfina y los metabolitos permaneció sin cambios durante las tres semanas del estudio, a pesar de la extensa variación de la dosis requerida para cada paciente; el CL de la morfina fue similar a lo reportado en sujetos sanos⁵⁷.

Han *et al.* (2007) realizaron un estudio de las concentraciones plasmáticas posteriores a una dosis de inducción intravenosa de 200 µg de fentanilo en 20 adultos en edades entre 22 y 55 años con 49 ± 3% de SCQ, en el día 17 ± 2 posquemadura, con un grupo control de 20 pacientes no quemados. Encontraron que el CL, el V1 y el VDT fueron mayores respecto a pacientes no quemados³². Han y Kaneda (2009) emplearon los datos de Han *et al.* (2007) para establecer un

modelo farmacocinético del fentanilo en pacientes quemados e identificar covariables que pudieran determinar la variabilidad farmacocinética interindividual a través del *Non Linear Mixed Effect Modeling (NON-MEM)*. Con dicho modelo se realizó la simulación de las concentraciones plasmáticas de fentanilo después de una dosis intravenosa de 200 µg en bolo en pacientes quemados y en no quemados. Los volúmenes de distribución del modelo tricompartmental se encontraron considerablemente incrementados respecto a los no quemados y aunque los parámetros farmacocinéticos resultaron muy alterados en los quemados, las diferencias en la simulación de los perfiles concentración-tiempo fueron insuficientes para explicar por completo la resistencia del quemado a los analgésicos opioides⁵⁸.

Relajantes neuromusculares

Se sabe que el paciente quemado desarrolla resistencia a los relajantes neuromusculares no despolarizantes, principalmente cuando se excede el 20% SCQ (MacLennan, 1998; citado en Kaiser, 2013)¹. Ésta no es una característica única del quemado, sino también de los pacientes sépticos, inmovilizados o aquellos que

ANESTÉSICOS INTRAVENOSOS EN EL PACIENTE GRAN QUEMADO. MODELOS FARMACOCINÉTICOS. II

tuvieron un trauma crítico⁵⁹. Esta condición inicia después del sexto día posquemadura y persiste por meses, aun después de la cobertura cutánea total de las lesiones⁶⁰. Su explicación consiste en el aumento de la expresión de los receptores nicotínicos de acetilcolina en la membrana muscular localizada bajo los sitios lesionados, así como también en sitios distantes a la quemadura⁶¹. También existen otros factores asociados como alteraciones en la eliminación renal o hepática, el grado de fijación a proteínas plasmáticas y el aumento en los niveles de catecolaminas que, por el incremento en la actividad del adenosín monofosfato cíclico (AMPC), disminuyen la acción del relajante. Por otra parte, cabe mencionar que una sustancia que interfiere con los relajantes neuromusculares, denominada *anticurare*, ha sido detectada en plasma del paciente quemado⁶². Además, se sabe que los pacientes quemados tienen los niveles de pseudocolinesterasa plasmática (BChE) disminuidos, lo cual es determinante en el caso de los relajantes que son hidrolizados por esta enzima⁶³. Los estudios de relajantes neuromusculares en el PGQ se mencionan a continuación.

Vecuronio. Vega-Villa *et al.* (2014) estudiaron las concentraciones plasmáticas de vecuronio después de una dosis de inducción de 0.12 mg/kg en 20 adultos con 21 a 81% de SCQ, entre el día cuatro y 57 posquemadura. Sus resultados mostraron un aumento en el CL y en el VDT con una rápida reducción de las concentraciones plasmáticas, la $t_{1/2}$ se acortó⁶⁴.

Rocuronio. Por otra parte, varios autores han revisado algunos parámetros farmacodinámicos de los relajantes. Han *et al.* (2004) compararon el bloqueo neuromuscular a través de aceleromiografía con estímulos de tren de cuatro (TOF), entre una dosis 3xED95 (0.9 mg/kg) y 4xED95 (1.2 mg/kg) de rocuronio para inducción de secuencia rápida en pacientes grandes quemados (>25% SCQ) aproximadamente 50 días después de la quemadura. El tiempo de inicio de acción del relajante al 95%, fue mayor en pacientes quemados comparado con pacientes no quemados; así mismo, el tiempo de recuperación de relajación en los pacientes quemados fue menor. Además, en los pacientes quemados el tiempo de inicio se acortó al aumentar la dosis, a diferencia del grupo control⁶⁵. Han y Martyn (2008) en otro trabajo con rocuronio realizado en 90 pacientes con edad entre 18 y 59 años, con 40 ± 2% de SCQ y 30 ± 2 días posquemadura compararon el tiempo de inicio de relajación neuromuscular entre dos grupos de pacientes quemados, a uno se le administró una dosis de cebado (*priming dose*) seguida de una dosis en bolo (0.06 + 0.94 mg/kg) y para el otro grupo se emplearon dosis en bolo, ya sea de 1.0 o de 1.5 mg/kg. Al comparar la dosis de cebado contra la dosis bolo de 1.0 mg/kg se observó que con la primera se acortó el tiempo de máxima inhibición. Entre la dosis de cebado y la dosis de 1.5 mg/kg no hubo diferencia entre los tiempos de inicio de relajación⁶⁶.

