

Estudio de post-comercialización de la bupivacaína hiperbárica en pacientes intervenidos quirúrgicamente en el Instituto Pedro Kourí

Study of post commercialization of hyperbaric bupivacaine in patients undergoing surgery in the Institute Pedro Kouri

Ironel Barrios Piloto^a (0000-0002-3854-5474)
Danays García Blanco^a (0000-0002-8019-5957)
Leidy Fuentes de Malas^a, (0000-0001-9473-7676),
Rosario Gravier Hernández^a (0000-0003-3080-4918),
Sury Saday Tarragó Portelles^a(0000-0001-6211-559X)
Lazara de la Caridad Milián Díaz^b (0000-0001-5181-0087)
Heana Calderón Rodríguez^b, (0000-0003-2615-5433)
Carlos Luis Rabeiro Martínez^a, (0000-0001-7941-2849)
Lizette Gil del Valle^a (0000-0002-8455-5518).

^a Instituto "Pedro Kourí" (IPK). Autopista Novia del Mediodía km 6 ½, La Lisa, La Habana, Cuba

^b Laboratorios Liorad. BIOCUBAFARMA, La Habana, Cuba.

* lgil@ipk.sld.cu

Recibido: 12 de diciembre de 2021;

Aceptado: 23 de febrero de 2022;

RESUMEN

Los Anestésicos Locales (AL) de la familia monoamidas se han convertido en el grupo de mayor demanda durante la realización de procedimientos quirúrgicos debido a una menor incidencia de reacciones adversas en el metabolismo del ser humano. Dentro de este grupo se encuentra la bupivacaína. En Cuba, existe una nueva formulación de este fármaco con registro CECMED en el 2014, ahora con presentación hiperbárica, por lo que se realizó un estudio de post comercialización de tipo observacional descriptivo prospectivo, en las diferentes intervenciones quirúrgicas realizadas en el Instituto de Medicina Tropical Pedro Kourí (IPK) desde julio 2018 a febrero de 2019. La bupivacaína hiperbárica administrada por vía espinal subaracnoidea, fue utilizada como anestésico de elección en 21 de las intervenciones realizadas durante este período. El 71,4 % de los pacientes operados presentaron algún antecedente patológico, siendo los más frecuentes la hipertensión arterial, asma bronquial, diabetes mellitus y la infección por VIH. El 57,15% de los pacientes llevaban como tratamiento de base uno o dos medicamentos, el 9,5 % más de dos medicamentos y el 33 % no llevaban tratamiento alguno. La anestesia fue efectiva en 20 de las intervenciones realizadas y solo en un paciente no lo fue, resultado que pudiera estar relacionado con fallos en la técnica de administración (bajo volumen del fármaco y baja velocidad de administración del mismo), pero no con la calidad intrínseca del producto. Estos resultados demostraron que la bupivacaína hiperbárica de fabricación cubana, proporcionó una efectiva y segura analgesia quirúrgica en los pacientes estudiados.

Palabras claves: bupivacaína, anestésicos locales, farmacovigilancia.

ABSTRACT

Local Anesthetics (LA) of the monoamide family have become the group of greatest demand during surgical procedures due to a lower incidence of adverse reactions in the metabolism of human beings. Bupivacaine belongs to this group. In Cuba, there is a new formulation of this drug register in CECMED at 2014, now with hyperbaric presentation, for which a prospective descriptive post commercialization study was carried out in the different surgical interventions performed at the Pedro Kourí Institute of Tropical Medicine (IPK) since July 2018 to February 2019. Hyperbaric bupivacaine administered via the spinal subarachnoid route was used as the anesthetic of choice in 21 of the interventions performed during this period. 71.4% of the operated patients presented some pathological history, the most frequent being arterial hypertension, bronchial asthma, diabetes mellitus and HIV infection, respectively. The 57.15% of the patients used one or two medications as their basic treatment, 9.5% more than two medications and 33% had no treatment at all. Anesthesia was effective in 20 of the interventions performed and it was not in only one patient, a result that could be related to failures in the administration technique (low volume of the drug and low speed of drug administration), but not with the quality intrinsic to the product. These results demonstrated that Cuban-made hyperbaric bupivacaine provided effective and safe surgical analgesia in studied patients.

Keywords: bupivacaine, local anesthetics, pharmacovigilance.

