

Artículo de Revisión

## INTOXICACIÓN POR ANESTÉSICOS LOCALES Y UTILIDAD DE LOS LÍPIDOS AL 20%

ANA MARÍA ESPINOZA U.<sup>1</sup>

**Key words:** Lipid emulsion, local anesthetic toxicity, lipid rescue, cardiotoxicity.

### INTRODUCCIÓN

Durante las últimas décadas se ha descrito un aumento de la práctica de la anestesia regional (neuroaxial/periférica) y desafortunadamente de la mano de todas las ventajas que poseen estas técnicas, siempre existe el riesgo de complicaciones. Una complicación que nos acecha permanentemente es la intoxicación sistémica por anestésicos locales (ISAL), que si bien es de baja incidencia, nos preocupa porque puede asociarse a morbilidad, a mortalidad y además porque constituye una de las causas de paro cardiorrespiratorio de origen anestésico más frecuentes. Al presentarse en forma súbita e inesperada, habitualmente se genera un estado de crisis, situación que en estos tiempos debería tener teóricamente un enfrentamiento conocido y protocolizado.

Hasta el momento la prevención ha sido y sigue siendo la principal herramienta de enfrentamiento, sin embargo, lo que ha constituido un verdadero aporte en el manejo de una ISAL es la incorporación del uso de soluciones lipídicas al 20% (SL). A pesar que no se dispone de una sólida evidencia científica en humanos que respalde su uso, el hecho de que la ISAL sea una complicación grave y eventualmente fatal, unido a la evidencia en animales y el reporte de numerosos casos de rescate exitoso en situaciones en que las medidas de reanimación habituales fueron insuficientes, sitúa a los lípidos endovenosos como un verdadero "antídoto", comparable con el dantrolene en el manejo de una hipertermia maligna<sup>1,2</sup>.

Por lo anterior, actualmente se recomienda disponer de un litro de SL de rápido acceso en todos

los lugares donde se utilicen grandes masas de anestésicos locales (AL) y estar familiarizados con su administración<sup>3</sup>. El objetivo de este artículo es revisar la información disponible relacionada con la utilidad, administración y potenciales complicaciones derivadas del uso de SL y también realizar una actualización de algunos conceptos importantes en la prevención de una ISAL.

### Incidencia

La ISAL no es una complicación nueva. Fue descrita en 1928, pero se tomó real conciencia de ella el año 1979, posterior a numerosos reportes de pacientes que murieron debido a la incorporación de AL más potentes, donde la mayoría de los casos ocurrieron en el ámbito de la anestesia obstétrica<sup>4,5</sup>. Durante estos treinta años, las distintas recomendaciones para prevenir esta complicación han mantenido la incidencia de ISAL relativamente baja y se tradujeron, sobretudo en la década de los '80, en una caída importante de la incidencia asociada a anestesia obstétrica. La incidencia descrita para ISAL asociada a anestesia peridural obstétrica antes de los '80 variaba entre 100 a 320 casos por 10.000 anestесias peridurales, disminuyendo a 1,3 casos por 10.000 en la década del noventa<sup>6</sup>.

Sin embargo, junto con el aumento de la práctica de la anestesia regional periférica hay un discreto aumento de la incidencia de ISAL en este rubro, lo que se podría explicar en parte, por el mayor entusiasmo en la práctica e incorporación de nuevos bloqueos regionales. Borgeat<sup>7</sup>, reportó una incidencia de 20 casos en 10.000 bloqueos de plexo bra-

<sup>1</sup> Profesor Asistente. Depto. de Anestesiología y Reanimación Hospital Clínico Universidad de Chile.

quial por abordaje interescalénico y Auroy<sup>8</sup> reportó 7,5 casos por 10.000 bloqueos periféricos.

Existe además una cifra de ISAL desconocida para nosotros, que surge de otras especialidades (cirugía plástica, dermatología, etc.), la mayoría asociada a la práctica privada y que no se reporta principalmente por razones médico-legales<sup>2</sup>.

### Fisiopatología de la ISAL

Al ser los anestésicos locales (AL) drogas bipolares, poseen una alta afinidad por medios acuosos y lipídicos, lo que les permite atravesar membranas plasmáticas y celulares con gran facilidad. Esta característica les permite interactuar con una gran cantidad de canales voltaje y ligando dependientes, presentes en membranas, citosol de células y organelos, interfiriendo especialmente con los sistemas de traducción de señales y de metabolismo energético<sup>9</sup>. Dado lo anterior, no debería sorprendernos que eventualmente se produzca un abrupto aumento de la concentración plasmática, con el consecuente impacto sobre la función de órganos tales como cerebro y corazón, posterior a la inyección de una gran masa de AL en algún lugar del cuerpo.

A nivel cerebral se produce una rápida desincronización cortical y subcortical producto principalmente de la supresión de vías inhibitorias mediadas por receptores ácido gama aminobutírico (GABA) y también de la activación de vías excitatorias mediadas por receptores N-metil-D-aspartato (NMDA). Esta desinhibición del SNC genera el típico cuadro de compromiso neurológico que va desde el "sabor metálico" a las convulsiones. Si la concentración del AL aumenta más aún, las vías excitatorias también se inhiben y se produce una etapa de depresión que puede llegar al coma y paro respiratorio<sup>10</sup>.

