

Manejo de la toxicidad por anestésicos locales

Dr. José Emilio Mille-Loera,* Dr. José Manuel Portela-Ortiz,** Dr. Guillermo Aréchiga-Ornelas***

* Subdirector de Servicios Médicos. Instituto Nacional de Cancerología, México.

** Anestesiólogo. Hospital Ángeles del Pedregal. México, D.F.

*** Jefe de la Unidad de Dolor Perioperatorio, Departamento de Anestesiología. Hospital General de Occidente, Guadalajara, Jal.

INTRODUCCIÓN

La toxicidad sistémica por anestésicos locales (LAST: Por sus siglas en inglés), es una complicación rara pero fatal en la mayoría de los casos en las técnicas de anestesia regional. El peligro de intoxicación sanguínea por anestésicos locales no es nada nuevo y existen reportes desde 1800 con la introducción de la cocaína⁽¹⁾. Ante estos hechos surge una gran alarma en 1979 por un editorial de Albright donde reportaba paro cardíaco con el uso de etidocaína o bupivacaína⁽²⁾. Derivado de esto, y otras publicaciones la FDA prohibió el uso de bupivacaína para anestesia regional endovenosa y su presentación del 0.75% para uso obstétrico por vía peridural. La incidencia de LAST en los últimos 25 años ha disminuido de manera significativa, en 1981 la incidencia de LAST fue de 100/10,000 anestesiología epidurales; en 2002 se analizaron 153,083 anestesiología regionales y se reportaron 7 casos confirmados de LAST, 1 asociado a anestesia epidural y 6 con bloqueos nerviosos periféricos. El desarrollo de un mejor monitoreo, técnicas y equipos más seguros, así como concentraciones menores de anestésicos locales han ayudado, ha disminuir la incidencia de intoxicación sistémica por anestésicos locales.

Según reportes de la American Society of Anesthesiologists (ASA), entre 1980 y el año 2000, una tercera parte de las demandas por anestesia regional son debidas a LAST, por muerte o daño cerebral permanente. En la última década el mayor avance en el tratamiento del colapso cardiovascular debido a LAST fue el rescate con emulsión de lípidos, enfocándose a los mecanismos de la cardiotoxicidad de los anestésicos locales de larga duración de tipo amida. Todos los casos de intoxicación sistémica por anestésicos locales se encuentran asociados a los datos clínicos cardiovasculares y del sistema

nervioso central, menos del 10% de ellos se manifiesta sin datos de afectación al SNC.

El margen de seguridad cardíaca, es menor con los anestésicos locales de larga duración, el riesgo es mayor con bupivacaína cuando se compara con lidocaína.

HALLAZGOS CLÍNICOS

LAST es una complicación dosis dependiente y se caracteriza por síntomas neurológicos y cardiovasculares, con una progresión de síntomas conforme se incrementa la concentración de anestésico local en la sangre (Cuadro I).

MECANISMO DE LA CARDIOTOXICIDAD

De inicio la toxicidad por AL produce cambios en la conducción cardíaca, la contractilidad y el metabolismo cardíaco; los mecanismos por los que los anestésicos locales inducen la cardiotoxicidad no se conocen con exactitud. Recordemos que la despolarización inicia con la rápida entrada de sodio (Na⁺) al miocito, produciendo la despolarización celular y la contracción cardíaca. Los AL no ionizados lipofílicos, pueden pasar a través de la membrana de las células neurales y cardíacas, cerrando los canales de sodio en estado inactivo; esto retrasa la generación y propagación de los potenciales de acción. A concentraciones bajas de bupivacaína se produce una depresión dosis dependiente en el potencial de acción en la aurícula y en el nivel por debajo del nodo, disminuyendo la conducción ventricular. Los potenciales de acción de las células de Purkinje y del ventrículo están disminuidos. El isómero R (+) de bupivacaína bloquea más rápidamente y más profundamente los canales de sodio que L-bupivacaína, lo que explica la gran toxicidad de los enantiómeros R (+).

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

Cuadro I.

