

## Perspectivas en bloqueo de nervios periféricos: Anestésicos locales en liposomas, necesitamos mepivacaína, se debe medir la presión intravaina, nuevo lápiz percutáneo que localiza y punciona

Dra. Guadalupe Zaragoza-Lemus\*

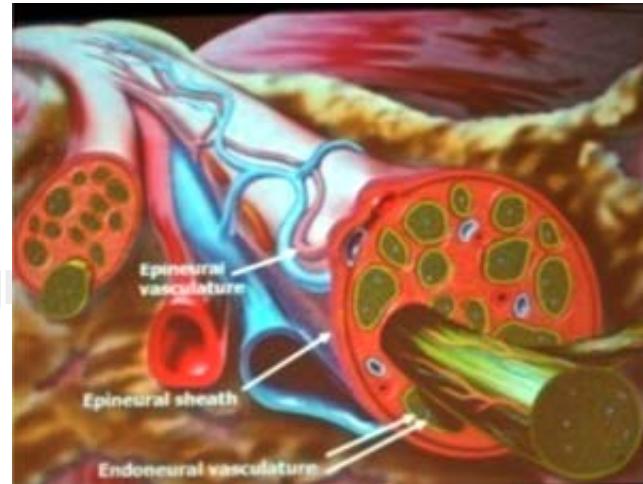
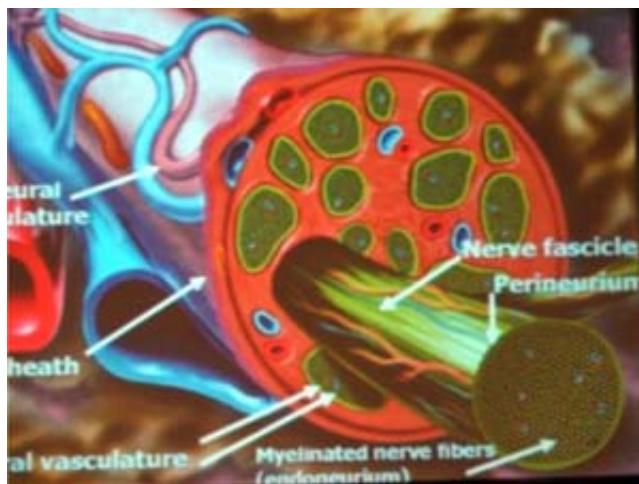
\* Anestesióloga-Algóloga, postgrado en Anestesia Regional.

### 1. MEDICIÓN DE LA PRESIÓN INTRAVAINA

La lesión nerviosa después de bloqueo de nervio periférico (BNP) es una complicación rara pero seria de la anestesia regional. La inyección no intencionada de anestésico local (AL) directamente dentro de un nervio (inyección intrafascicular) se ha reconocido como una causa posible de lesión nerviosa. El desarrollo de las técnicas de inyección y localización nerviosa difícilmente son confiables para prevenir la inyección intraneuronal. Dolor agudo lascinante, se ha sugerido como un posible signo de inminente inyección intraneuronal. Por estas razones se ha sugerido que los bloqueos no deben realizarse con el paciente intensamente sedado porque ellos no pueden percibir el dolor de la inyección hasta que ha ocurrido el daño. La inyección intraneuronal pue-

de estar asociada con alta presión inicial de la inyección. Ésta puede ser medida con un manómetro lineal colocado antes de la jeringa (PG 5,000; PSI Tronics Technologies Inc, Tulare CA).