La toxicidad cardíaca se traduce en la aparición de arritmias y depresión miocárdica. Las arritmias pueden ser bradiarritmias expresadas en distintos grados de bloqueos de conducción aurículo ventriculares y en taquiarritmias generadas por focos de reentrada como taquicardia y fibrilación ventricular.

El compromiso cardíaco no sólo se produce por bloqueo de canales de Na, sino que también por el bloqueo de los canales de K y Ca. Actualmente, sabemos que se produce un bloqueo no homogéneo de los canales de Na a nivel miocárdico, condición que favorece la aparición de arritmias de reentrada al producir diversos grados de bloqueo de la conducción, lo que además se ve facilitado por el bloqueo de los canales de K<sup>10</sup>. A lo anterior, hay que

sumarle las características del potencial de acción de la fibra miocárdica, que es más prolongado que el potencial de acción de la fibra nerviosa. Durante el sístole hay mayor afinidad de los AL por los canales de Na, ya que éstos se encuentran en estado abierto o inactivado y es menor en diástole, momento en que se produce la disociación de la molécula de AL del canal. Al poseer la fibra miocárdica un período de depolarización más prolongado se favorece la afinidad por el canal, perpetuando su presencia en el miocardio y sus efectos clínicos. La bupivacaína posee *per se* una disociación más lenta del canal comparada con otros AL, produciéndose un bloqueo del canal más persistente<sup>10</sup>. También está descrito un efecto tóxico indirecto, ya que al exponer tejido nervioso cerebral a grandes concentraciones de AL se favorece la aparición de hipotensión y arritmias<sup>10</sup>.

La depresión miocárdica se produce por el bloqueo de los canales de Na y K, pero especialmente por los de Ca, lo que ocasiona una disminución de la liberación de Ca intracelular por parte del retículo sarcoplásmico, produciéndose un efecto inotrópico negativo. Además, los AL poseen un efecto deletéreo sobre la generación de energía ya que inhiben los receptores beta adrenérgicos y la actividad de la adenilciclase, produciendo disminución de la generación de AMP cíclico. También se ha demostrado que, particularmente la bupivacaína, suprime la síntesis de ATP en mitocondrias aisladas<sup>10,11,12</sup>.

### Determinantes de una ISAL

La ISAL se produce por el aumento abrupto de la concentración plasmática de un AL, producto de una absorción masiva desde el sitio de inyección o por inyección intravascular inadvertida. La primera, generalmente se asocia a inyección de grandes masas de AL y la segunda, a dosis más pequeñas. Dentro de los determinantes más importantes de una ISAL están la liposolubilidad del AL y el grado de absorción del AL, que a su vez depende de la masa total inyectada, del sitio de absorción y de factores del paciente.

### Liposolubilidad

Los AL más liposolubles son considerados más potentes y más tóxicos. Generalmente, se trata de AL con pesos moleculares más altos, con una gran habilidad para atravesar membranas y para unirse e interactuar con receptores y canales iónicos. Actualmente, la bupivacaína es considerado el AL

más liposoluble, más potente y más cardiotoxico<sup>10</sup>. Sin embargo, la quiralidad (característica química determinada por la presencia de un carbono quiral o asimétrico que modifica la disposición de las moléculas en diferentes isómeros ópticos al estar unido a cuatro átomos diferentes), permite disponer de AL muy parecidos a la bupivacaína, pero menos tóxicos.

La quiralidad permite generar moléculas de AL con “imagen en espejo”, es decir, moléculas con enlaces químicos idénticos pero con distribución espacial distinta, lo que admite sintetizar AL con similares propiedades fisicoquímicas, pero que se comportan clínicamente como drogas menos tóxicas. Los enantiómeros (un par de isómeros) poseen actividad óptica, es decir, son capaces de desviar un haz de luz polarizada hacia la izquierda (levógiros o estereoisómeros L) o hacia la derecha (dextrógiros o estereoisómeros D). Estos últimos son considerados más tóxicos y se sintetizan sólo con fines de investigación, en cambio los levógiros son considerados menos tóxicos. A este grupo pertenecen la levobupivacaína y la ropivacaína, anestésicos locales que clínicamente han demostrado tener un mayor margen de seguridad, es decir, se necesita mayor masa de estereoisómeros L comparado con bupivacaína a dosis equipotentes, para producir efectos tóxicos (aparición de signos de compromiso de SNC, convulsiones, arritmias, caída del gastocardiaco, etc.) y además se asocian a mayor éxito de reanimación y menor mortalidad<sup>10,13</sup>.

### **Dosis máximas**

En relación con las dosis máximas recomendadas históricamente y que nos han servido de guía durante años, carecen de base científica sólida que las avale. Fueron establecidas en base a recomendaciones de empresas farmacéuticas, extrapolación de pequeños estudios en animales y en humanos y del reporte de casos clínicos. Lo que debemos hacer es incorporar un concepto multifactorial que no responde sólo a una dosis fija y transversal a todos los pacientes y bloqueos, sino que una dosis que contemple las características del paciente, el sitio de inyección y la droga utilizada<sup>14,15</sup>. Los últimos reportes en que se ha medido concentración plasmática de AL han demostrado que la ISAL se puede presentar con cifras bastante por debajo de lo clásicamente establecido<sup>16,17</sup>. Por otro lado, si bien el uso de vasoconstrictores (epinefrina  $5 \mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$ ), es de utilidad para disminuir la absorción sistémica, este efecto varía según el sitio de inyección y el AL utilizado; por ejemplo, cuando se usa para

disminuir la absorción de lidocaína, se logra una disminución de un 50% en infiltraciones subcutáneas, pero sólo un 20-30% en bloqueo de plexo braquial<sup>14</sup>.

