



Anestésicos liposomales

Dra. Ana Luisa González-Pérez,* Dra. Gpe. Zaragoza-Lemus**

* Anestesióloga.

** Anestesióloga. Algólogo.

Postgrado en Anestesia Regional.

El adecuado tratamiento del dolor postquirúrgico es uno de los tópicos más importantes actualmente en medicina perioperatoria, así como los efectos secundarios adversos mínimos de los analgésicos, éstos constituyen factores críticos en la mejoría y satisfacción del paciente, son conocidos los efectos analgésicos sistémicos de los opioides para el manejo de dolor, pero éstos pueden causar efectos secundarios adversos como náuseas, mareos, vómitos, retención urinaria, estreñimiento, prurito y bradipnea⁽¹⁾. Estos síntomas suelen conducir a un aumento significativo en el costo hospitalario total y longitud de analgésicos locales; sin embargo, se conocen los riesgos del uso excesivo de los anestésicos locales, incluyendo: condrotoxicidad, la citotoxicidad de células madre de los tendones y la citotoxicidad de disco intervertebral⁽²⁾. Por otra parte, los analgésicos locales tienen poco tiempo de la acción, por lo general dura menos de ocho horas en los adultos. Con el fin de prolongar la duración de la acción de éstos, se emplearon las técnicas de infusión continua⁽³⁾ y empezaron a utilizarse catéteres que se insertan en el sitio de destino y se conectan a bombas de infusión local, continuando así la analgesia, pero el uso de bombas de infusión también se asocia con algunas complicaciones, como migración, necrosis de los tejidos e infección, lo que requiere una vigilancia constante y meticulosa. En el uso de bloqueo nervioso por métodos neurolíticos puede inducir déficits no deseados y las nuevas formas de dolor debido a la destrucción localizada del tejido⁽⁴⁾. Con el fin de proporcionar analgesia de larga duración a través de la administración de una dosis única, se han formulado anestésicos locales con liposomas para crear bupivacaína y ropivacaína de liberación prolongada⁽⁵⁾. La mayoría de los anestésicos locales disponibles son de corta duración como lo mencionamos previamente, debido a su bajo peso molecular

y a su rápida absorción sistémica directamente de su sitio de administración, lleva a dos importantes limitaciones para el uso de anestésico local en el manejo del dolor en los pacientes, ya sea dolor agudo o crónico, y éstas consisten en: 1) corta duración del efecto analgésico después de la administración de dosis de única y 2) la dosis máxima que puede ser administrada de forma segura con el riesgo de toxicidad sistémica si se superan estos límites. Para contrarrestar estas limitaciones se han desarrollado formulaciones de depósito lento que permitan mantener el anestésico local en el sitio de inyección y liberar el fármaco lentamente con una concentración suficiente para suministrar analgesia. Los beneficios buscados son prolongar el efecto analgésico y reducir las concentraciones pico del fármaco a nivel plasmático, proporcionando al anestesiólogo un mayor margen de seguridad^(6,7).

MÉTODOS DE PREPARACIÓN

Muchos intentos se han hecho para aumentar la duración de la acción anestésica local. Una vía de investigación se ha centrado en la encapsulación de los anestésicos locales dentro de las moléculas de vehículo para aumentar su tiempo de residencia en el sitio de acción.

Algunas de las formulaciones de depósito que se han descrito incluyen liposomas, microesferas, matrices poliméricas y depósitos lípidos, cada uno tiene sus ventajas y desventajas. Aunque los liposomas es uno de los métodos más ampliamente usados y con mayor éxito. Se ha informado ampliamente su uso tanto en animales y seres humanos, la utilidad clínica de estas preparaciones ha sido limitada por su baja relación de fármaco a fosfolípido (D/PL), lo que requiere la administración de una carga de lípidos grande para conseguir el efecto

Este artículo puede ser consultado en versión completa en <http://www.medigraphic.com/rma>

analgésico deseado. Se presenta el desarrollo de una preparación de ropivacaína y bupivacaína liposómica (LMVVs) basado en grandes vesículas multivesiculares (LMVVs) con una relación molar D/PL alta de 1.8, cinco veces mayor que las fórmulas de preparaciones ya conocidas.