Concentración del AL	Manifestación SNC	Manifestación CV
Baja	Vértigo Somnolencia Sabor metálico Tinnitus Intranquilidad Entumecimiento perioral	
Mediana a alta	Datos de estimulación del SNC Taquicardia Confusión Agitación Disartria y disforia Contracciones musculares involuntarias Convulsiones tónico-clónicas	Cambios segmento ST Hipertensión Arritmias (FV y/o TV)
Alta	Datos de depresión del SNC Pérdida de la conciencia Coma Paro respiratorio	Hipotensión arterial Complejos anchos Bradicardia Asistolia/paro cardíaco

Altas concentraciones plasmáticas de bupivacaína disminuyen el potencial de acción sobre el nodo senoauricular y el nodo atrioventricular por un efecto inhibitorio sobre los canales de calcio ($L\text{-Ca}^{2+}$), lo que permite entender la bradicardia sinusal y la lenta conducción aurículo-ventricular. El potasio en el exterior de la célula depende de los canales sensibles a ATP, lo que acelera la repolarización del corazón, y bupivacaína inhibe el flujo de K^{+} , esto resulta en una prolongación de la duración de los potenciales de acción y en un incremento en el intervalo QT. Bupivacaína es más potente que L-bupivacaína y ropivacaína en bloquear los canales de K^{+} dependientes de ATP. L-bupivacaína es 7 veces menos potente para bloquear los canales de K^{+} que su enantiómero R (+). Se necesitan dosis mayores de bupivacaína para inhibir los canales de K^{+} en comparación con los canales de Na^{+} . Se ha demostrado que los canales de K^{+} abiertos, producen una conducción A/V errónea, induciendo a depresión cardíaca por un incremento en el flujo sanguíneo coronario y en la extracción de oxígeno^(3,4).

En estudios de medición del intervalo QT posterior a la inyección de AL en la circulación coronaria, se encontró un ratio de intoxicación de 15:6.7:1 para bupivacaína racémica, ropivacaína y lidocaína respectivamente.

ANESTÉSICOS LOCALES AMINO AMIDAS SOBRE LA CONDUCCIÓN CARDÍACA

Moller y Covino evaluaron los efectos electrofisiológicos transmembrana de los anestésicos locales sobre las fibras

de Purkinje en el ventrículo de conejo. Se estudiaron lidocaína, ropivacaína y bupivacaína; la mayor disminución de la excitabilidad cardíaca la produjo bupivacaína, seguida de ropivacaína y finalmente lidocaína. La recuperación de la depresión en la conducción fue más lenta con bupivacaína, que con los otros anestésicos locales. Se observó una disminución significativa en la amplitud de los potenciales de acción y una disminución máxima en la frecuencia de la despolarización (V_{max}), con bupivacaína, ropivacaína y lidocaína; lo que sugiere que hay interferencia en los canales de conducción del Na^{+} en la fibra cardíaca. Se ha demostrado que bupivacaína tiene un efecto depresor sobre la conducción auricular, ventricular y en los niveles A/V, los cambios electrofisiológicos inducidos por bupivacaína permiten las arritmias ventriculares de reentrada⁽⁵⁾.

A dosis crecientes de bupivacaína (0.2 a 5 $\mu\text{g/mL}$), se demostró que a dosis mayores la presencia de arritmias ventriculares se incrementaba en forma espontánea y ante la estimulación eléctrica del corazón de conejos, la taquicardia ventricular en todos los casos se basó en un fenómeno de re-entrada. El período refractario absoluto fue significativamente prolongado por bupivacaína. Se demostró que bupivacaína causa bloqueo de la conducción ventricular, facilitando las arritmias por reentrada del estímulo eléctrico, se demostró también que la velocidad de conducción longitudinal y transversal fue reducida y es dosis dependiente. El uso de anestésicos locales de larga duración sobre la conducción cardíaca, es una importante implicación clínica durante la reanimación cardíaca en caso de LAST.

ÍNDICE DE CARDIOTOXICIDAD POR ANESTÉSICOS LOCALES AMINO AMIDAS

Usando modelos de prolongación del intervalo QRS, así como la medición de la toxicidad electrofisiológica para bupivacaína racémica, L-bupivacaína y ropivacaína, se encontró un ratio de 2.1:1.2:1 respectivamente; en el mismo grupo de estudio la medición del intervalo QRS después de la inyección de los anestésicos locales en la circulación coronaria fue de 15:6.7:1 para bupivacaína racémica, L-bupivacaína y lidocaína respectivamente. Se demuestra consistentemente que bupivacaína es el anestésico local que más se asocia a la producción de trastornos electrofisiológicos.

ESTEREOESPECIFICIDAD SOBRE LOS CAMBIOS ELECTROFISIOLÓGICOS

Los anestésicos locales de tipo amida y de larga duración tienen implicaciones importantes en la toxicidad de los enantiómeros S(-) y R(+). Aún en concentraciones bajas el enantiómero R(+) produjo un incremento en el tiempo de conducción A/V, comparado con el S(-), la forma racémica de bupivacaína se comportó dentro de un rango intermedio de toxicidad. Mazois demostró que bupivacaína racémica prolonga el tiempo de conducción del QRS cuando se compara con L-bupivacaína y propicia la aparición de arritmias con mayor frecuencia.