Lamentablemente la evidencia actual no nos entrega “recetas de cocina”, sólo nos plantea cuestionamientos sobre conceptos establecidos, por lo tanto, probablemente lo que deberíamos hacer en nuestra práctica diaria es mantener en mente las recomendaciones de dosis máximas que conocemos (Tabla 1)<sup>14</sup>, pero teniendo claridad que es una referencia que considera sólo algunas variables y no garantiza resultados.

### **Lugar de inyección**

La concentración plasmática varía según el grado de absorción que existe en el lugar de inyección y éste depende de la mayor o menor vascularización presente (densidad capilar) y del tejido adiposo circundante presente en cada región anatómica. Por ejemplo, la absorción desde el espacio peridural, caudal o intercostal es mayor que la obtenida desde la región inguinal o desde el tejido subcutáneo. También hay que considerar que ciertos bloqueos poseen mayor riesgo de ISAL, no por aumento de la vascularización del tejido circundante propiamente tal, sino por mayor riesgo de inyección intravascular inadvertida, como es el caso de los bloqueos realizados en el cuello (plexo braquial, plexo cervical y ganglio estrellado). En estos casos los pacientes pueden evolucionar con signos de intoxicación en forma casi instantánea y con bajas dosis, ya que las inyecciones vasculares inadvertidas en el cuello son generalmente arteriales, exponiendo directamente al cerebro a una gran masa de droga<sup>6,18</sup>. En esta situación en particular no sólo es importante la cercanía con el cerebro sino también la ausencia del efecto “primer paso” pulmonar que amortigua el aumento de la concentración plasmática de los AL entre un 20% y 40% aproximadamente<sup>19</sup>. Actualmente, existen algunas recomendaciones de dosis fijas según el lugar de inyección como se muestra en la Tabla 1.

### **Características del paciente**

Las características individuales de los pacientes también son un factor importante, ya que la farmacocinética de una droga no sólo varía en función del peso, talla y género, sino que también se ve afectada por la edad, la presencia de patologías asociadas y ciertas condiciones especiales. Muchos de los ca-

Tabla 1

|                 | Dosis por Kg de peso | Dosis por Kg AL + epinefrina | Dosis máximas recomendadas |
|-----------------|----------------------|------------------------------|----------------------------|
| Bupivacaína     | 2 mg                 | 2,5 mg                       | 150 - 200 mg               |
| Levobupivacaína | 2 mg                 | 2,5 mg                       | 150 mg                     |
| Lidocaína       | 3 - 4 mg             | 6 mg                         | 200 - 300 mg               |

Los de ISAL reportados son pacientes añosos con patología renal o cardíaca, en quienes se administró la misma masa de droga que se administraría en un paciente joven sano, sin hacer una discriminación considerando la edad y la patología asociada<sup>20</sup>.

Los pacientes que evolucionan con estados hiperdinámicos como el que ocurre en el último trimestre del embarazo, uremia, tirotoxicosis, etc, tienen mayor riesgo de presentar aumento abrupto de la concentración plasmática de un AL ya que hay un aumento de la absorción desde el sitio de inyección, por lo que habría que disminuir las dosis en 10-20%. Durante el embarazo además hay que considerar los factores hormonales, que hacen más sensible a este grupo de pacientes a la acción y toxicidad de los AL<sup>14</sup>.

La edad es un factor importante a considerar ya que las edades extremas presentan algunas condiciones especiales. En los recién nacidos existe una disminución importante (50%) de la alfa 1 glicoproteína, proteína a la que se une principalmente los AL en el plasma, lo que sumado a la inmadurez de los órganos encargados del metabolismo y excreción, hacen que este grupo de pacientes tengan incluso en dosis bajas, un mayor riesgo de ISAL. En prematuros y recién nacidos se recomienda disminuir las dosis en un 15% de la dosis calculada por peso. En los ancianos, se producen cambios degenerativos que llevan a una alteración de la morfología y deterioro de la función axonal. Esto, junto con una disminución del tejido adiposo circundante, genera una respuesta mayor al efecto de los AL. Además de la disminución de flujos regionales, disminuye el clearance de los AL, factor importante en dosis repetidas o en infusiones continuas. Se recomienda disminuir las dosis entre 10 - 20% sobre los 70 años<sup>14,15</sup>.

La insuficiencia renal y hepática generan entrecimiento del metabolismo y retraso de la eliminación de los AL, lo que produce acumulación en dosis repetidas o en infusiones continuas, por lo que se recomienda disminuir las dosis en 10 - 50%, sobretodo en deterioros importantes. Los pacientes que cursan con insuficiencia cardíaca presentan disminución de la perfusión de órganos como riñón

o hígado, comprometiendo también la depuración de las drogas. La autorregulación de la circulación cerebral asegura que en condiciones de bajo débito, se mantenga un flujo preferente hacia ese órgano, exponiéndolo a mayores concentraciones de droga y favoreciendo la toxicidad. Se recomienda realizar un ajuste de las dosis en casos de deterioro importante o en casos de descompensación<sup>14,15</sup>.