Mivacurio. El metabolismo principal de este relajante se realiza a

través de una rápida hidrólisis por la BChE. Werba *et al.* (1996) estudiaron el efecto relajante del mivacurio en nueve pacientes con 40 a 60% de SCQ en el día 12 posquemadura; se encontró que el tiempo de inicio de acción fue menor y que el bloqueo neuromuscular se prolongó moderadamente en comparación con el grupo control de no quemados⁶⁷. En otro estudio, Martyn *et al.* (2002) también analizaron la farmacodinamia del mivacurio en 13 pacientes adolescentes quemados, determinaron el efecto máximo, el tiempo de inicio, la duración del efecto clínico y las dosis subsecuentes requeridas para mantener el efecto deseado. El resultado más significativo fue que los pacientes con quemaduras de más del 30% de SCQ en fase hipermetabólica requirieron una mayor dosificación para obtener el mismo efecto de relajación neuromuscular⁶⁸. En este estudio se incluyeron en el grupo control pacientes que tenían más de tres años de haber sufrido una quemadura, lo cual difiere de la mayor parte de los estudios que han comparado con pacientes sanos. Un estudio más fue realizado por Han y Martyn (2011), en 30 pacientes de 23 a 62 años, con 35 ± 13% SCQ, entre el día cinco y el 91 posquemadura. Sus resultados mostraron que el tiempo de inicio de acción se prolongó y que el tiempo de recuperación neuromuscular del 50% en el TOF fue mayor en comparación con pacientes no quemados; los niveles de BChE plasmática se encontraron reducidos en los pacientes quemados, además se observó una correlación estadísticamente significativa entre la BChE y el tiempo de recuperación del bloqueo neuromuscular del 50% ($r=-0.6$, $p<0.001$); es decir, a menor concentración, mayor tiempo de recuperación⁶⁹.

Cisatracurio. El cisatracurio es un relajante neuromuscular potente con amplio margen de seguridad cardiovascular y metabólica, sin embargo, hasta años recientes no había investigaciones dirigidas a identificar su comportamiento farmacodinámico en el PGQ¹.

Succinilcolina. Es un relajante neuromuscular despolarizante, contraindicado desde el quinto día posquemadura y por lo menos hasta los dos años siguientes debido a que puede producir hiperpotasemia con el riesgo de consecuencias metabólicas y cardiovasculares graves (MacLenan, 1998; citado en Kaiser, 2013)¹.

En síntesis, los parámetros farmacocinéticos que se encontraron alterados en los pacientes grandes quemados en fase hipermetabólica fueron las concentraciones plasmáticas, volúmenes de distribución, CL, $t_{1/2}$ y la fracción libre del fármaco. En cuanto a parámetros farmacodinámicos, en general se observó un incremento en los requerimientos de los anestésicos. La farmacodinamia de los relajantes neuromusculares ha sido mayormente estudiada probablemente debido a la factibilidad del TOF como monitoreo para éste fin; los parámetros que se encontraron alterados fueron los tiempos de inicio y de recuperación de la relajación neuromuscular. En general, se encontró resistencia a los relajantes musculares, a excepción del mivacurio, que en dos estudios^{67,68} mostró acortar el tiempo de inicio, aunque el tiempo de recuperación se prolongó,

ANESTÉSICOS INTRAVENOSOS EN EL PACIENTE GRAN QUEMADO. MODELOS FARMACOCINÉTICOS. II

probablemente debido a la reducción en la actividad de la BChE^{67,69}. Ciertamente los estudios referidos en esta sección poseen características metodológicas diversas, por lo que no son comparables entre sí. La mayoría emplearon como muestra a un escaso número de pacientes con criterios poco rigurosos respecto a la clasificación de la gravedad de la quemadura, tiempo de evolución de la quemadura y edad de los pacientes, aunque se sabe que estos factores determinan las condiciones fisiopatológicas y farmacológicas del PGQ^{6,29,70}. Por otra parte, los grupos control de los estudios poseen diferentes características, los primeros trabajos emplearon controles históricos de pacientes sanos, posteriormente la mayoría incluyeron pacientes sanos no quemados, un estudio cruzado⁵³ utilizó a algunos pacientes quemados de la muestra inicial analizados en un segundo tiempo, y otro estudio⁶⁸ incluyó a pacientes con más de tres años posquemadura para grupo control; actualmente se desconoce en qué momento el PGQ supera su estado hipermetabólico, no obstante, se sabe que aun después de tres años los pacientes mantienen algunas condiciones fisiológicas alteradas, por lo que es cuestionable su utilidad como grupo control. Además, aun cuando se conoce que el PGQ presenta variabilidad farmacocinética de acuerdo al tiempo de evolución posquemadura, fueron escasos los estudios de seguimiento.