La lesión puede ser severa a un fascículo con una difusión relativa a los fascículos adyacentes. Bajo condiciones normales un bolo de AL inyectado alcanza una presión de equilibrio con los tejidos adyacentes. En este punto, la difusión dentro de los tejidos ocurre por la dilución rápida del fluido intersticial del AL y la disminución menor de la concentración por difusión sistémica. Sin embargo, éste puede no ser el caso durante una inyección intrafascicular debido al trauma directo, isquemia por aumento de la presión y posible vasoconstricción. Sólo la inyección intrafascicular resulta en una lesión neurológica.





ca que puede ser documentada tan tempranamente como 30 min después de la inyección intraneurial. En contraste a la inyección perineural la inyección intrafascicular de AL puede provocar una lesión nerviosa por cambios en la permeabilidad de la barrera sanguíneo-nerviosa, edema asociado y aumento de la presión del fluido endoneurial. En resumen, en un modelo de perros, la inyección intraneurial relativamente lenta dentro del nervio ciático, la combinación de la colocación intraneurial de la aguja y las presiones de inyección elevadas resultaron en severa lesión neurológica. Si estos resultados son aplicables a la práctica clínica, podemos decir que evitando las presiones excesivas de inyección durante la administración del bloqueo nervioso puede reducirse el riesgo de lesión neurológica. El siguiente dispositivo puede determinar si el monitoreo de la presión de inyección y reducir el riesgo de complicaciones neurológicas asociadas a la administración de bloqueos de nervios periféricos.

## 2. ANESTÉSICOS LOCALES EN LIPOSOMAS

Los anestésicos locales bloquean temporalmente la transmisión neural y son usados extensamente para cirugía y obstetricia. Además, los AL son un importante componente del manejo del dolor agudo postoperatorio y en condiciones del dolor crónico. Desafortunadamente los AL de larga acción tienen una corta duración de acción relativa a la analgesia prolongada que se requiere para dolor agudo y crónico. Los adyuvantes, tales como vasoconstrictores y opioides, se han agregado a los AL en un intento de prolongar sus efectos pero con éxito limitado. Los sistemas de liberación continua con catéteres de infusión se han usado exitosamente, pero tienen limitaciones; por ejemplo, en el paciente anticoagulado y en profilaxis de trombosis venosa profunda. Recientemente hay interés en el uso de liposomas cargados con AL para dar analgesia/anestesia sostenida. Pruebas iniciales sugieren que los liposomas encapsulados de AL ofrecen un simple, económico y no tóxico sistema de

liberación prolongado del efecto del AL con una inyección única del fármaco.

**Química.** Los liposomas son esferas microscópicas que contienen un compartimento acuoso alrededor de una bicapa fosfolipídica. Los compartimentos acuosos pueden estar cargados con varias drogas, incluyendo AL. Debido a que los liposomas son biocompatibles, biodegradables y no inmunogénicos, son idealmente adecuados a su función como vehículos transportadores. Desarrollados 30 años atrás, los liposomas se usaron inicialmente como vehículos para la liberación sostenida de aumentar el objetivo de varios agentes terapéuticos. Los liposomas están construidos como pequeñas vesículas unilaminares y grandes vesículas unilaminares, vesículas multilaminares o vesículas multivesiculares. La alternancia bicapa acuosa y lipídica de los liposomas permite la incorporación de cualquier droga ya sea lipofílica o hidrosoluble dentro de su estructura ambifásica; el AL puede ser encapsulado dentro de la bicapa acuosa y/o lipídica. Naturalmente se encuentran materiales biocompatibles tales como fosfolípidos (origen de huevo o soya) y colesterol que típicamente son usados para construir una bicapa lipídica. Debido a que los liposomas son compuestos de materiales naturales, los liposomas semejan membranas naturales, lo que no les permite ser antigenéticos ni tóxicos.

**Preparación.** Primeramente un fosfolípido es disuelto en un solvente que subsecuentemente se evapora. Esto lleva a un lípido residual dentro del cual agentes activos lipofílicos se disuelven. Para la incorporación de la droga acuosa, la película lipídica es reconstituida y la droga acuosa tiende una trampa entre las capas concéntricas fosfolipídicas. Los liposomas toman una forma esférica a través de algunos ciclos de congelamiento y deshielo. Para que la fórmula de un liposoma pueda ser usado en humanos, el índice droga-fosfolípido es crucial. Un índice de droga-fosfolípido elevado permite que más droga sea liberada con menos liposoma, donde un índice bajo de droga-fosfolípido requiere la administración de una gran carga lipídica para alcanzar el efecto