INTRODUCCION

La evolución de la anestesia ha ocurrido al unísono del desarrollo de nuevos medicamentos, entre los que destacan los Anestésicos Locales (AL). Estos tienen su origen a finales del siglo XIX, cuando en 1860, Albert Niemann aisló fortuitamente el alcaloide principal, contenido en las hojas de una planta indígena local que los indios peruanos llamaban Khoka, que significa planta, la *Erythroxylon coca*. Ya desde siglos anteriores los nativos andinos masticaban estas hojas por su efecto estimulante, eufórico y para aliviar el dolor, al cubrir las heridas con maceraciones de las mismas. Casi simultáneo a los primeros informes sobre el uso de la cocaína, aparecieron informes sobre su adicción y toxicidad creciendo con rapidez un escepticismo sobre su uso en la comunidad médica, lo que obligó a la industria farmacéutica a buscar otros AL para reemplazarla. Posteriormente con la sofisticación de los procedimientos quirúrgicos se desarrollaron AL de acción prolongada, con mayor potencia, inicio rápido, baja incidencia de reacciones alérgicas y efectividad general para todo tipo de bloqueo anestésico regional, los cuales han llegado hasta nuestros días. (Yin, Spencer, Barash, Cahalan, & Cullen, 2018)

Los AL representan un grupo heterogéneo de fármacos capaces de bloquear de forma selectiva, reversible y temporal el inicio y conducción del impulso nervioso a nivel de los axones de las neuronas, provocando pérdida de la sensibilidad en una determinada área del cuerpo sin pérdida de conciencia. Estos inhiben transitoriamente la función sensitiva y/o motora de las fibras nerviosas en el lugar de su administración o en el área inervada por las estructuras nerviosas en cuya vecindad se aplica. (Timoneda, García, & Donado, 2005)

Estos se pueden dividir atendiendo a su estructura química, en dos familias: aminoésteres (cocaína, benzocaína, procaína, tetracaína y cloroprocaína) y amonoamidas (lidocaína, mepivacaína, prilocaína, bupivacaína ropivacaína, etidocaina, procainamida, levobupivacaína y articaína) cada uno con características y propiedades diferentes (Hurlé, 2014; Vincent, Bernard, & Léone, 2019) y atendiendo a la duración de su acción en breve, intermedia y prolongada. (Vincent et al., 2019)

La familia monoamidas de las se ha convertido en la más utilizada durante la realización de procedimientos quirúrgicos debido a una menor incidencia de reacciones adversas. Uno de los más representativos, dentro de este grupo es la bupivacaína, desarrollada en 1957 en Suecia por Ekenstam, Egner y Pettersson (Kumar & Rao, 2000), la cual posee además una duración de acción prolongada, lo que justifica su amplio uso (Onishi, Murakami, Hashimoto, & Kaneko, 2017; Qin et al., 2018). Su administración puede llevarse a cabo por vía tópica, infiltrativa e intratecal, y posee múltiples usos durante la anestesia y/o analgesia locoregional (bloqueo de nervios periféricos, bloqueo grandes troncos nerviosos, anestesia subaracnoidea, anestesia epidural, bloqueos diagnósticos y terapéuticos en el tratamiento del dolor agudo y crónico así como en analgesia epidural y caudal para al alivio del dolor del parto (Iskander & Gan, 2018) (8)

Esta es un compuesto relativamente seguro si se administra en las dosis adecuadas y localización anatómica correcta, sin embargo, pueden aparecer reacciones adversas a medicamentos (RAM) locales o sistémicos tras su administración. Estas reacciones pueden ser de tipo no alérgico (efectos tóxicos) y alérgicas. Las RAM locales más frecuentes son edema, inflamación y daño en nervios periféricos, mientras la toxicidad sistémica es secundaria a altas concentraciones plasmáticas que provocan importante vasodilatación (Collado et al., 2019) con manifestaciones fundamentalmente a nivel del sistema nervioso central (SNC) y sistema cardiovascular (SC). (Berde et al., 2016; El-Boghdadly & Chin, 2017; Mathew, 2018; Rodríguez, Melo, Melo, & Rodríguez, 2018; Sekimoto, Tobe, & Saito, 2017; Wadlund, 2017). Los efectos sobre el SNC varían en dependencia de la concentración plasmática alcanzada. (Rahimi, Elmi, Hassanian-Moghaddam, Zamani, & Soltaninejad, 2018) Concentraciones bajas provocan molestias leves en los sistemas sensitivos (mareos, acúfenos, entumecimiento perioral, confusión, alucinaciones visuales y auditivas), a medida que aumenta la concentración, predomina la excitación del SNC con fasciculaciones musculares y actividades convulsivas. Si esta llega a ser lo suficientemente alta o el aumento es rápido, puede aparecer depresión generalizada, coma, depresión respiratoria y paro cardíaco. (Boghdadly, Pawa, & Chin, 2018; Empowerment, 2018; Melman-Szteyn & Zaragoza-Lemus, 2018; Miranda, Coloma, Rueda, & Corvetto, 2020; Neal, Woodward, & Harrison, 2018)