Por lo anterior, definitivamente no hay estandarización en el diseño metodológico de los estudios revisados, lo cual concuerda con lo previamente publicado por Blanchet *et al.* (2008) y por Steel *et al.* (2014) en artículos de revisión de farmacocinética y farmacodinamia de medicamentos administrados en pacientes quemados, respecto al escaso número de pacientes empleados y a una deficiente homogenización de la población estudiada, lo cual por supuesto puede implicar un sesgo sumamente importante^{2,6}. Por último, varios autores^{58,59,65,68,69} sugieren que debido a que no existe relación entre las concentraciones plasmáticas y el efecto anestésico esperado, la resistencia a los anestésicos intravenosos podría estar determinada a nivel del receptor, específicamente a nivel de la farmacodinamia intrínseca del receptor anestésico. En este sentido, éste podría representar el siguiente nivel de investigación.

CONCLUSIÓN

La amplia variabilidad en farmacocinética y farmacodinamia de los anestésicos en el PGQ surge como consecuencia de las alteraciones fisiopatológicas que ocurren en respuesta y adaptación a la quemadura severa, tanto en la fase de choque como en la fase hipermetabólica; es probable que exista una tercera fase que podría denominarse fase de transición, examinar esta fase es importante debido a que en ella podrían ocurrir diversos eventos que condicionen la persistencia y otras características de la fase hipermetabólica. Así mismo, es probable que otras adaptaciones del metabolismo, del sistema inmune y de otros sistemas orgánicos en el PGQ aún se desconozcan o bien no se comprendan en su totalidad,

de manera que la resistencia a los anestésicos intravenosos podría estar determinada a nivel de los receptores, hipótesis que orientaría nuevas investigaciones. En esta revisión se presentan los resultados de manera integral en cuadros y esquemas con la finalidad de brindar una guía para la toma de decisiones en la práctica anestésica.

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, 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.

ANESTÉSICOS INTRAVENOSOS EN EL PACIENTE GRAN QUEMADO. MODELOS FARMACOCINÉTICOS. II

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. Hendon 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 Anestesol 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, Gaulitz 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.
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.

ANESTÉSICOS INTRAVENOSOS EN EL PACIENTE GRAN QUEMADO. MODELOS FARMACOCINÉTICOS. II

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.
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-yr-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.

ANESTÉSICOS INTRAVENOSOS EN EL PACIENTE GRAN QUEMADO. MODELOS FARMACOCINÉTICOS. II

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

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

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.

Acknowledgment.

Miguel Cruz-Nocelo. Electrical Engineer, graduate of the Universidad Nacional Autónoma de México, for having developed innumerable versions of the CAD schemes before arriving at its final version.

Dr. Alejandro Sandoval Romero y Maestro Orlando Daniel Quintanar Haro for the critical review of the article.

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

Intravenous anesthetics in the patient with major burns.

Pharmacokinetic models. II.

PHARMACOKINETICS AND PHARMACODYNAMIC PARAMETERS OF ANESTHETICS MODIFIED IN SEVERELY BURNED PATIENTS

Pharmacokinetic modifications already described have made it difficult to establish the safe and effective dose of anesthetics in the PGQ. The following are the studies related to the pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous anesthetics in burned patient, indicated in Table II.

Inductors.

- Propofol. Han et al. (2009) and Yamashita et al. (2010) analyzed plasma concentrations of a bolus dose of propofol and observed an increase in VDT^{33,34} and CL, compared with unburned patients.³³
- Thiopental. The study by Coté et al. (1985) concluded that even after one year children aged 6 to 16 years with > 15% Burned Body Surface (BBSA) required higher doses of thiopental for anesthetic induction.³⁵
- Etomidate. Currently, anesthetic management with etomidate in patients with SIRS is considered a risk factor for adrenal dysfunction. A single dose is enough for etomidate to block cortisol synthesis through the inhibition of 11-beta hydroxylase activity, thus, preventing the conversion of 11-beta deoxycortisol to cortisol in the adrenal gland, causing adrenal dysfunction, which could persist for up to 48 hours³⁶⁻³⁷. Fuchs et al. (2007) showed a correlation between the severity of the burn and the probability of developing adrenal insufficiency.³⁸ Guo et al. (2015) analyzed the plasma levels of cortisol and aldosterone in 40 patients with severe burns, compared two anesthetic techniques, propofol vs etomidate. The levels of cortisol and aldosterone were significantly reduced ($p < 0.05$) in the etomidate group in the first 24 hours postoperatively.³⁹ Mosier et al. (2015) conducted a systematic review and concluded that burned patients have an increased risk of developing adrenal insufficiency, mainly elderly patients, patients with extensive burns and / or burns by inhalation. Based on this evidence, it can be affirmed that etomidate as an inducing agent can increase the morbidity and mortality of the PGQ, so, assessing the risk-benefit for its use is suggested.⁴⁰
- Ketamine. This anesthetic, in combination with other agents, has been used as a sedative and analgesic in the PGQ for minimally invasive procedures,^{26,41-43} but its utility as an inducer to general anesthesia,⁴⁴⁻⁴⁵ as well as for total intravenous anesthesia,⁴⁶⁻⁴⁷ has been little studied. In severe burns, electrical and by inhalation, its cautious use is recommended because the release of catecholamines could produce an increase in oxygen consumption at myocardium level.⁴⁸ This effect is modulated by the inhibition of the