de la droga deseado. La masa lipídica grande posteriormente podría hacer esta fórmula insustituible para su uso en área definida, tal como inyección dentro del tejido subcutáneo. Debido a que el objetivo mayor de la fórmula liposomal de los AL es prolongar el índice de analgesia más que el de anestesia, muchos de los trabajos iniciales usando liposomas se hicieron con bupivacaína. Sin embargo, efectos similares de liposomas encapsulados se han visto con otros AL, tales como lidocaína. Actualmente los liposomas son formulados para encapsular el 80% de la droga activa, la cual da un deseado y adecuado índice droga-fosfolípido. Con el método de carga pasiva, los liposomas están formados en una solución acuosa que alrededor contiene la droga a ser encapsulada. Con la bupivacaína liposomal el índice más alto de droga-fosfolípido que puede ser usado con carga pasiva es de aproximadamente 36%. Cargas aisladas sobre un gradiente de PH transmembrana para encapsular bupivacaína con un transportador liposomal preexistente. Usando un gradiente de PH, 64 a 82% de bupivacaína puede cargarse en una vesícula grande unilaminar. El uso de grandes vesículas multivesiculares y cargas aisladas disponibles a encapsulación de grandes cantidades de bupivacaína dentro de un volumen total relativamente pequeño. Los liposomas también han sido cargados con tetracaina para anestesia tópica y comparados con EMLA hay más bajos índices de dolor en el escala visual análoga.

**Farmacocinética.** Los liposomas prolongan el bloqueo neural o espinal mediante efecto opioide extendiendo y prolongando la liberación de AL u opioide. Los liposomas brindan un depósito del cual el AL puede ser liberado alrededor del tejido, con aclaramiento lento después de la inyección subcutánea o intradérmica. Además, las preparaciones liposomales encapsulan altas concentraciones de la droga y maximizan la liberación activa de la droga de una manera sostenida y controlada. Liposomas simples están desprovistos de actividad farmacológica inherente y son capaces de atravesar la barrera hematocerebral o sanguínea de la barra nerviosa. Recientes estudios usaron sistemas liposomales relativamente simples, tales como vesículas multilaminares, o pequeñas vesículas unilaminares. Vesículas multilaminares tienden a permanecer en el espacio epidural más tiempo que las pequeñas vesículas unilaminares. Dentro de estos liposomas recientes, los AL fueron parcialmente encapsulados en un cuadro acuoso o asociado hidrofílicamente como una base libre dentro del liposoma bilaminar. Debido a esta simple construcción, ningún mecanismo existe para controlar la tasa de liberación de la droga y por lo tanto la duración de acción. La ventaja de grandes vesículas unilaminares sobre las vesículas multilaminares es que contienen un volumen relativamente grande atrapado; entonces le permite que más cantidad de droga sea encapsulada. Grandes vesículas unilaminares con un gradiente de Ph puede

ser una carga eficiente con una masa alta de bupivacaína porque la droga es ambas ambifática y base débil. Además el gran tamaño de las vesículas unilaminares comparadas con las vesículas multilaminares permanecen en el sitio de inyección por períodos más largos. Las vesículas grandes unilaminares típicamente son de más de 300 nm donde pequeños liposomas son usualmente de 80 y 90 nm. Sin embargo, posteriormente pueden drenar dentro de la sangre vía el sistema linfático después de inyección subcutánea donde las vesículas de mayor tamaño (más de 120 nm) no se han detectado en alguna extensión apreciable en la sangre.

Más recientemente, los avances tecnológicos han resultado en un incremento en el índice de la droga – fosfolípido y han producido una gran vesícula multivesicular. Estas vesículas son mucho más grandes que las grandes vesículas unilaminares (tamaño medio de  $2,439 \pm 544$  nm) y tienen el doble del índice droga-fosfolípido. Los efectos farmacodinámicos del AL liposomal encapsulado están relacionados a la liberación de la droga activa del tamaño de la matriz liposomal.