ANESTÉSICOS LOCALES AMINO AMIDAS Y CONTRACTILIDAD MIOCÁRDICA

Hemos comentado extensamente sobre los efectos de los anestésicos locales sobre la conducción cardíaca y su metabolismo, pero también influyen directamente sobre la contractilidad miocárdica. En los diferentes estudios la muerte sobrevino directamente por depresión cardíaca y disrritmias ventriculares; la muerte atribuida a la toxicidad por bupivacaína se debe a las arritmias, la falla en la contractilidad o a ambas. La respuesta ante el manejo de la asistolia por anestésicos locales es mejor con ropivacaína, L-bupivacaína y bupivacaína racémica. No se demostró que la estereoespecificidad de bupivacaína y L-bupivacaína tengan diferencias significativas sobre la reducción en la fracción de eyección y el índice cardíaco, no hay impacto sobre la depresión en inotropismo y cronotropismo. La inhibición de la contractilidad cardíaca es directamente proporcional a la solubilidad lipídica de la droga. El efecto depresor cardíaco de bupivacaína es el doble que para ropivacaína y parece ser un efecto directo sobre la función del retículo sarcoplásmico. Se ha atribuido este fenómeno a la salida del Ca⁺⁺, el Ca⁺⁺ secuestrado en el retículo sarcoplásmico disminuye la posibilidad de activar a la miofibrilla, disminuyendo la contractilidad cardíaca⁽⁷⁾.

ANESTÉSICOS LOCALES AMINO AMIDAS Y METABOLISMO CARDÍACO

Hay algunas evidencias que sugieren que los anestésicos locales de larga acción, interfieren con el metabolismo de la mitocondria y este postulado contribuiría a explicar la depresión cardíaca asociada a la toxicidad de bupivacaína. Bupivacaína impide la fosforilización oxidativa e inhibe la cadena respiratoria al disminuir la síntesis de ATP por la mitocondria. La gran lipofiliidad de bupivacaína puede llevar a una alta concentración en la mitocondria e inhibir la cadena respiratoria.

MANEJO INICIAL DE LA TOXICIDAD POR ANESTÉSICOS LOCALES

La hipoxemia y la potencial acidosis producida por LAST, requiere de un reconocimiento temprano y un manejo de la vía aérea inmediato, como el primer paso de importancia en el tratamiento de LAST. Si se presentan convulsiones las benzodiacepinas son las drogas de primera elección, el propofol y tiopental aunque no son los medicamentos ideales son una alternativa aceptable, ya que pueden agravar la depresión cardíaca. Las guías prácticas de la American Society of Regional Anesthesia (ASRA) recomiendan su uso sólo si las benzodiacepinas no están disponibles⁽⁶⁾.

La supresión inmediata de las convulsiones, ayuda a prevenir el desarrollo de acidosis e hipoxemia, que pueden exacerbar la cardiotoxicidad y reducir la eficacia de la terapia con lípidos. La reanimación cardíaca en un paro cardíaco prolongado por LAST, no produce un daño miocárdico irreversible per se. Un mal manejo de la reanimación cardíaca puede desencadenar un daño miocárdico isquémico permanente, restaurar la perfusión coronaria y la oxigenación al miocardio es la meta fundamental en el tratamiento⁽⁸⁾.

CÓMO ES QUE ACTÚA LA TERAPIA CON LÍPIDOS

La primera publicación del manejo de intoxicación por bupivacaína con lípidos fue en el 2006 por Rosenblatt (LECTURA RECOMENDADA), a la que le siguieron otras publicaciones similares. La emulsión con lípidos se ha utilizado en niños y adultos en el tratamiento de LAST con bupivacaína, ropivacaína, L-bupivacaína, mepivacaína y prilocaína, y sin duda es la mayor aportación en los últimos años.