neuronal reuptake of catecholamines and by the stimulation of sympathetic centers with increased circulating catecholamines. Its main indication as inductor is hypovolemic shock, mainly hemorrhagic. However, in patients with prolonged shock with exhausted catecholamine reserves, ketamine can cause hypotension because its vasodilatory effects predominate over sympathetic stimulation,⁴⁹ therefore; its indication and its safety in the PGQ in the shock phase has not yet been demonstrated.

Benzodiazepines

- Martyn et al. (1983) analyzed the pharmacokinetics of diazepam through plasma concentrations measured within seven days after the administration of 5 to 10 mg intravenously in eight patients with 65% BBSA and 17 days post-burn on average. In comparison with the control group of unburned patients, the VDT and the free plasma fraction of diazepam were found to be increased in the burned patients, but the CL was comparable in both groups.⁵⁰ One year later, in another study, Martyn et al. (1984) showed an increase in the free fraction of diazepam in patients with 35 to 85% BBSA, one at 25 days post-burn, compared to unburned patients.⁵¹ Another related work is that of Martyn and Greenblatt (1988) who applied 2 mg of lorazepam to 10 burned patients around day 22 (± 4.6) post-burn; An increase in VDT and CL was found, while the elimination half-life ($t_{1/2}$) was reduced compared to unburned patients.⁵²

Opioids.

- Opioids' study in burned patients began in 1980s, with the work of Bloedow et al. (1986) when studying the pharmacokinetics of meperidine in two post-burn moments; the first analysis was performed in 11 patients between five to nine days after the burn and the second in five of these patients between day 42 and 49 after the burn. The VDT in both groups was around half of the reported in healthy patients. The results showed no difference between both groups of patients burned in terms of VDT, CL and $t_{1/2}$.⁵³ Subsequently, Denson et al. (1990) studied the pharmacokinetics of methadone in 14 patients with severe burns during the immediate post-burn period, reported that the CL was higher than expected for healthy patients of the same weight, but the VDT was similar; CL was also strongly related to serum albumin concentration, post-burn time and age.⁵⁴

In turn, Macfie et al. (1992); analyzed the pharmacokinetics of an intravenous dose of 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ of alfentanil in six patients with 10 to 30% of BDS. After 5 to 21 days CL, VDT and alfentanil free fraction were found to be decreased, compared to the control group of unburned patients; also, the burned patients had higher AAG plasma concentrations and lower albumin concentrations⁵⁵. Furman et al. (1990) analyzed the pharmacokinetics of a 0.1 mg/kg morphine

Intravenous anesthetics in the patient with major burns.

Pharmacokinetic models. II.

Table II-A. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of anesthetics in patient with burns

	Reference	Year	Design	Patients	Age (years)	% BBSA	Post-burn days	Control group	Pharmacokinetics and Pharmacodynamics (Burned patients vs control group)
Propofol	Han <i>et al.</i> ³³	2009	Prospective	17	--	Major burns	--	18 unburned patients	CL (64 ± 17 vs 29 ± 4 ml/kg/min, $p < 0.001$) and VDT (8 ± 3 vs 4 ± 1 L/kg, $p < 0.001$) were higher. They require higher doses to attain a target plasma concentration or pharmacodynamic effect.
Propofol	Yamashita <i>et al.</i> ³⁴	2010	Prospective	17	42 ± 10	49 ± 19	16 ± 14	19 unburned patients	A three-compartment model best described concentration-time profiles. V1 was greater in burned patients (48.4 L vs 27.6 L). CL of the central and slow peripheral compartments were higher in burned patients (4.2 L/min vs 1.7 L/min y 3.6 L/min vs 1.1 L/min, respectively).
Thiopental	Coté, Petkau ³⁵	1985	Prospective	--	6-16	44.7 ± 2.9	>1 year	Unburned children	Dose required were greater ($p > 0.001$).
Diazepam	Martyn <i>et al.</i> ⁵⁰	1983	Prospective	8	20-65 (35)	30-90(65)	8-30 (17)	8 unburned patients	VDT was increased (2.88 vs 1.53 L/Kg, $p < 0.01$) in burned patients, but CL mas comparable (0.64 vs 0.53 ml/kg/min). Free fraction of diazepam was greater in the plasma of burned patients (3.43% vs 1.24% , $p < 0.01$).
Diazepam	Martyn <i>et al.</i> ⁵¹	1984	Prospective	--	--	35-85	1-25	Unburned patients	Free fraction of diazepam was higher in the burned population ($3.5\% \pm 0.37\%$ vs $1.25 \pm 0.05\%$). AAG plasmatic levels were increased from 35 to 99 mg/dl (day 1) to 221 to 268 mg/dl (day 5-20).
Lorazepam	Martyn, Greenblatt ⁵²	1988	Prospective	10	35 ± 5	8-30 (17)	$22 (\pm 4.6)$	10 unburned patients	VDT (2.66 ± 0.55 vs 1.39 ± 0.1 L/kg, $p < 0.02$) and CL (4.28 ± 1.20 ml/kg/min vs 1.16 ± 0.10 ml/kg/min) were higher and $t_{1/2}$ (9.6 ± 1.3 vs 13.9 ± 0.9 h, $p < 0.025$) were shorter in burned patients.
Meperidine	Bloedow <i>et al.</i> ⁵³	1986	Prospective crossover with historical	11	--	--	Group A (5-9 pbd) Group B (42-49 nbd)	Literature values of healthy subjects	VDT in both groups (A and B) was about half the distribution volume in healthy subjects. CL in burned patients of group A was 420 ml/min and in group B was 600 ml/min.