Los niveles plasmáticos después de una inyección epidural de liposoma encapsulado de AL pueden mostrar un pico inicial breve a pesar del tamaño de la vesícula usada para encapsular la droga. Este pico inicial en la concentración de la droga se ha atribuido al contenido de la droga libre contenida dentro de la solución diluyente/liposoma y para la droga sobre la superficie del liposoma. El inicio de acción después de la inyección subcutánea de bupivacaína liposomal es similar a la de la bupivacaína acuosa. Sin embargo, después de la inyección subcutánea de liposoma con bupivacaína, hay un retraso en alcanzar niveles plasmáticos pico. Estos niveles son aprox. 20% más bajos que los observados con bupivacaína simple. Los niveles plasmáticos iniciales alcanzados de bupivacaína permanecen constantes por un corto período de tiempo antes que gradualmente alcance como droga residual y sea liberada del liposoma y se absorba dentro del plasma. En contraste, la inyección con bupivacaína simple resulta en un significativamente pico más alto que ocurre rápidamente y la absorción sistémica de la droga es completa dentro de los 60 minutos de inyección. Los liposomas son aclarados por el sistema linfático y los macrófagos. Los liposomas intravasculares son aclarados por diversos procesos incluyendo monocitos circulantes del sistema reticuloendotelial y lipoproteínas de alta densidad. El colesterol se agrega a los fosfolípidos durante la construcción del liposoma aumentando la estabilidad y contrarrestando los efectos de las lipoproteínas de alta densidad.

**Efectos clínicos.** Los AL encapsulados en los liposomas han demostrado que producen bloques nerviosos prolongados en animales debido a la liberación controlada del AL. El bloqueo sensorial se retarda 5 veces después de la inyec-

ción subcutánea de vesículas multivesiculares de bupivacaína en ratas  $-447 \pm 27$  min comparada con  $87 \pm 7$  min con bupivacaína simple.

De forma similar, la duración del AL de bupivacaína fue 3 veces más prolongada en los cerdos de Guinea a los que se les dio bupivacaína liposomal intradérmica, comparada con bupivacaína simple y cerca de 2 veces más prolongado cuando se inyectó en las raíces de la cola de ratón, comparando con bupivacaína + epinefrina. En conejos, el bloqueo motor fue cercano a 2 veces más prolongado después de inyección intracisternal de bupivacaína liposomal que la bupivacaína simple (126 vs 70 min). En la administración tópica hay sólo 4 reportes publicados de administración de liposomas en humanos para la anestesia/analgesia regional. En un ensayo no aleatorizado compararon la administración epidural postoperatoria de bupivacaína liposomal al .5% (14 pacientes) con bupivacaína acuosa con epinefrina al .5% (12 pacientes) para alivio del dolor después de varias cirugías mayores. El inicio del bloqueo y los registros de la escala visual análoga de dolor fueron similares entre las dos preparaciones de bupivacaína, pero la duración de la analgesia fue casi dos veces más prolongada en pacientes que recibieron bupivacaína liposomal, comparado con la bupivacaína simple y cerca de 4 veces menos en un subgrupo de pacientes bajo cirugía abdominal. La bupivacaína de vesículas multilaminares ha sido exitosamente utilizada para bloqueo de plexo braquial usando un abordaje supraclavicular para dolor crónico de brazo en un paciente. En otros pacientes con dolor relacionado a cáncer pulmonar, la bupivacaína liposomal fue administrada a través de una torácica epidural y proporcionó 11 h de completo alivio de dolor, comparada con sólo 4 h después de la administración de bupivacaína CE. En este paciente no se detectó bloqueo motor con inyección de bupivacaína liposomal, mientras que un bloqueo motor grado I en la escala de Bromage se observó con la inyección de bupi CE. Usando bupivacaína y grandes vesículas multivesiculares, la analgesia es prolongada de una forma dosis-dependiente. Por lo tanto, 6 voluntarios masculinos sanos recibieron inyecciones de bupivacaína simple al 0.5% o bupi-liposomal al 0.5, 1 y 2%. La duración media de analgesia después de cada una fue de 1 h, 19 h, 38 h y 48 h, respectivamente. La encapsulación liposomal de bupivacaína parece ofrecer alguna protección contra los efectos tóxicos cardiovasculares y del SNC cuando la droga es inyectada intravascularmente; por ejemplo, en un estudio usando conejos la dosis letal de una infusión continua de bupi simple al 0.25% fue de  $15.7 \pm 2.5$  mg/kg, comparada con  $22.43 \pm 2.63$  mg/kg de bupi en vesículas multilaminares. Algo de esta «protección» puede estar relacionada al hecho de que las vesículas multilaminares son incapaces de cruzar la barrera sanguínea-cerebral; sin embargo necesitan hacerse más trabajos en esta área.