Las reacciones cardiovasculares son menos frecuentes, pero pueden resultar mortales, estas pueden ser por acción directa sobre el corazón y vasos sanguíneos periféricos e indirectas sobre la circulación, por medio del bloqueo de la actividad eferente simpática o parasimpática. Las mismas pueden variar desde

hipertensión, taquicardia, disminución de la contractilidad y del gasto cardíaco, hipotensión, bradicardia sinusal, arritmias ventriculares hasta parada cardiocirculatoria. (Miranda et al., 2020; Yin et al., 2018)

Las reacciones de hipersensibilidad pueden ser de tipo I y tipo IV, e ir desde dermatitis por contacto, exantema maculopapular hasta urticaria, angioedema, broncoespasmo y depresión cardiovascular (CECMED, 2018; Schnyder & Pichler, 2019)

Dentro de los fallos terapéuticos reportados en la literatura con este anestésico se evidencian los ocasionados por una inadecuada colocación de la aguja durante su inyección, administración de volúmenes pequeños y concentraciones bajas del anestésico, efecto anestésico atenuado por su envejecimiento, deformidades posturales, quistes y bolsas creadas por infiltraciones anteriores con un secundario error de posicionamiento. (Praxedes & Oliva, 2010)

En Cuba desde hace varios años se comercializa la bupivacaína al 0,5 % y en el año 2013 se comenzó a producir la bupivacaína hiperbárica, ambas por la Empresa Laboratorios AICA, Unidad Empresarial de Base (UEB) "Laboratorios Liorad".

A finales del año 2013, se reciben notificaciones por parte del Ministerio de Salud Pública (MINSAP) donde se reportaba una posible disminución en la potencia de la bupivacaína en su forma inyectable. A partir de ese momento un grupo de especialistas del Departamento de Farmacovigilancia en conjunto con el MINSAP, comenzaron a analizar el tema. Este estudio concluyó que la potencia del fármaco no había sufrido afectación alguna y que la disminución de sus efectos estaba relacionada con diluciones en una solución de dextrosa no bien dosificada, realizadas por el mismo personal que utilizaba el fármaco, con el objetivo de lograr una presentación hiperbárica. Teniendo en cuenta este antecedente y tomando en consideración el auge que han alcanzado a nivel mundial los anestésicos en soluciones hiperbáricas era necesario desarrollar una nueva formulación al 0,5 % de bupivacaína y 8 % dextrosa (bupivacaína hiperbárica) en las proporciones adecuadas para facilitar su uso por parte del personal de salud.

Esta formulación, hasta el momento no se encuentra dentro del Formulario Nacional de Medicamentos (FNM) (Autores, 2014) pero los datos aportados en el Resumen de las Características del Producto (RCP) permitió la aprobación del registro sanitario por el Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos en el 2014 lo que permitió su comercialización a los centros hospitalarios.(CECMED, 2018)

Debido a que la bupivacaína hiperbárica constituye una nueva formulación en nuestro país, se propuso realizar un estudio de post-comercialización de este anestésico en los procedimientos quirúrgicos realizados en el IPK, con el objetivo de identificar fallas terapéuticas y posibles reacciones adversas que se pudieran presentar con el uso del fármaco.

MATERIALES Y MÉTODOS

La UEB Laboratorios Liorad, desde el año 2011 estableció una estrategia de trabajo para asumir los estudios de post-comercialización de los productos que fabrica y comercializa, por ello se realizó de conjunto un muestreo intencional. Durante el período de julio 2018 a febrero de 2019, en la Unidad Quirúrgica del IPK se realizaron un total de 123 intervenciones quirúrgicas, 21 de ellas, con Anestesia locoregional (espinal subaracnoidea) donde se utilizó la bupivacaína hiperbárica como anestésico de elección.

Se realizó un estudio de postcomercialización centrada en el medicamento, (observacional con carácter descriptivo prospectivo) durante este período, ya que el producto llevaba menos de cinco años de comercialización en el mercado nacional. Se buscaron fallas de efectividad y RAM durante la administración del mismo en los diferentes procedimientos realizados.