Intravenous anesthetics in the patient with major burns.

Pharmacokinetic models. II.

Table II-B. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of anesthetics in patient with burns. (Continued)

	Reference		Design	Patients	Age (years)	% BBSA	Post-burn days	Control group	Pharmacokinetics and Pharmacodynamics (Burned patients vs control group)
Methadone	Denson <i>et al.</i> ⁵⁴	19990	Prospective with historical controls	14	--	Severe burns	Acute burns	Literature values of healthy subjects	VDT (180 ± 62 L) were not significantly different from those predicted for body weight using literature values (156 ± 41, p<0.001). CL (53.0 ± 19.3 L/h) were significantly higher than those predicted from body weight using literature values (9.2 ± 2.3 L/h, p<0.001).
Alfentanil	Macfie <i>et al.</i> ⁵⁵	19992	Prospective	6	--	10-30	5-21	6 unburned patients	VDT and CL were reduced significantly. The burned patients had greater concentrations of AAG (186 ± 10 mg/dl vs 94 ± 9 mg/dl) and smaller concentrations of albumin. The mean protein binding was 94.2% in burned patients and 90.7% in the control group (p=0.004). There was a good correlation between AAG concentration and protein binding (r=0.8).
Morphine	Furman <i>et al.</i> ⁵⁶	19990	Prospective	7	--	--	--	7 unburned patients	CL was lower in burned patients (12 ± 2 ml/min/kg vs 25 ± 3 ml/min/kg, p<0.001). VDT was smaller in burns (2.2 ± 0.4 L/kg vs 3.2 ± 0.8 L/kg, p<0.02). t _{1/2} was longer in burned patients (123 ± 24 min vs 89 ± 18 min, p<0.02).
Morphine (and metabolites M3G and M6G).	Perreault <i>et al.</i> ⁵⁷	20001	Prospective with historical controls	5	--	Major 1 st , 2 nd and 3 rd decrease	--	Literature values of healthy subjects	The required dose of long term intravenous morphine infusion varied greatly (from 4 to 39.5 mg/h). CL remained unchanged during 3 weeks period and the steady-state concentration increased in proportion to morphine dose. CL was comparable with values reported in healthy subjects.
Fentanyl	Han <i>et al.</i> ³²	20007	Prospective	20	22-55	49 ± 3	17 ± 2	20 unburned patients	CL (29.4 vs 21 ml/kg/min), VDT (5.8 vs 3.6 L/kg) and V1 (0.61 vs 0.37 L/kg) were higher in burned patients.
Fentanyl	Kaneda, Han ⁵⁸	20009	Retrospective	20	22-55	49 ± 3	17 ± 2	20 unburned patients	The volumes of distribution in a three-compartment model were considerably expanded 63.4 L vs 27.9 L, 92.9 L vs 64.7 L, 201 L vs 153 L) compared with unburned patients.

Intravenous anesthetics in the patient with major burns.

Pharmacokinetic models. II.

Cuadro II-C. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of anesthetics in patient with burns. (Continued)

