

Toxicidad por anestésicos locales

Dra. María de los Ángeles Garduño-Juárez*,**

*Anestesióloga, Adscrita al Servicio de Anestesiología, **Profesor Adjunto del Postgrado Anestesia Regional.

Los anestésicos locales (AL) se definen como fármacos que bloquean la generación y propagación de impulsos en tejidos excitables, desde médula ósea, raíces nerviosas, nervios periféricos u otros tejidos excitables como músculo cardíaco, músculo liso y cerebro. La toxicidad del anestésico local se produce debido a las concentraciones plasmáticas elevadas después de altas dosis o la administración intravenosa inadvertida.

La intoxicación por AL no es una complicación nueva, fue descrita en 1928 y publicada en 1979⁽¹⁾, la mayoría de estos casos en pacientes obstétricas. La incidencia de toxicidad de acuerdo al abordaje se reportan: Bloqueo epidural 100 por cada 10,000 pacientes (1981) Kenep y Gutsche⁽²⁾, bloqueo de nervios periféricos 7.5 (Auroy⁽³⁾) y 20 (Brown⁽⁴⁾) por 10,000 en los informes anteriores, y más recientemente del 2.5 por 10,000⁽⁵⁾, por abordaje específico a nivel interescalénico Borgeat⁽⁶⁾ reportó una incidencia de 20 casos por 10,000 bloqueo de plexo braquial, Gregorio⁽¹¹⁾ reportó bloqueo axilar 17 y 13% a nivel interescalénico.

MECANISMO DE ACCIÓN

Los AL bloquean la despolarización de membrana en todos los tejidos excitables. Las drogas tienen propiedades hidrofílicas e hidrofóbicas y, en consecuencia, atraviesan las membranas celulares rápidamente en su forma no ionizada. A continuación, se disocian en la forma ionizada, activo antes de interactuar con los canales de sodio (Na^+) dependientes de voltaje, el bloqueo para reducir el flujo de Na^+ hacia el interior y evitar la despolarización. Así como los canales de Na^+ , los AL se unen ligando a los canales y otras proteínas en el citosol y organelos celulares. Esto interrumpe la transmisión de los impulsos aferentes y eferentes y por lo tanto proporciona una analgesia y anestesia. Los canales iónicos no son exclusivos de los axones, por lo tanto, los AL pueden producir efectos sobre el corazón, en altas concentraciones.

A nivel cerebral se produce una rápida desincronización cortical y subcortical producto principalmente de la supresión de vías inhibitorias mediadas por receptores ácido aminobutírico (GABA) y también de la activación de las vías excitatorias mediadas por receptores N-metil-D-aspartato (NMDA), provocando desde el sabor metálico hasta las convulsiones⁽⁷⁾.

El compromiso cardíaco, no sólo se produce por bloqueo de los canales de Na^+ , sino también por el bloqueo de los canales de K^+ y Ca^+ . Actualmente se ha descrito 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^+ ⁽⁷⁾. Todo esto aunado al mayor potencial de acción de la fibra cardíaca. Durante la sístole hay mayor afinidad a los AL por los canales de Na^+ ya que se encuentran abiertos o inactivos 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 despolarización más prolongado se favorece la afinidad por el canal⁽⁷⁾, perpetuando su presencia en el miocardio y sus efectos clínicos. En el electrocardiograma (ECG) aparece como prolongación del intervalo PR y QRS prolongando el período refractario⁽⁹⁾.

De igual forma se actúan sobre los canales de Ca^+ , provocando una disminución en la liberación de Ca^+ intracelular por parte del retículo sarcoplásmico, produciendo efecto inotrópico negativo. Además de disminuir la generación de energía ya que inhiben los receptores adrenérgicos y la actividad de la adenilato ciclasa, disminuyendo la generación de AMPc. Siendo la bupivacaína el AL que provoca una disociación más lenta de los canales comparada con otros AL, así como suprimir la síntesis de ATP en mitocondrias aisladas⁽⁸⁾.

El mecanismo de esta toxicidad selectiva ha demostrado ser complejo, pero parece basarse, al menos en parte, por la forma en que estos anestésicos se unen a los canales de Na^+

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

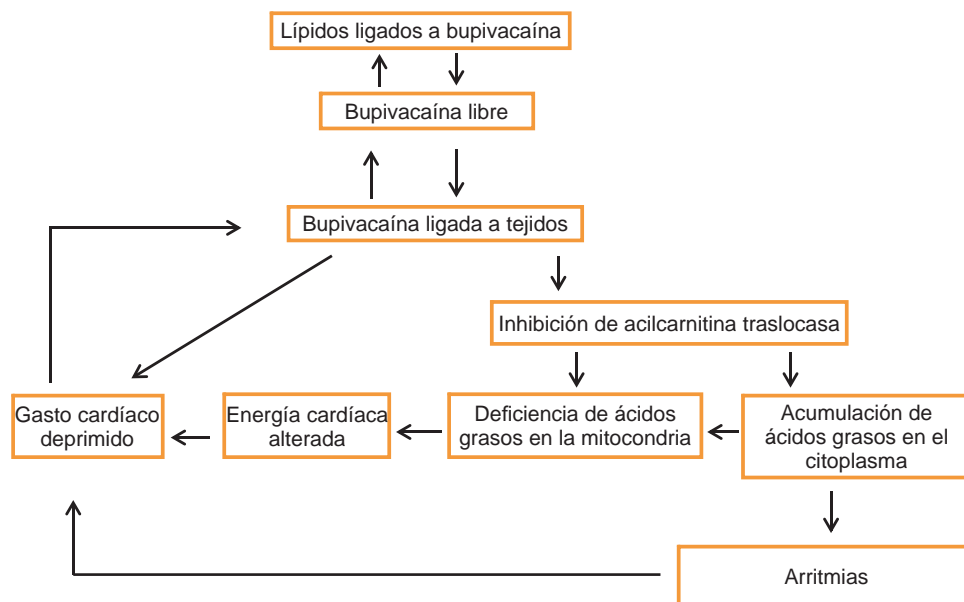


Figura 1. Sitios de mantenimiento y potenciación de la cardiotoxicidad de la bupivacaína.