La dosis a administrar se seleccionó teniendo en cuenta los factores que se describen en el RCP. La información se obtuvo a partir de la Historia Clínica de Anestesia y la Planilla de Recogida de datos del estudio post autorización: fallas de efectividad y RAM. Las variables analizadas: sexo, edad, antecedentes patológicos personales, medicación concomitante, tipo de proceder quirúrgico, el motivo de prescripción médica, vía de administración de la bupivacaína hiperbárica, dosis, inicio y duración de la acción,

presencia o no de falla de efectividad y RAM fueron recogidas en ambos documentos. Para el reporte de RAM se utilizó el modelo 33-36-02 del MINSAP. LAS RAM fueron clasificadas según su intensidad, imputabilidad y frecuencia, de acuerdo a lo establecido en las Normas y Procedimientos de Farmacovigilancia en Cuba y la Regulación M 81-15 “Buenas Prácticas de Farmacovigilancia para la Industria Farmacéutica. Medicamentos de uso humano”. (CECMED, 2015) Todas las variables fueron procesadas según estadística descriptiva por la que se obtuvo la frecuencia y porcentaje de estas. Durante el estudio se procedió cumpliendo los requisitos establecidos por las buenas prácticas clínicas, regidos por los principios éticos contenidos en la Declaración de Helsinki y según las normas éticas internacionales para la investigación biomédica en seres humanos, para proteger los derechos, la seguridad y el bienestar de los pacientes incluidos. El colectivo de autores definió asumir el producto como seguro si el resultado del estudio se considera favorable al producto, si se demuestra la no ocurrencia de reacciones adversas graves con desenlace mortal, ni problemas de utilización del producto y si las reacciones adversas recopiladas están declaradas en el resumen de las características del producto (RCP).

Resultados y Discusión

Durante el período estudiado fueron intervenidos un total de 21 pacientes, de estos la mayor proporción fue del sexo masculino (66,6 %) en comparación con el femenino (33.3%), de ellos la edad más frecuente osciló entre 60 y 80 años (52%). Fig. 1

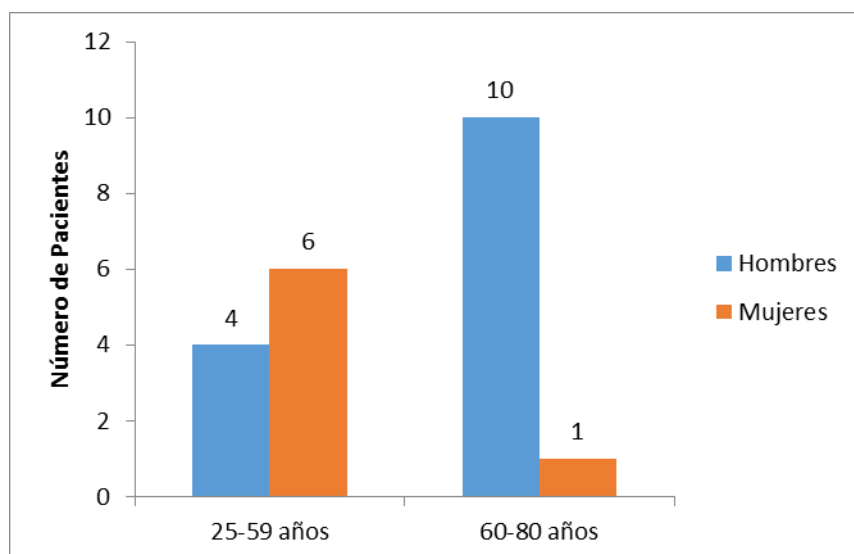


Fig. 1. Distribución de los pacientes del estudio por sexo e intervalo de edad
Fuente: Historia Clínica de Anestesia y la Planilla de Recogida de Datos

Del total de pacientes, el 71,43 % presentaba algún antecedente patológico, siendo la hipertensión arterial la entidad de mayor frecuencia (47,61%), seguida del VIH positivo (19,04%), asma bronquial (14,28%) diabetes mellitus y cardiopatía isquémica (9.52 %) y obesidad (4,76 %). De esta forma más de la mitad de los pacientes llevaban como tratamiento de base uno o dos medicamentos, el 9,5 % más de dos medicamentos y el 33 % no llevaba tratamiento alguno.