El mecanismo exacto por la que la emulsión de lípidos funciona en el tratamiento de LAST no está bien claro, pero su eficacia clínica ha confirmado su utilidad. Muchas teorías han sido propuestas, la teoría del hundimiento en lípidos («lipid sink theory») parece ser la más acertada y propone que en vista de que los anestésicos locales de larga duración son altamente lipofílicos, al administrar una emulsión de lípidos, se crea

una fase grasa en el plasma y el coeficiente de partición de bupivacaína se incrementa. El efecto benéfico de la emulsión de lípidos después del paro cardíaco inducido por anestésicos locales, es mejor para bupivacaína cuando se compara con ropivacaína y mepivacaína. Cuando se marcó bupivacaína con radioisótopos, se observó que la emulsión de lípidos incrementa la remoción de bupivacaína del tejido miocárdico y acelera la recuperación de la asistolia. El «secuestro» de los anestésicos locales lipofílicos dentro del plasma rico en lípidos, resulta en una disponibilidad reducida de los anestésicos locales afines al tejido cardíaco; Los lípidos pueden actuar como un medio en donde se sumerjan los anestésicos locales, y así encontrarlos y extraerlos, reduciendo la parte libre disponible en la fase acuosa del plasma. El hundimiento en lípidos («lipid sink») es un efecto indirecto.

Se han propuesto otras diferentes teorías: a) Un efecto metabólico directo sobre el anestésico local, b) Acción directa sobre la contractilidad miocárdica, restableciendo la presión ventricular sistólica, c) Acción directa sobre el metabolismo cardíaco, actuando sobre la mitocondria, los ácidos grasos son sustrato para la producción de ATP, d) Bupivacaína inhibe la acilcarnitina, la alta concentración de triglicéridos permite el libre flujo de acilcarnitina en la mitocondria y la producción de ATP. Aún así, aunque el efecto directo de los lípidos sobre la mitocondria no son totalmente claros.

TERAPIA CON LÍPIDOS Y USO DE VASOPRESORES EN LAST

Los vasopresores no son la primera línea de tratamiento en caso de LAST. El beneficio de la combinación de vasopresores con emulsiones lipídicas es controversial. Cuando se comparó la administración de lípidos contra epinefrina, esta última produjo más lactato, mayores arritmias ventriculares, edema pulmonar, hipoxemia y acidosis metabólica y respiratoria. Cuando se comparó la administración de lípidos, contra vasopresina (0.4 U/kg en bolo) sola o combinada con epinefrina (30 µg/kg en bolo) los lípidos demostraron mejorar la función cardíaca y la perfusión tisular.

OPCIONES EN LA ELECCIÓN DE LA EMULSIÓN DE LÍPIDOS

Intralipid al 20% es una base lipídica de soya y contiene predominantemente una cadena larga de ácidos grasos, fue la primera emulsión utilizada en los estudios experimentales y en la clínica para tratar la LAST. Otra alternativa es medialipid al 20% y contiene 10 g de soya y 50/50 de cadenas medianas y largas de ácidos grasos. Los estudios han demostrado que intralipid es de 2 a 3 veces mejor que medialipid para el tratamiento de LAST, lo que sugiere que intralipid es preferible a medialipid para tratar la intoxicación sistémica por bupivacaína⁽⁹⁾.

Es importante recordar que propofol no debe ser usado como una terapia lipídica en el tratamiento de LAST, el propofol al 1% en emulsión de lípidos es del 10%, por lo que el volumen de propofol para proporcionar suficientes ácidos grasos tendría que ser tan alto, que habría más riesgo de producir colapso cardiovascular que el efecto benéfico deseado.

TRATAMIENTO DE LA TOXICIDAD DEL SNC CON LÍPIDOS

Se han reportado efectos benéficos en el tratamiento de la toxicidad del SNC con emulsión lipídica, antes de que se presenten los efectos cardiotóxicos; en todos los casos se administraron los lípidos para prevenir una progresión al colapso cardiovascular.

SEGURIDAD DE LA TERAPIA CON LÍPIDOS

Las complicaciones de la administración de emulsión de lípidos incluye tromboflebitis, riesgo de embolia grasa a pulmón, bazo, placenta y cerebro; hipertensión pulmonar y pancreatitis. Hay un riesgo marginal de una reducción transitoria de la $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, así como anafilaxia. La dosis letal 50%, fue significativamente mayor (60 a 80 mL/kg), que las dosis promedio utilizadas en la clínica para tratar la LAST. Existe la posibilidad de recurrencia de los datos clínicos de LAST posterior a la administración de un bolo de emulsión lipídica, por lo que el continuar con una infusión podría ser recomendable.