### 3. MEPIVACAÍNA

¿Por qué la necesidad de nuevos anestésicos locales amidas? La respuesta está particularmente relacionada al uso histórico de la bupivacaína, particularmente en Norteamérica y Europa. En contraste con otros anestésicos locales amidas de acción corta, la bupivacaína, la levobupivacaína y la ropivacaína tienen un efecto motor moderado; ellos producen menos bloqueo motor con un importante grado de analgesia sensorial. Esta característica es particularmente cierta a bajas concentraciones usada para analgesia obstétrica y manejo del dolor agudo postoperatorio. La bupivacaína en contraste con la mepivacaína y la lidocaína presentan en un inicio simultáneo convulsiones y colapso circulatorio, sin antecedente de hipoxia y acidosis. Potencial de arritmias ventriculares tipo reentrada.

La mepi 1956 por Ekenstam, se describe químicamente como la mepivacaína que tiene como el resto de AL un anillo aromático y una molécula amida. Normalmente su concentración es al 2, al 1.5 y al 1%.

Peso molecular	246
PKa	7.6
Liposolubilidad	1
Coeficiente de particín	0.8
Unión a proteínas	75%
Tiempo de inicio	10-15 min
Duración	60-120 min
PH	4.5
Dosis máx	600 mg
Dosis máx kg	4.5 mg CE 7mg

Selander en 1977 fue el primero en reportar la inyección de 30 a 50 mL de mepivacaína para la conducción de un bloqueo axilar continuo en 137 pacientes bajo cirugía de mano. En México no existe este producto la compañía Braun apenas está consiguiendo la patente y registro de entrada al país. Pero es un excelente anestésico que hace falta conocerlo para necesitarlo. Entre sus múltiples estudios se encuentran las siguientes características.

Espinal	Dosis de 60-80 mg, inicio de 2-4 min, nivel T4
Epidural	En concentraciones al 1 y 2%, inicio en 15 min, duración de 90-120 min
Caudal	Concentración al 2%, dosis entre 400 y 600 mg, inicio entre 10 y 20 min, duración entre 90 y 240 min (inicio sensorial 4 seg)
Infiltración local	En concentraciones 1.5% + HCO3. Inicio de 15 a 20 min, duración anestésica 2-3 h, analgésica 3-5 h
Bloqueo de plexo braquial	Volumen de 30 a 40 mL, concentraciones al 1.5% CE 1:400,000 ofrece de 3-4 h de anestesia
Plexo lumbar	Concentraciones al 1.5%, inicio en 10-15 min, anestesia de 2.5 h a 3 h y analgesia de 2-5 h
Inyección única	Concentración al 1.5%, inicio a los 10-20 min, anestesia de 2-3 h. HCO3 + epinefrina
Infraclavicular	Duración corta 1.5-3 h e intermedia de 4-5 h en concentraciones de 1 y 1.5%.