	Reference	Year	Design	Patients	Age (years)	% BBSA	Post-burn days	Control group	Pharmacokinetics and Pharmacodynamics (Burned patients vs control group))
Vecuronium	Vega-Villa <i>et al.</i> ⁶⁴	2014	Prospective	20	23-58	21-81	4-57	20 unburned patients	<p>A three-compartment model best described concentration-time profiles.</p> <p>Burned patients showed enhanced distributional CL at the terminal phase (0.12 vs 0.095 L/min, p<0.0001).</p> <p>t_{1/2} was shorter (5.5 vs 6.6 h, p<0.001) in burned patients.</p>
Rocuronium	Han <i>et al.</i> ⁶⁵	2004	Prospective	56	18-59	>25	50	44 unburned patients	<p>The onset time to 95% neuromuscular block was prolonged (115 ± 58 s vs 68 ± 16 s for 0.9 mg/kg dose; 86 ± 20 s vs 57 ± 11 s for 1.2 mg/kg, p<0.05).</p> <p>Recovery times of block were shorter in burned patients (TOF 0.8 time 102.9 ± 25.3 vs 132.4 ± 22.7 min for 0.9 mg/kg dose; 125.5 ± 14.4 vs 162.4 ± 27.7 min for 1.2 mg/kg, p<0.05).</p>
Rocuronium	Han y Martyn ⁶⁶	2008	Prospective	90	18-59	40 ± 2	30 ± 2	--	<p>Priming (0.06 + 0.94mg/kg) vs 1.0 mg/kg bolus in burned patients shortened the time to maximum twitch inhibition (135 vs 210 s, p<0.05).</p> <p>The onset times between priming and 1.5 mg/kg bolus dose were not different.</p> <p>Intubating conditions in burns were better with 1.5 mg/kg dose (p<0.05).</p>
Mivacurium	Werba <i>et al.</i> ⁶⁷	1996	Prospective	9	37 ± 15	40-60	12	9 unburned patients	<p>Onset time was shorter in burns (1.3 ± 0.5 vs 3.0 ± 0.9 min, p<0.0001).</p> <p>The clinical duration of neuromuscular blockade were prolonged (24.6 vs 15.3 min).</p> <p>Plasma BChE was reduced in burned patients (1.59 ± 0.46 vs 5.38 ± 1.27 KU/l, p<0.0001).</p>

Intravenous anesthetics in the patient with major burns.

Pharmacokinetic models. II.

Cuadro II-D. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of anesthetics in patient with burns. (Continued)

	Reference	Year	Design	Patients	Age (years)	% BBSA	Post-burn days	Control group	Pharmacokinetics and Pharmacodynamics (Burned patients vs control group)
Mivacurium	Martyn <i>et al.</i> ⁶⁸	2002	Prospective	13	13-18	Sub-classified	Sub-classified ≤6 pbd and 1-12 weeks	6 patients with > 3 years post-burned	<p>The onset time in >30% BBSA at 1-12 weeks group were faster.</p> <p>The mean infusion rates were increased in burned patients.</p> <p>Recovery time was prolonged in burned patients >30% BBSA at 6 pbd (p<0.082) and in 10-30% de BBSA at 1-12 weeks group (p<0.008).</p>
Mivacurium	Han, Martyn ⁶⁹	2011	Prospective	30	23-62	35 ± 13	5-91	31 unburned patients	<p>Onset time was prolonged in burned patients (115 vs 90 s, p<0.001) and neuromuscular recovery was prolonged (41 vs 26 min, p<0.001) in burned patients.</p> <p>Plasma BChE levels were lower in burned patients [1432 (± 916) vs 2866 (± 731) IU/L, p<0.0001].</p>

Burned body surface area percentage (% BBSA), clearance (CL), total volume of distribution (VDT), elimination half-life ($t_{1/2}$), alpha-1-acid glycoprotein (AAG), central compartment volume (V1), plasmatic pseudocolinesterase (BChE), post-burn days (pbd).

bolus in seven patients; VDT and CL were lower in burned patients than in control group and $t_{1/2}$ was prolonged⁵⁶. Another study by Perreault et al. (2001) investigated pharmacokinetics of morphine and its metabolites (morphine-3-glucuronide, M3G and morphine-6-glucuronide, M6G) during an intravenous infusion of an individualized dose per requirement in five patients with severe burns. It was observed that morphine CL and its metabolites remained unchanged during the three weeks of the study, despite the wide variation of the dose required for each patient; morphine CL was similar to healthy subjects⁵⁷.

Han et al. (2007) carried out a study of plasma concentrations after a dose of intravenous induction of 200 µg of fentanyl in 20 adults aged 22 to 55 years with 49 ± 3% of BBSA, on day 17 ± 2 after surgery, with a control group of 20 not burned patients. They found that CL, V1 and VDT were higher, compared to unburned patients.³² Han and Kaneda (2009) used data from Han et al. (2007) to establish a pharmacokinetic model of fentanyl in burned patients and

identify covariates that could determine interindividual pharmacokinetic variability through the Non Linear Mixed Effect Modeling (NON-MEM). With this model, simulated plasma fentanyl concentrations were performed after an intravenous dose of 200 µg in bolus in burned and unburned patients. The volumes of distribution of the three-compartment model were found considerably increased compared to the non-burned ones and although the pharmacokinetic parameters were highly altered in the burned ones, the differences in the simulation of the concentration-time profiles were insufficient to fully explain the resistance of the burn to opioid analgesics.⁵⁸

Neuromuscular blockers.

It is already known that burned patients develop resistance to non-depolarizing neuromuscular relaxants, mainly when they exceed 20% BBSA (MacLennan, 1998, cited in Kaiser, 2013)¹. Feature not only present in burned, but also in septic patients, immobilized or those with critical trauma⁵⁹.

Intravenous anesthetics in the patient with major burns.

Pharmacokinetic models. II.