Preparación de liposomas: los liposomas son estructuras microscópicas que consisten en una bicapa-fosfo lípido que encapsula un núcleo acuoso. Ellos pueden ser unilamelar, multilamelar o multivesicular. Los liposomas unilamelares consisten en una única bicapa lipídica que rodea el núcleo acuoso, mientras que los liposomas multilamelares consisten en capas lipídicas concéntricas. Sin embargo, los liposomas multivesiculares (MVL) consisten en bicapas de lípidos no concéntricas. La naturaleza no concéntrica de MVL confiere patrones característicos de liberación de fármaco desde el núcleo acuoso que son diferentes de los liposomas unilamelares y multilamelares que conduce a una mayor estabilidad y mayor duración de la liberación del fármaco⁽⁸⁾. Para la preparación de estas fórmulas se carga de altas concentraciones del anestésico local (bupivacaína o ropivacaína) por medio de un gradiente transmembrana de sulfato de amonio alto intraliposomal/extraliposoma-medio-bajo en dicha fórmula. Por ejemplo, la bupivacaína liposomal VLMV se caracteriza por una gran fase acuosa múltiple de compartimentos intraliposómicos con una alta capacidad de carga para la bupivacaína. El producto se evalúa para la distribución del tamaño ($2,439 \pm 544$ nm) por medio de la correlación del fotón por espectroscopía, la concentración de bupivacaína en todas las preparaciones que incluyen el control se confirma por cromatografía de líquido de alto rendimiento. Se comprueba esterilidad con la ausencia de crecimiento después de dos semanas en medios de cultivo aeróbico y anaeróbico, y también se confirma la falta de pirogenicidad. La bupivacaína liposómica VLMV se diluye en la solución salina normal para producir formulaciones de 0.5%, 1.0%, 1.5%, y 2% de bupivacaína que se almacenaron a 4 °C⁽⁹⁾.

Los anestésicos locales con los que se han realizado estas fórmulas son la bupivacaína y la ropivacaína, cambiando

algunos aspectos de su fórmula como las conocíamos anteriormente, confiriéndole a cada una las características de los fármacos de lento depósito que se exponen a continuación.

Bupivacaína: la dosis máxima recomendada de bupivacaína para la administración periférica es 2.5 mg/kg. Mientras que la bupivacaína VLMV se puede administrar dos veces más de la dosis recomendada en un paciente promedio de 70 kg. En estudios realizados en modelo animal (roedores) se ha demostrado que la bupivacaína VLMV se asoció con una antinocicepción prolongada hasta de 72 horas, la reducción de concentraciones de bupivacaína en plasma y ocho veces un incremento en la dosis letal (DL50) (565 mg/kg en comparación con 71 mg/kg) en comparación con los casos control. Este mismo fármaco en seres humanos, por medio de la administración de 0.5%, 1%, y 2% de bupivacaína VLMV proporcionado 19, 38, y 48 horas de la analgesia al pinchazo, respectivamente, en comparación con una hora para el estándar de 0.5% de bupivacaína control.

La ropivacaína-HCl es un nuevo miembro de la clase de acción prolongada amida amino de los anestésicos locales que se utiliza como la sal de hidrocloruro del enantiómero S, mientras que la bupivacaína es una mezcla racémica. Ésta es menos soluble en lípidos que la bupivacaína, y posee menos toxicidad en CNS y cardíaca que la bupivacaína. Estudios previos también mostraron que el comienzo, la duración y el alcance del bloqueo sensorial de la ropivacaína fue similar a la bupivacaína. Sin embargo, el bloqueo motor de la ropivacaína fue menos intenso y tuvo una corta duración en comparación con la bupivacaína. Este fármaco es muy conveniente para el manejo del dolor postoperatorio, ya que la ropivacaína puede promover la seguridad de la acción prolongada del bloqueo sensorial para minimizar el potencial del SNC y la toxicidad cardíaca. Además, la ropivacaína tiene una influencia mínima en cuanto al bloqueo motor en los pacientes⁽¹⁰⁾.