### Prevención

La prevención sigue siendo la herramienta más importante en el enfrentamiento de una ISAL. Durante estas tres últimas décadas se han incorporado distintas recomendaciones destinadas a disminuir el riesgo de intoxicación considerando cambios en la técnica de inyección, disminución de dosis, uso de coadyuvantes, de AL menos tóxicos y de nuevos instrumentos que facilitan la práctica de la anestesia. Actualmente, el uso del ultrasonido permite visualizar directamente las estructuras vasculares, disminuir masa de droga y además, brinda signos indirectos de inyección intravascular. La realización de bloqueos bajo visión ecográfica permite ver en tiempo real la distribución de la solución inyectada, que será visible como una imagen hipoecogénica (negra), que al estar ausente durante la inyección, debe hacer sospechar en una inyección intravascular.

A continuación se resumen las recomendaciones más ampliamente aceptadas<sup>6,9</sup>:

#### 1.- Preparación:

- a) Realizar bloqueos regionales en lugares en que se disponga de todo lo necesario para efectuar reanimación cardiopulmonar.
- b) Realizar bloqueos con un conocimiento adecuado de la técnica (abordaje y anatomía).
- c) Elegir drogas menos tóxicas, inyectando la menor masa necesaria y considerar ajuste de dosis (edades extremas, patología asociadas y embarazo).

#### 2.- Pretratamiento:

Sedación con benzodiazepinas (eleva umbral a

la convulsión). Su uso es discutido ya que los pacientes podrían tener mayor dificultad en informar compromiso de conciencia, pero se recomienda su administración previa al procedimiento. No existe recomendación para sedar con opioides ya que no aumentan el umbral convulsivo y además pueden retardar la respuesta frente a la dosis de prueba con epinefrina.

### 3.- Dosis test de epinefrina para detectar inyección intravascular inadvertida:

Teóricamente, la administración de 15  $\mu\text{g}$  EV de epinefrina a una dilución de 5-15  $\mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$ , debería producir en el paciente un aumento de la frecuencia cardíaca de más de 10 latidos por minuto y/o, aumento de la presión arterial sistólica de más de 15 mmHg a los 40 segundos. Este test se ve afectado por embarazo, edad avanzada, dolor, ansiedad, drogas como betabloqueadores, opiodes, benzodiazepinas, clonidina y anestesia general. Existe controversia en relación a su uso en obstetricia, pediatría y en pacientes cardiopatas, sin embargo, se recomienda practicarlo por lo simple y fácil de realizar, sobretodo en bloqueos que requieran una gran masa de AL.

### 4.- Inyección lenta y aspiración frecuente:

Una maniobra fácil de realizar y que permite identificar precozmente signos de intoxicación y la presencia de la aguja dentro de un vaso. Se sugiere inyectar 5 ml cada 10 segundos. Algunos autores sugieren incluso esperar 30 - 40 segundos cada 5 ml sobre todo en bloqueos más craneales.

### 5.- Vigilancia:

Los pacientes deben ser permanentemente vigilados durante la inyección y también posterior al procedimiento anestésico. El inicio de los síntomas puede retardarse hasta 20 - 30 minutos en ISAL, producto de bloqueos periféricos (femoral, ciático) o anestesia tumescente (cirugía plástica).

## Manejo de la ISAL

Cuando estamos enfrentados a una ISAL con compromiso neurológico, debemos actuar rápidamente asegurando la oxigenación, permeabilidad de la vía aérea y tratamiento de las convulsiones si es que se presentan (tiopental, propofol o benzodiazepinas), evitando daño del paciente y previniendo la aparición de hipoxia, hipercarbia, hiperkalemia y acidosis. Cuando se produce colapso cardiovascular se deben instaurar maniobras avanzadas de

reanimación cardiopulmonar (ACLS) según normas vigentes<sup>20</sup>, recordando que la droga de primera línea en el manejo de arritmias es la amiodarona y que los bloqueadores de los canales de calcio están contraindicados<sup>10</sup>. La utilidad de la epinefrina en este escenario ha sido cuestionada por el riesgo de favorecer la aparición de arritmias, por lo que se ha sugerido el uso de drogas con menos acción sobre el tejido éxcito-conductor como norepinefrina o vasopresina<sup>10</sup>. Aunque la vasopresina actualmente tiene una indicación basada en la evidencia científica y aparece en todas guías vigentes de reanimación cardiopulmonar, no se ha demostrado superioridad sobre epinefrina<sup>9,10</sup>.

La reanimación del colapso cardiovascular secundario a ISAL por bupivacaína se ha caracterizado por la refractariedad a las medidas farmacológicas habituales, llegándose a plantear incluso como alternativa la asistencia externa con circulación extracorpórea. En este contexto, desde el año 2006, hemos recibido con sorpresa la recomendación de disponer de un litro de SL al 20% en todo lugar donde se realice anestesia regional, ya que después de una década de estudio, se ha demostrado su utilidad en animales y en humanos<sup>21</sup>.