Condition that starts the sixth day after injury and persists for months, even after the total skin coverage of the lesions⁶⁰. Its explanation includes an increase in the expression of nicotinic acetylcholine receptors in the muscular membrane located under the injured sites, as well as in sites distant from the burn⁶¹. There are also other associated factors such as alterations in renal or hepatic elimination, the degree of binding to plasma proteins and the increase in catecholamine levels that, due to the increase in the activity of cyclic adenosine monophosphate (cAMP), decrease the action of the relaxant. On the other hand, it is worth mentioning that a substance that interferes with neuromuscular relaxants, called anticurare, has been detected in burned patient plasma⁶². In addition, it is known that burned patients have decreased plasma pseudocholinesterase (BChE) levels, which is decisive in the case of relaxants that are hydrolyzed by this enzyme.⁶³ Studies of neuromuscular relaxants in the PGQ are mentioned below.

- Vecuronium. Vega-Villa et al. (2014) studied plasma concentrations of vecuronium after an induction dose of 0.12 mg/kg in 20 adults with 21 to 81% BBSA, between day four and 57 post-burn. Their results showed an increase in CL and in the VDT with a rapid reduction in plasma concentrations, the $t_{1/2}$ was shortened.⁶⁴
- Rocuronium. Several authors have reviewed some pharmacodynamic parameters of relaxants. Han et al. (2004) compared neuromuscular block through acceleromyography with train of four stimuli (TOF), between a dose 3xED95 (0.9 mg/kg) and 4xED95 (1.2 mg/kg) of rocuronium for rapid sequence induction in severely burned patients (> 25% TBSA) approximately 50 days after the burn. The start time of action of the relaxant at 95% was higher in burned patients compared with unburned patients; likewise, the recovery time of relaxation in burned patients was lower. In addition, in burned patients, the onset time was shortened when the dose was increased, unlike in the control group⁶⁵. Han and Martyn (2008) in another work with rocuronium, included 90 patients aged between 18 and 59 years, with $40 \pm 2\%$ TBSA and 30 ± 2 days post-burn. They compared the onset time of neuromuscular relaxation in both groups, one was given a priming dose followed by a bolus dose (0.06 + 0.94 mg/kg) and the other group used bolus doses, either 1.0 or 1.5 mg/kg. Comparing the priming dose against the bolus dose of 1.0 mg/kg, they observed that with the first, the time of maximum inhibition was shortened. Between the dose of priming and the dose of 1.5 mg/kg there was no difference between the times of relaxation onset.⁶⁶
- Mivacurium. Its main metabolism is through rapid hydrolysis by BChE. Werba et al. (1996) studied its relaxing effect in nine patients with 40 to 60% BBSA on day 12 post-

burn; finding that the onset time of action was shorter and neuromuscular blockade was moderately prolonged, compared to unburned control group⁶⁷. In another study, Martyn et al. (2002) also analyzed the pharmacodynamics of mivacurium in 13 burned adolescent patients, determined the maximum effect, the time of onset, the duration of the clinical effect and the subsequent doses required to maintain the desired effect. The most significant result was that patients with burns of more than 30% of BBSA in the hypermetabolic phase required a greater dosage to obtain the same neuromuscular relaxation effect⁶⁸. In this study, patients who had more than three years of having suffered a burn were included in the control group, which differs from most of the studies compared with healthy patients. Han and Martyn (2011) carried out one more study in 30 patients, 23 to 62 years old, with $35 \pm 13\%$ SCQ, between day five and 91 post-burn. Their results showed that the time to onset of action was prolonged and that 50% neuromuscular recovery time in the TOF was longer compared with unburned patients; Plasma BChE levels were reduced in burned patients, and a statistically significant correlation was observed between BChE and recovery time of 50% neuromuscular block ($r = -0.6$, $p < 0.001$); that is, at lower concentration, longer recovery time.⁶⁹

- Cisatracurium is a powerful neuromuscular relaxant with a wide margin of cardiovascular and metabolic safety, however, no recent research has been done related to its pharmacodynamic behavior in the PGQ.¹

- Succinylcholine is a depolarizing neuromuscular relaxant, contraindicated from the fifth day post-burn and at least until the next two years because it could produce hyperkalemia with the risk of serious metabolic and cardiovascular consequences (MacLenan, 1998, cited in Kaiser, 2013).¹

In summary, the pharmacokinetic parameters that were found altered in the large patients burned in the hypermetabolic phase were plasma concentrations, distribution volumes, LC, $t_{1/2}$ and the free fraction of the drug. In terms of pharmacodynamic parameters, an increase in anesthetic requirements was generally observed. The pharmacodynamics of neuromuscular relaxants have been studied mainly, probably due to the feasibility of TOF as a monitoring for this purpose; the parameters that were found to be altered were the times of onset and recovery of neuromuscular relaxation. In general, resistance to muscle relaxants was found, with the exception of mivacurium, which in two studies⁶⁷⁻⁶⁸ showed shortening of the onset time, although the recovery time was prolonged, probably due to

Intravenous anesthetics in the patient with major burns.