CONCLUSIÓN

Los anestésicos locales son ampliamente utilizados para gestionar el dolor agudo y crónico, sin importar que sus etiologías sean neoplasias, anestésicas o para fines diagnósticos. Los anestésicos locales pueden tener estructuras químicas similares, pero diferentes propiedades farmacocinéticas, así como espectro de efectos farmacodinámicos. Esto influye en la selección de agentes para uso en diversas situaciones clínicas. Las innovaciones relativas a formulaciones de anestésicos locales conducen a una acción prolongada o enfoques novedosos de entrega. Décadas después de la introducción de anestésicos locales para analgesia/anestesia, nuevas propiedades aún se pueden descubrir. Las nuevas aplicaciones de esta clase de fármacos también pueden ser anticipados. El uso de la anestesia regional cada vez impacta de una mayor manera, por ejemplo, éstos pueden afectar las tasas de recu-

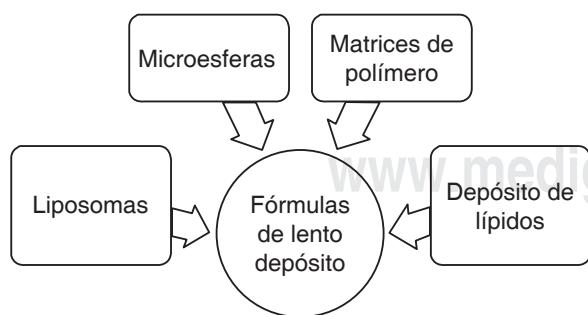


Figura 1. Mecanismos utilizados para transformar un fármaco en anestésico local de depósito lento.

rrencia de cáncer después de la resección quirúrgica de los tumores a través de la inmunomodulación. La conservación de los procesos inmunes del cuerpo por los anestésicos locales debe ser estudiada más ampliamente, así como los nuevos

sistemas de administración efectiva y como se debe modular adecuadamente la velocidad de liberación de estas drogas, extender su efecto anestésico y mejorar su localización, con el objetivo de reducir los problemas de toxicidad sistémica.

REFERENCIAS

1. Hanna MN, González-Fernández M, Barrett AD, Williams KA, Pronovost P. Does patient perception of pain control affect patient satisfaction across surgical units in a tertiary teaching hospital? *Am J Med Qual*. 2012;27:411-416.
2. Moon JH, Kuh SU, Park HS, et al. Triamcinolone decreases bupivacaine toxicity to intervertebral disc cell *in vitro*. *Spine J*. 2012;12:665-673.
3. Osada R, Zukawa M, Seki E, Kimura T. Continuous peripheral nerve block in forearm for severe hand trauma. *Hand Surg*. 2011;16:239-244.
4. Chelly JE, Ghisi D, Fanelli A. Continuous peripheral nerve blocks in acute pain management. *Br J Anaesth*. 2010;105:86-96.
5. Lambrechts M, O'Brien MJ, Savoie FH, You Z. Liposomal extended-release bupivacaine for postsurgical analgesia. *Patient Prefer Adherence*. 2013;7:885-890.
6. Davidson EM, Barenholz Y, Cohen R, Haroutiunian S, Kagan L, Ginosar Y. High-dose bupivacaine remotely loaded into multivesicular liposomes demonstrates slow drug release without systemic toxic plasma concentrations after subcutaneous administration in humans. *Anesth Analg*. 2010;110:1018-1023.
7. Tsuchiya H, Mizogami M. Interaction of local anesthetics with biomembranes consisting of phospholipids and cholesterol: mechanistic and clinical implications for anesthetic and cardiotoxic effects. *Anesthesiology Research and Practice*. 2013;2:1-18.
8. Lu L, Zhang W, Wu X, Wang X, Zhang M, Zhu Q, et al. A novel ropivacaine-loaded *in situ* forming implant prolongs the effect of local analgesia in rats. *Arch Med Sci*. 2013;9:614-621.
9. Chahar P, Cummings KC 3rd. Liposomal bupivacaine: a review of a new bupivacaine formulation. *J Pain Res*. 2012;5:257-264.
10. Matsota P, Batistaki C, Apostolaki S, Kostopanagiotou G. Patient-controlled epidural analgesia after caesarean section: levobupivacaine 0.15% versus ropivacaine 0.15% alone or combined with fentanyl 2 microg/mL: a comparative study. *Arch Med Sci*. 2011;7:685-693.