RECOMENDACIONES PARA EL TRATAMIENTO DE LAST⁽⁶⁾

1. Manejo pronto y efectivo de la vía aérea.
2. Si aparecen convulsiones manejo inmediato con benzodicepinas, si no está disponible pequeñas dosis de propofol o tiopental pueden ser utilizadas. PENSAR en iniciar la terapia con lípidos.
3. Si no hay control de las convulsiones, dosis bajas de succinilcolina o de otro bloqueador neuromuscular puede utilizarse con el objetivo de minimizar la acidosis y la hipoxemia.
4. Si se presenta paro cardíaco, iniciar la reanimación cardíaca.
 - a. Si se decide usar epinefrina, iniciar con dosis bajas (10-100 µg en bolo en adultos).
 - b. No se recomienda el uso de vasopresina.
 - c. Si aparecen arritmias ventriculares, amiodarona es preferible, la administración de lidocaína o procainamida no se recomienda.
5. Emulsión de lípidos: Considerarla a los primeros datos de LAST.
 - a. 1.5 mL/kg en bolo
 - b. 0.25 mL/kg/min en infusión, por lo menos 10 minutos más, después de estabilizar al paciente.

- c. Si la circulación no se restablece satisfactoriamente dar un nuevo bolo e incrementar la infusión a 0.5 mL/kg/min.
- d. Aproximadamente 10 mL/kg de la emulsión de lípidos es recomendada como límite superior de la dosis inicial.
6. Propofol no es un sustituto de la emulsión de lípidos.
7. Si esto falla habrá que considerar un bypass cardiopulmonar.

CONCLUSIÓN

La prevención de LAST es lo más importante, identificar a los pacientes con riesgo, especialmente cuando se decida utilizar grandes volúmenes de anestésicos locales. La cardiotoxicidad se asocia más frecuentemente con los estereoisómeros dextro R(+) y no tanto con los S(-) como L-bupivacaína y ropivacaína.

La terapia con lípidos ante la presencia de toxicidad sistémica por anestésicos locales (LAST), es altamente recomendada por las guías internacionales, concomitantemente con la reanimación cardiopulmonar como primera línea de manejo. Los mecanismos de acción de la terapia lipídica continúa en debate, aunque la evidencia sugiere su uso temprano. Dosis elevadas de vasopresores resultan en más cardiotoxicidad.

Programas educativos y entrenamiento continuo en las técnicas de anestesia regional, pueden facilitar la prevención, la detección temprana y el manejo adecuado de LAST⁽¹⁰⁾.

La emulsión de lípidos ha venido a presentarse como un «antídoto» crucial en el tratamiento de la toxicidad sistémica por anestésicos locales.

REFERENCIAS

1. Calatayud J, González A. History of the development and evolution of local anesthesia since the coca leaf. *Anesthesiology* 2003;98:1503-1508.
2. Albright GA. Cardiac arrest following regional anesthesia with etidocaine or bupivacaine. *Anesthesiology* 1979;51:285-287.
3. Valenzuela C, Snyders DJ, Bennett PB. Stereoselective block of cardiac sodium channels by bupivacaine in guinea pig ventricular myocytes. *Circulation* 1995;92:3014-3024.
4. Kawano T, Oshita S, Takahashi A. Molecular mechanisms of the inhibitory effects of bupivacaine, levobupivacaine and ropivacaine on sarcolemmal adenosine triphosphato-sensitive potassium channels in the cardiovascular system. *Anesthesiology* 2004;101:390-398.
5. Moller R, Covino BG. Cardiac electrophysiologic properties of bupivacaine and lidocaine compared with those of ropivacaine, a new amide local anesthetic. *Anesthesiology* 1990;72:322-329.
6. Neal JM, Bernard CM, Butterworth JF. ASRA practice advisory on local anesthetic systemic toxicity. *Reg Anesth Pain Med* 2010;35:152-161.
7. Espinoza AM. Intoxicación por anestésicos locales y utilidad de los lípidos al 20%. *Rev Chil Anest* 2010;39:76-84.
8. Bourne E, Wrigth Ch, Royse C. A review of local anesthetic cardiotoxicity and treatment with lipid emulsion. *Loc Reg Anesth* 2010;3:11-19.
9. Di Gregorio G, Neal JM, Rosenquist RW. Clinical presentation of local anesthetic systemic toxicity: a review of published cases 1979 to 2009. *Reg Anesth Pain Med* 2010;35:181-187.
10. Weinberg GL. Treatment of local anesthetic systemic toxicity (LAST). *Reg Anesth Pain Med* 2010;35:188-193.

LECTURAS RECOMENDADAS

1. Rosenblatt MA, Abel M, Fisher GW. Successful use of a 20% lipid emulsion to resuscitate a patient after a presumed bupivacaine-related cardiac arrest. *Anesthesiology* 2006;105:217-218.
2. Morau D, Ahern S. Management of local anesthetic toxicity. *International Anesthesiology Clinics* 2010;48:117-140.

www.medigraphic.org.mx