Pharmacokinetic models. II.

the reduction in BChE activity.⁶⁷⁻⁶⁹

Certainly the studies referred to in this section have different methodological characteristics, so they are not comparable to each other. Most of them used as sample a small number of patients with less rigorous criteria regarding the classification of the severity of the burn, time of evolution of the burn and age of the patients, although it is known that these factors determine the physiopathological and pharmacological conditions of the PGQ.^{6,29,70} On the other hand, the control groups of the studies have different characteristics, the first works used historical controls of healthy patients, later the majority included healthy non-burned patients, a cross-over study⁵³ used some patients burned from the initial sample analyzed in a second time, and another study⁶⁸ included patients with more than three years post-burn for the control group; currently it is unknown when the PGQ exceeds its hypermetabolic state, however, it is known that even after three years the patients maintain some physiological conditions altered, so its usefulness as a control group is questionable. Furthermore, even though it is known that the PGQ presents pharmacokinetic variability according to the post-burn evolution time, follow-up studies were scarce.

Therefore, there is definitely no standardization in the methodological design of the studies reviewed, which is consistent with what was previously published by Blanchet et al. (2008) and by Steel et al. (2014) in articles reviewing the pharmacokinetics and pharmacodynamics of drugs administered to burn patients, with regard to the small number of patients employed and a poor homogenization of the population studied, which of course may imply an extremely important bias.^{2,6} Finally, several authors^{58-59,65,68,69} suggest that because there is no relationship between plasma concentrations and the expected anesthetic effect, resistance to intravenous anesthetics could be determined at the receptor level, specifically at the level of the intrinsic pharmacodynamics of the anesthetic receptor. In this sense, this could represent the next level of research.

CONCLUSION.

The wide variability in pharmacokinetics and pharmacodynamics of anesthetics in the PGQ arises as a consequence of the physiopathological alterations that occur in response and adaptation to severe burn, both in the shock phase and in the hypermetabolic phase; it is probable that there is a third phase that could be called the transition phase, examining this phase is important because in it various events that condition the persistence and other characteristics of the hypermetabolic phase could occur. Likewise, it is likely that other adaptations of metabolism, the immune system and other organ systems in the PGQ are still unknown or not fully understood, so that resistance to intravenous anesthetics could be determined at the level of receptors, hypotheses that would guide new investigations. In this review, the results are presented in a comprehensive manner in tables

and diagrams in order to provide a guide for decision making in anesthetic practice.

REFERENCES

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, Lopéz N, Braulio T. Anestesia y reanimación para el gran quemado pediátrico. Rev Esp Anestesiol Reanim. 2004;51:253-67.
13. Demling RH. The burn edema process: Current concepts. J Burn Care Rehabil. 2005;26:207-27.

Intravenous anesthetics in the patient with major burns.

Pharmacokinetic models. II.

- 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.
- 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.
- Latenser BA. Critical care of the burn patient: The first 48 hours. *J Crit Care Med.* 2009; 37(10):2819-26.
- Jeschke MG. The hepatic response to thermal injury: Is the liver important for postburn outcomes? *Mol med.* 2009;15(9-10):337-51.
- Jeschke MG, Micak RP, Finnerty CC, Herndon DN. Changes in liver function and size after a severe thermal injury. *Shock.* 2007;28:172-77.
- Pereira CT, Murphy KD, Herndon DN. Altering metabolism. *J Burn Care Rehabil.* 2005;26:194-99.
- 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.
- Jeschke MG, Barrow RE, Herndon DN. Extended hypermetabolic response of the liver in severely burned pediatric patients. *Arch Surg.* 2004;139(6):641-47.
- 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.
- Hendon DN, Tompkins RG. Support of the metabolic response to burn injury. *Lancet.* 2004;363(9424):1895-1902.
- 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.
- 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.
- Pérez S, Jaén M, Tudela P, Navarro L, Braulio T. Anestesia y reanimación del gran quemado pediátrico. *Rev Esp Anestesol Reanim.* 2004;51:253-67.
- Langley K, Sim K. Anesthesia for patients with burns injuries. *Curr Anaesth Crit Care.* 2002;13:70-5.
- Jeschke MG, Micak RP, Finnerty CC, Norbury WB, Gaulitz GG, Kulp GA, et al. Burn size determines the inflammatory and hypermetabolic response. *Crit Care.* 2007;11(4):R90.
- 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.
- 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.
- Tafur LA, Lema E. Anestesia total intravenosa: de la farmacéutica a la farmacocinética. *Rev Col Anest.* 2010;38(2):215-31.
- 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.
- 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
- Yamashita S, Kaneda K, Han TH. Population pharmacokinetics of a propofol bolus administered in patients with major burns. *Burns.* 2010;36:1215-21.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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

Intravenous anesthetics in the patient with major burns.

Pharmacokinetic models. II.

- 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 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.
 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.

Intravenous anesthetics in the patient with major burns.

Pharmacokinetic models. II.

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-yr-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>