## Soluciones lipídicas al 20%

Al hablar de lípidos o emulsiones lipídicas al 20%, estamos refiriéndonos básicamente a un 20% de aceite de soya purificado (triglicéridos y ácidos grasos libres), 1,2% de lecitina de yema de huevo, 2,25% de glicerina, agua y electrolitos. Su principal indicación hasta el momento había sido como componente de la terapia nutricional parenteral; en el ámbito de la anestesia se utiliza habitualmente como vehículo del propofol. Actualmente, las SL son consideradas un verdadero antídoto para revertir el efecto tóxico de los AL, ya que la acción descrita es rápida y evidente, lográndose recuperar el ritmo sinusal en pocos minutos. Hasta el momento no existe reporte de casos fallidos o reacciones adversas importantes secundarias a su administración en el manejo de una ISAL. Al ser una complicación poco frecuente, impredecible y potencialmente fatal, disponer de trabajos controlados es técnica y éticamente difícil, por lo que la recomendación para su uso se basa principalmente en estudios en animales y en el reporte de casos en seres humanos.

Actualmente, se dispone en el comercio de varias presentaciones que teóricamente, al disponer de una formulación parecida tendrían el mismo efecto, sin embargo, la mayoría de los casos repor-

tados han involucrado a Liposyn III®, Medialipid® e Intralipid®. Un trabajo de laboratorio demostró una mayor solubilidad y afinidad de los AL por Intralipid® comparada con Medialipid®<sup>22</sup>.

### **Evidencia en animales**

Wienberg y cols, en 1998<sup>23</sup>, reportaron que la sobrevida de ratas pretratadas con SL y sometidas a ISAL con bupivacaína, era mayor que el grupo control, y que se necesitaba mayor masa de droga para inducir colapso cardiovascular.

En otro estudio realizado en perros bajo anestesia general, se indujo colapso cardiovascular con bupivacaína, realizando reanimación con medidas estándares durante 10 minutos. Un grupo recibió SL y el otro un placebo, siendo la mortalidad de 0% en el primer grupo y de 100% en el segundo. En el grupo que recibió SL, los perros recuperaron ritmo sinusal en un promedio de 5 minutos de iniciada la infusión<sup>24</sup>. Otro trabajo del mismo autor realizado en ratas, demostró que la recuperación hemodinámica posterior a paro cardíaco por ISAL fue más rápida en aquéllas que recibieron SL y que al medir la salida de bupivacaína racémica radiomarcada desde el miocardio, ésta se aceleraba en el grupo que recibía SL, recuperándose más rápidamente los índices de cronotropismo e inotropismo<sup>25</sup>.

El protocolo que actualmente recomienda la Asociación de Anestesiólogos de Gran Bretaña e Irlanda fue evaluado en conejos. En los dos grupos estudiados se indujo asistolia tras la administración de bupivacaína y posteriormente se realizó masaje cardíaco externo y ventilación mecánica. El grupo que recibió SL obtuvo una mayor y más rápida recuperación de la circulación espontánea y menor mortalidad<sup>26</sup>.

En resumen, se puede decir que en distintos animales de experimentación se ha demostrado que en los individuos pretratados con SL se necesita mayor dosis de bupivacaína para que evolucionen con cardiotoxicidad y que frente a eventos cardiotóxicos inducidos, los individuos tratados con SL evolucionan con mejor perfil hemodinámico y menor mortalidad.

### **Evidencia en seres humanos**

El año 2006, se reportaron los dos primeros casos en que se utiliza clínicamente SL, lográndose revertir el colapso cardiovascular por ISAL. Rosenblat y cols<sup>27</sup>, utilizaron por primera vez SL en un paciente que posteriormente a un bloqueo de plexo

interescalénico (bupivacaína 0,5% 20ml, asociado a mepivacaína 1,5% 20 ml) evolucionó hacia un colapso cardiovascular que no respondió a medidas habituales de reanimación. La respuesta fue sorprendente, ya que a los pocos minutos el paciente recuperó el ritmo sinusal y a pesar de tener el antecedente de cardiopatía coronaria, su recuperación fue satisfactoria. Un tiempo después, también se reportó el uso de SL para revertir la intoxicación sistémica en un paciente de 84 años que recibió 40 ml de ropivacaína 1%<sup>28</sup>.

A partir de entonces, se han reportado muchos más casos en los cuales el uso de SL siempre ha tenido éxito<sup>16,29-33</sup>. Los casos involucran distintos tipos de bloqueos periféricos y muchos pacientes añosos portadores de diversas patologías. Su efecto se ha demostrado no sólo sobre bupivacaína sino que también sobre levobupivacaína, lidocaína, ropivacaína, prilocaína y mepivacaína<sup>3</sup>. Se ha reportado éxito en la reversión de paro en asistolia, fibrilación ventricular y otras arritmias, como taquicardia ventricular, bigeminismo y taquicardia supraventricular atribuibles a ISAL<sup>3</sup>. También se ha utilizado para revertir agitación o pérdida de conciencia en pacientes que han evolucionado sólo con compromiso de SNC<sup>16,30</sup>.