#### 4. PUNCIÓN DE NERVIO SOBRE UN NUEVO LÁPIZ PERCUTÁNEO

El lápiz percutáneo permite identificar rápidamente múltiples o superficiales nervios. Por ejemplo, los 4 nervios del plexo braquial en la axila pueden ser localizados por estimulación y bloqueados. Múltiples técnicas de inyección suelen resultar en altas tasas de éxito con pequeños volúmenes de AL. Esto es especialmente cierto en áreas específicas del plexo nervioso periférico, por ejemplo el plexo braquial donde la alta compliance lleva a difusión incompleta del AL. La guía de la estimulación eléctrica percutánea es una tecnología prometedora para prelocalizaciones NO invasivas. Los reparos anatómicos convencionales son marcas y la propia exploración de la aguja. La localización percutánea permite la prelocalización de nervios por estimulación percutánea antes de la invasión de la aguja. Variables eléctricas que incluyen flujo de corriente o amplitud, duración del pulso e impedancia del tejido pueden ser manipulados para aumentar la sensibilidad y especificidad para una localización óptima.

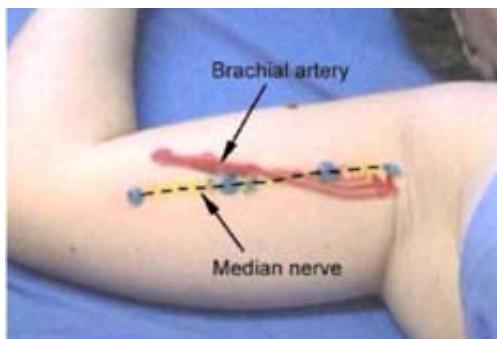
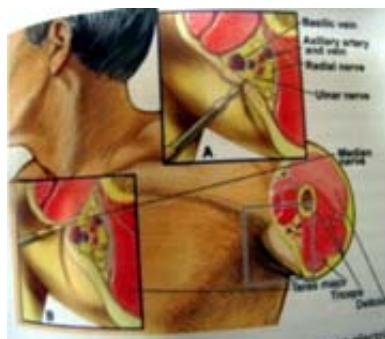
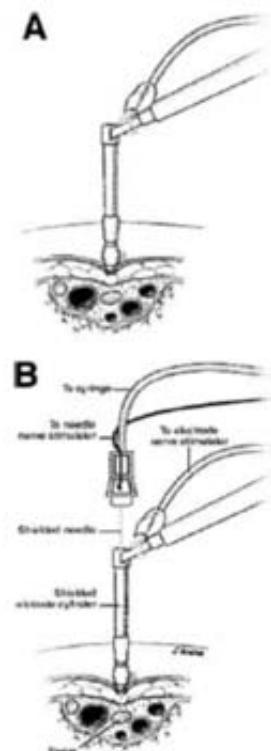


Table II. Block characteristics.

Patient No.	Nerve block	Minimal electrode current	Electrode motor response	Minimal needle current	Needle motor response	Needle depth
1	Interscalene block	2.3 mA	Deltoid, biceps	0.21 mA	Deltoid, biceps	0.4 cm
2	Interscalene block	2.8 mA	Deltoid, biceps, brachioradialis	0.70 mA	Deltoid, biceps	0.6 cm
3	Interscalene block	2.8 mA	Biceps, brachioradialis	0.25 mA	Biceps,* brachioradialis	0.6 cm
4	A. Midhumeral median nerve block	2.3 mA	Hand median distribution	0.21 mA	Hand median distribution	0.4 cm
5	A. Axillary block (median nerve-conventional)	1.3 mA	Hand ulnar distribution	0.31 mA	Hand ulnar distribution	0.4 cm
	B. Axillary block (median nerve transcoracobrachialis)	2.0 mA	Hand median distribution	0.29 mA	Hand median distribution	0.5 cm
	B. Axillary block (median nerve transcoracobrachialis)	3.0 mA	Hand median distribution	0.29 mA	Hand median distribution	1.0 cm <sup>†</sup>
6	Femoral nerve block	8.2 mA	Quadriceps, patellar motion	0.20 mA	Quadriceps, patellar motion	1.1 cm
7	A. Femoral nerve block	3.4 mA	Quadriceps, patellar motion	0.44 mA	Quadriceps, patellar motion	0.8 cm
	B. Popliteal fossa personal	4.7 mA	Foot dorsiflexion	0.50 mA	Foot dorsiflexion	2.0 cm

\* Patient noted simultaneous paresthesia to shoulder.