Los procedimientos quirúrgicos realizados se distribuyen en la Figura 2, los más utilizados fueron: diez Herniorrafías inguinales, seguida de cinco Histerectomías abdominales y tres Histerectomías vaginales.

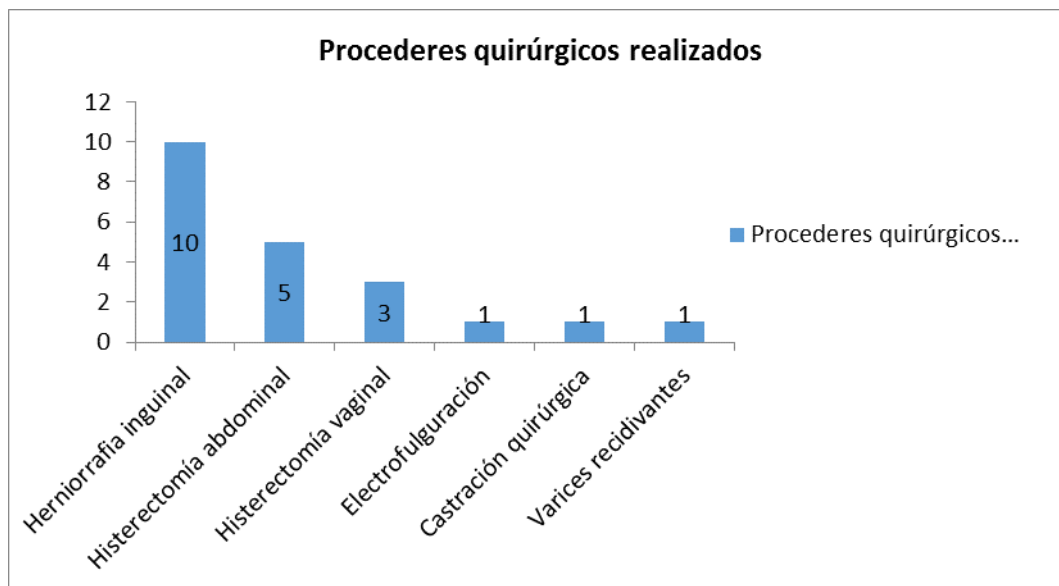


Fig. 2. *Procederes quirúrgicos realizados a los pacientes.*

Fuente: Historia Clínica de Anestesia y la Planilla de Recogida de Datos

Todos los procedimientos quirúrgicos fueron realizados con Anestesia locoregional (espinal subaracnoidea) con bupivacaína hiperbárica, en 20 de estos a una dosis entre 10-15 mg (2-3 mL), dosis similares a las utilizadas por otros autores (CECMED, 2018), solo en el caso de la Electrofulguración de condilomatosis perianal (un paciente) fue utilizada una dosis menor, 3 mg. En este caso se realizó una técnica subaracnoidea sectorizada, anestesia espinal subaracnoidea en silla de montar (saddle block) con el objetivo de lograr solamente bloqueo selectivo de las raicillas sacras. El bloqueo sensitivo de esta técnica es casi exclusivamente del periné (S2-S4), en una distribución similar a lo que queda en contacto al sentarse en una silla de montar (Altermatt, De La Cuadra, Kychenthal, Irrázaval, & Lacassie, 2021).

La anestesia fue efectiva en 20 de las operaciones realizadas (95.2%), y solo en el caso de un paciente al que le fue realizada una Castración quirúrgica no se logró igual resultado por lo que se necesitó la administración de Anestesia general endovenosa para poder concluir el proceder, lo cual pudiera estar relacionado con problemas en la técnica de administración del fármaco (bajo volumen de bupivacaína hiperbárica, 8 mg así como inyección lenta durante la administración del mismo, mayor a 45 segundos) no logrando el bloqueo sensitivo y motor requerido para este tipo de intervención. Lo anterior coincide con lo reportado por otros autores que observaron que con velocidades de inyección entre 15 y 30 segundos se alcanzaban a los 5 minutos, niveles de anestesia altos, entre T4 y T7, mientras que velocidades mayores o iguales a 40 segundos el nivel anestésico obtenido era bajo. (CECMED, 2015) La dosis a administrar varía en dependencia del procedimiento quirúrgico, riesgo anestésico y estado físico del paciente, vascularidad del tejido, número de segmentos neuronales a bloquear y grado de relajación muscular requerida. En la Anestesia espinal para Cirugía General se recomiendan dosis entre 10-15-20 mg de bupivacaína (2-3-4 mL) (CECMED, 2018), así como velocidades de administración del fármaco durante su inyección en el espacio subaracnoideo menores de 40 segundos. (Wilson, Wolf, & Bingham, 2018)