### **¿Cuándo y cómo administrarlos?**

En un principio se recomendó “considerar” el uso SL en el manejo de ISAL cuando todas las medidas de reanimación hubiesen sido infructuosas<sup>34</sup>. Después del reporte de los numerosos casos en que su uso ha resultado ser exitoso, esa primera recomendación parece tímida y reñida con la ética, por lo que actualmente se recomienda administrar SL tan rápidamente como se disponga, frente a la sospecha de una ISAL<sup>3,4</sup>.

Los distintos protocolos de administración de SL disponibles coinciden ampliamente y se resumen a continuación<sup>35,36,37</sup>:

- 1.- Disponer de 1 litro de solución lipídica al 20% en todos los lugares donde se realicen bloqueos regionales. Las SL están disponibles en todo el país y poseen indicación rutinaria en el contexto de la terapia nutricional parenteral.
- 2.- Cuando se sospeche una intoxicación sistémica por anestésicos locales:
  - a) Solicite ayuda.
  - b) Inicie maniobras de reanimación cardiopulmonar avanzada.
  - c) Administración recomendada de soluciones lipídicas al 20%:

- bolo inicial de  $1,5 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1}$  en un minuto.
  - infusión de mantención:  $0,25 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$
- d) Si el cuadro no cede, repetir bolo cada 3 ó 5 minutos y subir la infusión de mantención a  $0,5 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ . Si se recupera el ritmo sinusal, bajarla nuevamente a  $0,25 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ . Se recomienda no exceder un total de  $5 - 8 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$  durante el período de reanimación.

3.- Se sugiere mantener los matraces de SL en un lugar de acceso rápido, por ejemplo en el carro de paro ya que además debe existir chequeo de caducidad.

Es necesario insistir en el concepto de que las SL deben ser administradas en el contexto de una reanimación cardiopulmonar avanzada que mantenga presiones de perfusión y oxigenación adecuadas. En cerdos en que se indujo paro cardíaco con bupivacaína e hipoxia, se reportó mejor supervivencia en el grupo que se reanimó con drogas vasoactivas comparado con el grupo que recibió sólo SL<sup>38</sup>. Se plantea que la hipoxia probablemente sea un escenario que limite el rendimiento de las emulsiones lipídicas<sup>39</sup> ya que como se ha reportado últimamente la disminución del pH disminuiría la afinidad de los lípidos por los AL<sup>22</sup>.

También es recomendable mantener monitoreado a los pacientes posteriormente a un cuadro de ISAL y poder disponer de más SL, ya que existe el reporte de un paciente de 33 años que después de una de exitosa reanimación con SL, evolucionó con recurrencia del cuadro de ISAL tras 40 min de suspendida la infusión<sup>33</sup>.

### **Mecanismo de acción**

No está absolutamente dilucidado cuál es el mecanismo de acción por el cual las SL revertieren el efecto de los AL, pero se plantean algunas teorías. Una de las más aceptadas sostiene que los lípidos generan una fase plasmática lipídica o “*lipid sink*” que extrae o remueve la bupivacaína desde el miocardio y desde el plasma, formando una verdadera emulsión<sup>3,21,25</sup>.

También está la teoría energética, que postula que los lípidos aportarían directamente energía al cardiomiocito. Lo anterior se basa en el conocimiento previo del efecto que tiene la bupivacaína y otros AL sobre el metabolismo energético miocárdico, inhibiendo el transporte de ácidos grasos al interior de la mitocondria para su oxidación en el tejido cardíaco, los que son sustratos de elección en dicho tejido. Se plantea que las SL revertirían la inhibición de la enzima carnitina translocasa, en-

cargada de transportar ácidos grasos hacia la mitocondria, donde serán oxidados<sup>10-12,40</sup>.

### **Efectos secundarios**

Hasta el momento no existe reporte de complicaciones importantes o reacciones adversas en el contexto del manejo de una complicación aguda como es la reversión de la ISAL. Existe un caso en el que se reportó aumento de la amilasa plasmática, por lo que se plantea que habría que estar atentos al posible riesgo de pancreatitis que podría gatillarse secundariamente a la hiperlipidemia aguda que ocurre tras la administración de grandes volúmenes de SL<sup>33,39</sup>. Las demás complicaciones se han descrito en pacientes que requieren apoyo nutricional por largo tiempo, generalmente en el ámbito de pacientes críticos: disminución de la respuesta inmunitaria e inflamatoria, aumento de eventos trombóticos, embolia grasa, hipertensión pulmonar, tromboflebitis, aumento de la presión intracraneana, etc<sup>41</sup>.

Debe considerarse que las SL son susceptibles de inducir reacciones anafilácticas en pacientes que son alérgicos a la soya o al huevo, por lo que hay que tener presente este antecedente antes de su administración.

### **Otras indicaciones**

Existe evidencia en animales y en humanos que el uso de SL revertiría el efecto deletéreo en casos de intoxicación de otras drogas lipofílicas, como antidepresivos, antimicóticos y antiarrítmicos (verapamil, sertralina, quetiapina, bupropion, lamotrigina, clomipramina)<sup>42</sup>. Existe reporte de dos casos de intento de suicidio con antidepresivos que fueron “rescatados” con SL, posteriormente al manejo infructuoso con otras medidas. En un caso hubo reversión de la fibrilación ventricular y colapso cardiovascular y en el otro caso, reversión de coma profundo<sup>3,42</sup>.