<sup>†</sup> Transmuscular approach.

## REFERENCIAS

### Presión intravaina

1. Claudio RE, Hadzic A, Shih H, et al. Injection pressures by anesthesiologists during simulated peripheral nerve block. *Reg Anesth Pain Med* 2004;29:201.
2. Selander D, Sjostrand J. Longitudinal spread of intraneurally injected local anesthetics. An experimental study of the initial neural distribution following intraneural injections. *Acta Anesth Scand* 1978;22:622-234.
3. Hadzic A, Dilberovic F, Shah S, et al. Combination of intraneural injection pressure leads to severe fascicular injury and neurologic deficits in dogs. *Reg Anesth Pain Med* 2004;29:417-423.
4. Sala-Blanch X, Pomes J, Matute P et al. Intraneural injection during anterior approach for sciatic nerve block. *Anesthesiology* 2004;101:1027-1030.

### Liposomas

1. Rose JS, Neal JM, Kopacz DJ. Extended-duration analgesia: Update on microspheres and liposomes. *Reg Anesth Pain Medicine* 2005;30:275-285.
2. Grant GJ, Barenholz Y, Bolotin EM, et al. A novel liposomal bupivacaine formulation to produce ultralong-acting analgesia. *Anesthesiology* 2004;101:133-137.
3. Mowatt JJ, Mok MJ, MacLeod BA, Madden TD. Liposomal bupivacaine. Extended duration nerve blockade using large unilamellar vesicles that exhibit a proton gradient. *Anesthesiology* 1996;85:635-643.
4. Mashimo T, Uchida I, Pak M, et al. Prolongation of canine epidural anesthesia by liposome encapsulation of lidocaine. *Anesth Analg* 1992;74:827-834.
5. Grant GJ, Vermeulen K, Zakowski MI, et al. Prolonged analgesia and decreased toxicity with liposomal morphine in a mouse model. *Anesth Analg* 1994;79:706-709.

6. Yu H, Shyh-Dar L, un P. Kinetic and dynamic studies of liposomal bupivacaine and bupivacaine solution after subcutaneous injection in rats. *J Pharm Pharmacol* 2002;54:1221-1227.
7. Boogaerts JG, Lafont ND, Declercq AG, et al. Epidural administration of liposome-associated bupivacaine for the management of postsurgical pain: A first study. *J Clin Anesth* 1994;6:315-320.

### Mepivacaína

1. Strichartz GR, Sánchez V, Arthur GR, et al. Fundamental properties of local anesthetics. II. Measured octanol: buffer partition coefficients and pKa values of clinically used drugs. *Anesth Analg* 1990;71:158-170.
2. Rosenberg PH, Veering BTh, Urmey WF. Maximum recommended doses of local anesthetics: A multifactorial concept. *Reg Anesth Pain Med* 2004;29:564-575.

### Lápiz percutáneo

1. Urmey W, Stanton J. Inability to consistently elicit a motor response following sensory paresthesia during interscalene block administration. *Anesthesiology* 2002;96:552-554.
2. Hadzic A, Vloka JD, Claudio RE, et al. Electrical nerve localization: Effects of cutaneous electrode placement and duration of the stimulus on motor response. *Anesthesiology* 2004;100:1526-1530.
3. Urmey W, Grossi P. Percutaneous electrode guidance (PEG): A noninvasive technique for pre-location of peripheral nerves to facilitate nerve block. *Reg Anesth Pain Med* 2002;27:261-267.
4. Urmey W, Grossi P. Percutaneous electrode guidance (PEG) and subcutaneous stimulating electrode guidance (SSEG): Modifications of the original technique. Letter to the Editor. *Reg Anesth Pain Med* 2003;28:253-255.