En cuanto a las RAM hay que destacar la no presencia de estas durante el estudio, solamente aparecieron eventos adversos en tres de los 21 pacientes estudiados, temblores en dos y náuseas, vómitos e hipotensión arterial en un paciente, respectivamente, todos durante el transoperatorio y con evolución favorable. Estos eventos están relacionados con la técnica de anestesia utilizada, los mismos son algunos de los efectos fisiológicos de la anestesia Subaracnoidea, la cual provoca bloqueo de los sistemas nerviosos simpático y somático (sensitivos y motores), junto con el de los reflejos compensadores y una actividad parasimpática sin oposición. (Butterworth, 1998)

La hipotensión arterial (descenso de 25 a 30 % de la presión sistólica basal o una presión sistólica de < de 90 mmHg, es el evento adverso más frecuente de la anestesia neuroaxial, esta es secundaria a la instauración brusca de un bloqueo simpático, que ocasiona vasodilatación venosa y arterial. La venodilatación puede aumentar la capacitancia venosa y ocasionar un descenso del retorno venoso y del

gasto cardíaco. (Shafiei, McAllister, & Lopez, 2021) Las náuseas y los vómitos pueden estar asociados con el bloqueo neuroaxial de T6 a L1, el cual interrumpe la inervación simpática esplácnica y por una actividad parasimpática (vagal) sin oposición, dando como resultado un intestino contraído, esfínteres relajados y aumento del peristaltismo intestinal. (Lacassie, De La Cuadra F, Kychenthal, Irrázaval, & Altermatt, 2021). Los temblores son un mecanismo de compensación pues durante la anestesia espinal hay una disminución de la temperatura corporal central, por redistribución del calor del cuerpo entre compartimentos internos y periféricos afectados por la vasodilatación cutánea, secundarios al bloqueo simpático (Lacassie et al., 2021) y pueden ser agravados por las bajas temperaturas del salón así como la administración de soluciones endovenosas frías. (Plancarte & Mille, 2004)

No se observaron signos de toxicidad local ni sistémica por el uso del fármaco. Los resultados del presente trabajo fueron obtenidos en una población diversa en cuanto a sexo, edad, enfermedades y tratamientos concomitantes y con el empleo de la bupivacaína en diferentes procedimientos quirúrgicos lo que constituye una muestra de población abierta o general característico de la práctica clínica distinto a lo que ocurre en los ensayos clínicos en que la muestra de la población de estudio son grupos controlados. Por lo anterior podemos aseverar que la muestra de estudio resulta válida para el estudio de farmacovigilancia de post comercialización. Los hallazgos que se presentan son similares a otros reportados en el dictamen de evaluación de informes periódicos de seguridad emitidos por CECMED para el trámite de renovación del Registro Sanitario del producto del 2019. En este la hipotensión se identifica como una de las RAM que predominaron, pero con baja frecuencia (CECMED, 2015)

La revisión de la literatura nacional referente al uso de la bupivacaína en el país permitió conocer que no aparecen publicaciones de sospechas de "reacciones adversas graves" y/o inesperados y los "no graves-no referenciados" ni tampoco se encontró evidencia de alertas de seguridad por reacciones adversas mortales de este fármaco de producción nacional fabricada y comercializada por la UEB Laboratorios Liorad. El no encontrar publicaciones con reportes de posibles RAM, no asegura que no existan. Por lo anterior se debe seguir consultando literatura especializada con cierta frecuencia, y emplear además otras palabras en la estrategia de búsqueda. En el periodo que se analiza no hay retirada de este producto por fallas de calidad, ni por la aparición de posibles reacciones adversas. En función de los resultados del estudio, que forman parte del informe de seguimiento presentado a la unidad regulatoria nacional CECMED, la revisión de la literatura y otros datos aportados por centros hospitalarios cubanos se determinó la renovación del registro sanitario hasta el 2024 manteniendo los estudios de post comercialización en las unidades que lo empleen en la práctica clínica. Estos estudios no solo evalúan la seguridad y efectividad de los fármacos sino también proyectan una serie de actividades que en su conjunto tienen como objetivo demostrar que se mantienen los estándares alcanzados. (Furones, 2009)