En Internet existe una página destinada a recopilar y publicar toda la información disponible, relacionada con la investigación y uso clínico de SL en el tratamiento de la toxicidad sistémica por AL y otras drogas, a la que se puede acceder en <http://www.lipidrescue.org><sup>36</sup>.

### COMENTARIO FINAL

La intoxicación por AL es una complicación poco frecuente aunque grave, que se asocia a mor-

talidad y se caracteriza por ser un cuadro de difícil manejo. Durante tres décadas, la investigación ha estado enfocada al desarrollo de anestésicos locales menos tóxicos y a la incorporación de nuevas técnicas que permitan una práctica de la anestesia regional en forma más segura. Desafortunadamente, pese a lo anterior, en la literatura se siguen reportando casos de intoxicación sistémica. Es por esto que con gran expectación, estamos asistiendo a la incorporación de lo que parece ser “el remedio para la enfermedad”, como se ha denominado a las soluciones lipídicas al 20%, que por el momento parecen ser la mejor alternativa en el manejo de una complicación tan particular.

Actualmente, se sitúa a los lípidos como drogas de rescate imperativas en la intoxicación por AL. Sin lugar a dudas se revierte el efecto deletéreo y

mejora el pronóstico de los pacientes, muchos de los cuales son pacientes con múltiples patologías agregadas. Sin embargo, aún falta mucho por aprender y en el futuro hay que estar atentos a los estudios que permitan definir con mayor precisión qué formulación y dosificación de SL permiten tener un mejor perfil de reanimación asociado a un menor riesgo de reacciones adversas. Esto no significa que haya que confiarse y, aún cuando se disponga de SL, hay que actuar con cautela tratando de disminuir los riesgos. La prevención sigue siendo la principal herramienta de enfrentamiento, por lo que deben cumplirse todas las recomendaciones que se sugieren, especialmente en aquellos pacientes que posean alguna condición especial y requieran ajuste de dosis, sobre todo si se va a realizar un bloqueo que requiera una gran masa de droga.

#### BIBLIOGRAFÍA

- Picard J, Ward S, Meek T. Antidotes to anesthetic catastrophe: lipid emulsion and dantrolene. *Anesth Analg* 2007; 105: 283-284.
- Weinberg G. In defense of lipid resuscitation. *Anaesthesia* 2006; 61: 807-808.
- Picard J. Lipid emulsion to treat drug overdose: past, present and future. *Anaesth* 2009; 64: 119-121.
- Weinberg G. Lipid infusion therapy: translation to clinical practice. *Anesth Analg* 2008; 106: 1340-1342.
- Albright G. Cardiac arrest following regional anesthesia with etidocaine or bupivacaine. *Anesthesiology* 1979; 51: 285-287.
- Mulroy M. Systemic toxicity and cardiotoxicity from local anesthetics: incidence and preventive measures. *Reg Anest Pain Med* 2002; 27: 556-561.
- Borgeat A, Ekatodramis G, Kalberer F, Benz C. Acute and nonacute complications associated with interscalene block and shoulder surgery: a prospective study. *Anesthesiology* 2001; 95: 875-880.
- Auoy Y, Narchi P, Messiah A, Litt L, Rouvier B, Samii K. Serious complications related to regional anesthesia: results of a prospective survey in France. *Anesthesiology* 1997; 87: 479-486.
- Weinberg G. Current concepts in resuscitation of patients with local anesthetic cardiac toxicity. *Reg Anest Pain Med* 2002; 27: 568-575.
- Tasch M, Butterworth J. Toxicity of local anesthetics. *ASA Refresher Courses in Anesthesiology* 2006; 34: 165-179.
- Weinberg G, Palmer J, VadeBoncouer T, et al. Bupivacaine inhibits acylcarnitine exchange in cardiac mitochondria. *Anesthesiology* 2000; 92: 523-528.
- Stehr S, Ziegeler J, Pexxa A, et al. The effects of lipid infusion on myocardial function and bioenergetics in L-bupivacaine toxicity in the isolated rat heart. *Anesth Analg* 2007; 104: 186-192.
- Zink W, Graf B. The toxicity of local anesthetics: the place of ropivacaine and levobupivacaine. *Curr Opin Anesthesiol* 2008; 21: 645-650.
- Rosenberg P, Veering B, Urmey W. Maximum recommended doses of local anesthetics: a multifactorial concept. *Reg Anest Pain Med* 2004; 29: 564-575.
- Altermatt F. Dosis máximas de anestésicos locales. *Rev Chil Anestesia* 2007; 36: 71-76.
- Litz R, Roessel T, Heller A, Stehr S. Reversal of central nervous system and cardiac toxicity after local anesthetic intoxication by lipid emulsion injection. *Anesth Analg* 2008; 106: 1575-1577.
- Warren J, Thoma R, Georgescu A, Shah S. Intravenous lipid infusion in the successful resuscitation of local anesthetic-induced cardiovascular collapse after supraclavicular brachial plexus block. *Anesth Analg* 2008; 106: 1578-1580.
- Levsky M, Miller M. Cardiovascular collapse from low dose bupivacaine. *Can J Clin Pharmacol* 2005; 12: e240-e245.
- Mather L, Copeland S, Ladd L. Acute toxicity of local anesthetics: underlying pharmacokinetic and pharmacodynamic concepts. *Reg Anesth Pain Med* 2005; 30: 553-566.
- Management of Cardiac Arrest. 2005 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation* 2005; 112: IV58-IV66.
- Rowlingson J. Lipid rescue: A step forward in patient safety? Likely so! *Anesth Analg* 2008; 106: 1333-1336.
- Mazoit J, Le Guen R, Beloeil H, Benhamou D. Binding of long lasting local anesthetics of lipid emulsions. *Anesthesiology* 2009; 110: 380-386.
- Weinberg G, VadeVoncouer T, Ramaraju G, et al. Pretreatment or resuscitation with a lipid infusion shifts the dose-response to bupivacaine-induced asystole in rats. *Anesthesiology* 1998; 88: 1071-1075.
- Weinberg G, Ripper R, Feinstein D, Hoffman W. Lipid emulsion infusion rescues dogs from bupivacaine-induced cardiac toxicity. *Reg Anesth Pain Med* 2003; 28: 198-202.
- Weinberg G, Ripper R, Murphy P, et al. Lipid infusion accelerates

- removal of bupivacaine and recovery from bupivacaine toxicity in the isolated rat heart. *Reg Anesth Pain Med* 2006; 31: 296-303.
26. Cave G, Harvey M, Winterbottom T. Evaluation of the Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland lipid infusion protocol in bupivacaine induced cardiac arrest in rabbits. *Anaesthesia* 2009; 64: 732-737.
  27. Rosenblatt M, Abel M, Fisher G, Itzkovich C, Eisenkraft J. Successful use of a 20% lipid emulsion to resuscitate a patient after a presumed bupivacaine-related cardiac arrest. *Anesthesiology* 2006; 105: 217-218.
  28. Litz R, Popp M, Stehr S, Koch T. Successful resuscitation of a patient with ropivacaine-induced asystole after axillary plexus block using lipid infusion. *Anaesth* 2006; 61: 800-801.
  29. Foxall G, McCahon R, Lamb J, et al. Levobupivacaine-induced seizures and cardiovascular collapse treated with Intralipid®. *Anaesth* 2007; 62: 516-518.
  30. Spence A. Lipid reversal of central nervous system symptoms of bupivacaine toxicity *Anesthesiology* 2007; 107: 516-517.
  31. McCutchen T, Gerancher J. Early intralipid therapy may have prevented bupivacaine-associated cardiac arrest. *Reg Anesth Pain Med* 2008; 33: 178-180.
  32. Ludot H, Tharin J, Belouadah M, et al. Successful resuscitation after ropivacaine and lidocaine-induced ventricular arrhythmia following posterior lumbar plexus block in a child. *Anesth Analg* 2008; 106: 1572-1574.
  33. Marwick P, Levin A, Coetzee A. Recurrence of cardiotoxicity after lipid rescue from bupivacaine-induced cardiac arrest. *Anesth Analg* 2009; 108: 1344-1346.
  34. Groban L, Butterworth J. Lipid reversal of bupivacaine toxicity: has the silver bullet been identified? *Reg Anesth Pain Med* 2003; 28: 167-169.
  35. The Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland. (Acceso el 10 de Abril de 2009, en [http://www.aagbi.org/publications/guidelines/docs/guidelines\\_for\\_the\\_management\\_of\\_severe\\_local\\_anaesthetic\\_toxicity.htm](http://www.aagbi.org/publications/guidelines/docs/guidelines_for_the_management_of_severe_local_anaesthetic_toxicity.htm))
  36. Lipid Rescue. Resuscitation for cardiac toxicity. (Acceso el 5 de Marzo de 2009, en [http://www.lipidrescue.org/getting\\_started/treatment\\_regimens.htm](http://www.lipidrescue.org/getting_started/treatment_regimens.htm)).
  37. Anesthésie loco régionale francophone (Acceso el 2 de Marzo de 2009, en [www.alrf.asso.fr/sosair/recommandations/cardiotoxicite\\_des\\_al.htm](http://www.alrf.asso.fr/sosair/recommandations/cardiotoxicite_des_al.htm)).
  38. Mayr V, Mitterschiffhaller L, Neurauter A, et al. A comparison of the combination of epinephrine and vasopressin with lipid emulsion in a porcine model of asphyxial cardiac arrest after intravenous injection of bupivacaine. *Anesth Analg* 2008; 106: 1566-1571.
  39. Weinberg G. Limits to lipid en literature and lab: what we know, what we don't know. *Anesth Analg* 2009; 108: 1062-1064.
  40. Sztark F, Malgat M, Dabadie P, Mazat J. Comparison of the effects of bupivacaine and ropivacaine on heart cell mitochondrial bioenergetics. *Anesthesiology* 1998; 88: 1340-1349.
  41. Brull S. Lipid emulsion for the treatment of local anesthetic toxicity: patient safety implications. *Anesth Analg* 2008; 106: 1337-1339.
  42. Finn S, Uncles D, Willers J, Sable N. Early treatment of a quetiapine and sertraline overdose with Intralipid®. *Anaesthesia* 2009; 64: 191-194.