CONCLUSIONES

Durante la administración de bupivacaína hiperbárica de fabricación cubana por vía subaracnoidea se identificó solo un fallo de efectividad y tres eventos adversos, ninguno relacionado directamente con el fármaco, sino con la técnica de administración del mismo. La bupivacaína hiperbárica proporcionó una efectiva y segura analgesia quirúrgica en los pacientes estudiados.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Altermatt, CF, De La Cuadra, JCF, Kychenthal, LC, Irrarázaval, MMJ, & Lacassie, QH (2021). Anestesia espinal parte IV. Técnica de la anestesia espinal y sus variaciones. *Revista Chilena de Anestesia*, 50(3), 533-540. doi: <https://doi.org/10.25237>
- Autores, Colectivo de. (2014). Formulario Nacional de Medicamentos. Retrieved Oct 2020, 2020, from <http://fnmedicamentos.sld.cu/index.php?P=AdvancedSearch&Q=Y&FK=bupivaca%EDna&RP=5&SR=0&ST=Quick>
- Berde, CB, Strichartz, GR, Eriksson, LI, Fleisher, LA, Wiener-Kronish, JP, & Young, WL. (2016). Anestésicos locales. In Elsevier (Ed.), *Anestesia* (8 ed., pp. 1028-1053).
- Boghdadly, K, Pawa, A, & Chin, KJ. (2018). Local anesthetic systemic toxicity: current perspectives. *Local and Regional Anesthesia*, 11, 35-44.
- Butterworth, J (1998). Physiology of spinal anesthesia: What are the implications for management?. *Reg Anesth Pain Med* 23(4), 370-373.
- CECMED. (2015). Regulación M81/15 “Buenas Prácticas de Farmacovigilancia para la industria farmacéutica. Medicamentos de uso humano”. Retrieved Mayo-2021, from <http://www.cecmec.sld.cu/Docs/Pubs/AmbReg>
- CECMED. (2018). Resumen de las características del producto. Bupivacaína Hiperbárica. Retrieved jul 2019, 2019, from www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=2ahUKEwiW18uJk7PoAhVPc98KHf9RAfsQFjAAegQIARAB&url=https%3A%2F%2Fwww.cecmec.cu%2Fsites%2Fdefault%2Ffiles%2Fadjuntos%2Frcp%2FM16230N01%2520Bupivacaina%2520hiperb%25C3%25A1rica.pdf&usq=AOvVaw1_00ArqalxVotSPM7DukEv
- Collado, CR, Cruz-Pantoja, RA, Hernández, RJ, León, OCl, Velasco, MAA, Velázquez, SG, & Chávez, OSG. (2019). Alergia a anestésicos locales: serie de casos y revisión literatura. *Revista Mexicana de Anestesiología*, 42(4), 296-301.
- El-Boghdadly, K, & Chin, KJ. (2017). Local Anesthetic Systemic Toxicity: Continuing Professional Development. *Obstetric Anesthesia Digest*, 37(1), 12-13.
- Empowerment, MBA Surgical. (2018). Efectos secundarios de la anestesia: riesgos y complicaciones. Retrieved 20 de agosto de 2021, from <https://www.mba.eu/blog/efectos-secundarios-anestesia/>
- Furones, JA. (2009). Reacciones adversas. Farmacovigilancia e interacciones medicamentosas. In E. C. Médicas (Ed.), *Farmacología en el proceso de atención de enfermería* (pp. 52-88). La Habana.
- Hurlé, MA. (2014). Anestésicos locales. In J. Flórez (Ed.), *Farmacología Humana* (6 ed., pp. 355-363). España: Elsevier.
- Iskander, A, & Gan, TJ. (2018). Novel analgesics in ambulatory surgical patients. *Curr Opin Anaesthesiol*, 31(6), 685-692.
- Kumar, R, & Rao, S. (2000). Local anaesthetic for minor oral surgical procedures. *Indian J Dent Res*, 11(4), 163-166.
- Lacassie, H J, De La Cuadra F, JC, Kychenthal, CL, Irrarázaval, MJM, & Altermatt, FC. (2021). Anestesia espinal parte V. Efectos fisiológicos. *Revista Chilena de Anestesia*, 50(4), 620-624. doi: doi.org/10.25237/revchilanestv50-04-16
- Mathew, N. (2018). Profound Prolonged Bradycardia and Hypotension after Interscalene Brachial Plexus Block with Bupivacaine. *Journal of Emergency Medicine*, 54(3), 4.
- Melman-Szteyn, E, & Zaragoza-Lemus, G. (2018). Anestesia regional en pediatría 2018. *Revista Mexicana de Anestesiología*, 41(3), 213-227.
- Miranda, P, Coloma, R, Rueda, F, & Corvetto, M. (2020). Actualización en el manejo de intoxicación sistémica por anestésicos locales. *Revista Chilena de Anestesia* 49(1), 103-113
- Neal, JM, Woodward, CM, & Harrison, TK. (2018). The American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine Checklist for Managing Local Anesthetic Systemic Toxicity. *Regional Anesthesia and Pain Medicine*, 43(2), 150-153.
- Onishi, E, Murakami, M, Hashimoto, K, & Kaneko, M. (2017). Optimal intrathecal hyperbaric bupivacaine dose with opioids for cesarean delivery: a prospective double-blinded randomized trial. *International journal of Obstetric anesthesia*, 31, 68-73.

- Plancarte, SR, & Mille, LE. (2004). Anestesia raquídea El Manual Moderno (2 ed., Vol. 37, pp. 775-779).
- Praxedes, H., & Oliva, AL. (2010). Falhas na anestesia subaracnóidea. *Revista Brasileira de Anestesiologia*, 60, 90-97.
- Qin, W, Liu, B, Deng, A, Liu, Y, Zhang, X, & Zhang, L. (2018). Super analgesia of intrathecal morphine may be related to ABCB1 (MDR1) gene polymorphism. *Journal of Pain Research*, 11, 1355-1357.
- Rahimi, M, Elmi, M, Hassanian-Moghaddam, H, Zamani, N, & Soltaninejad, K. (2018). Acute lidocaine toxicity: A case series. *Emerg (Tehran)* 6, 38.
- Rodríguez, JJ, Melo, PAC, Melo, DLC, & Rodriguez, DA. (2018). Manifestaciones Inusuales y Tratamiento de la Toxicidad Sistémica por Lidocaina: Reporte de Caso. *ARCHIVOS DE MEDICINA*, 14(4), 8. doi: doi: 10.3823/1406
- Schnyder, B, & Pichler, WJ (2019). Mechanisms of drug-induced allergy. *Mayo Clin Proc* 84, 268-272.
- Sekimoto, K, Tobe, M, & Saito, S. (2017). Local anesthetic toxicity: acute and chronic management. *Acute Medicine & Surgery*, 4(2), 152-160.
- Shafiei, F. T., McAllister, R. K., & Lopez, J. (2021). Bupivacaine StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.
- Timoneda, FL, García, MC, & Donado, M. (2005). Cirugía bucal. Patología y Técnica. In Masson (Ed.), *Anestésicos locales* (3 ed., pp. 109-119). Barcelona.
- Vincent, A., Bernard, L., & Léone, M. (2019). Farmacología de los anestésicos locales. *EMC - Anestesia-Reanimación*, 45(1), 1-19.
- Wadlund, DL. (2017). Local Anesthetic Systemic Toxicity. *AORN Journal*, 106(5), 367-377.
- Wilson, SH., Wolf, BJ., & Bingham, K. (2018). Labor analgesia onset with dural puncture epidural versus traditional epidural using a 26-gauge whitacre needle and 0.125% bupivacaine bolus: a randomized clinical trial. *Anesth Analg*, 126(2), 545-551. doi: 10.1213/ane.0000000000002129
- Yin, L, Spencer, SL, Barash, PG, Cahalan, MK, & Cullen, BF. (2018). Anestésicos locales. In W. Kluwer (Ed.), *Anestesia Clínica* (8 ed.). Filadelfia.

Este artículo no presenta conflicto de intereses.

ROLES DE AUTORIA

- Ironel Barrios Piloto:** Conceptualización, investigación, recursos, redacción del borrador original
- Leidy Fuentes de Malas:** Conceptualización, investigación, recursos, redacción del borrador original.
- Danays García Blanco:** Curación de datos, investigación, redacción del borrador original.
- Sury Saday Tarragó Portelles:** Metodología, investigación, revisión y edición.
- Rosario Gravier Hernández:** Metodología, curación de datos, investigación, revisión y edición.
- Lazara de la Caridad Milián Díaz:** Conceptualización, análisis formal, redacción del borrador original.
- Ileana Calderón Rodríguez:** Conceptualización, análisis formal, redacción del borrador original.
- Carlos Luis Rabeiro Martínez:** Análisis formal, software, redacción del borrador original.
- Lizette Gil del Valle:** Conceptualización, Recursos, supervisión, revisión y edición.