dependientes de voltaje. En pocas palabras, la lidocaína puede ser considerado un «fast-in and fast-out», mientras que la bupivacaína parece «fast-in and slow-out»⁽¹⁰⁾. La figura 1 muestra el probable mecanismo de cardiotoxicidad por bupivacaína.

DIFERENCIAS ENTRE ANESTÉSICO LOCALES

Los AL se diferencian esencialmente, en la potencia, latencia, duración y toxicidad (Cuadro I). La latencia se correlaciona con la capacidad de atravesar la membrana neuronal; la duración del efecto anestésico está en relación a su liposolubilidad, es decir, a mayor liposolubilidad mayor concentración en la vaina de mielina, la membrana celular, y por ende mayor toxicidad. Actualmente, la bupivacaína es considerada el AL más liposoluble, más potente y más cardiotoxico⁽¹²⁾. Cuanto mayor sea la fijación tisular mayor es la potencia anestésica, la duración del efecto anestésico y la toxicidad. El desarrollo de nuevos AL denominados enantiómeros levógiros (estereoisómeros L) o dextrógiros (estereoisómeros D) son considerados menos tóxicos, a dicho grupo pertenecen la levobupivacaína y la ropivacaína, clínicamente han demostrado mayor margen de seguridad, es decir, requiere una mayor concentración de estereoisómeros L, comparado con labupivacaína a dosis equipotentes para producir efectos tóxicos, y además se asocian a mayor éxito de reanimación y menor mortalidad⁽¹³⁾. La concentración plasmática varía de acuerdo al grado de absorción que existe en el sitio de administración, y éste depende del grado de vascularidad y del tejido adiposo circundante. La absorción es más rápida en sitios con mayor vascularidad y más lenta en regiones con grandes cantidades de grasa. La velocidad de absorción del anestésico local a partir de varios

sitios disminuye en el siguiente orden: Intercostal > caudal > epidural > plexo braquial > ciático-femoral.¹⁴

La distribución de los AL depende de las características físico-químicas individuales, así como de su coeficiente de solubilidad y unión a proteínas plasmáticas. Como se muestra en el cuadro I.

CARACTERÍSTICAS DEL PACIENTE

Las características de cada paciente son un factor importante, ya que la farmacocinética no sólo varía en función del peso, talla, y género, sino que también se ve afectada por la edad y la presencia de patologías asociadas. En recién nacidos existe una disminución de la 1-alfa glicoproteína esto aunado a la inmadurez de los órganos encargados del metabolismo y excreción lo hacen un grupo más susceptible aun en dosis bajas a presentar toxicidad por AL, por lo que se recomendó en prematuros y recién nacidos disminución de las dosis en un 15%. Di Gregorio y cols., presentan un estudio retrospectivo de 30 años (1979-2009), refiere que la sintomatología por toxicidad se presenta en un 63% en mujeres, 16% menores de 16 años y 29% mayores de 60 años. Los diferentes estudios reportan 37% con antecedentes de enfermedades cardíacas, pulmonares, neurológicas y/o metabólicas, por ejemplo, la diabetes mellitus, insuficiencia renal, o acidosis⁽¹¹⁾, o estados hiperdinámicos, por lo que se sugiere disminuir la dosis en un 10-20%⁽¹⁵⁾.

En pacientes ancianos con cambios en la morfología y deterioro de la función axonal, disminución del tejido circundante genera una respuesta mayor al efecto de los AL, por lo que se recomienda disminuir las dosis entre 10-20% en mayores de 70 años.

Cuadro I. Características de los anestésicos locales.

	Lidocaína	Bupivacaína	Levobupivacaína	Ropivacaína
PM	234.0	288.0	288.00	274.00
pKa	7.9	8.1	8.05	8.07
Fijación a proteínas (%)	65-70	95.0	95-97	85-94
Latencia	Corta	Intermedia	Intermedia	Intermedia
Duración min	90-120	180-210	180-210	150-180
Dosis mg/kg (simple y con adrenalina*)	2-7*	1-2.5*	1-3*	1-3
Dosis máxima mg	400	200	250	200
Toxicidad	Intermedia	Fuerte	Intermedia	Intermedia
Efectos CV	++	+++	-	-
Dosis convulsivante (mg/kg)	6.4-14.2	4.4	4.5	2-4.9

PRESENTACIÓN CLÍNICA

Los síntomas por toxicidad por AL son complejos e impredecibles, incluye una progresión de los síntomas prodrómicos, por ejemplo, el tinitus o agitación, inmediatamente después de una inyección intravascular o absorción sistémica, si la concentración de la sangre lo suficientemente alto se logra, produce arritmias ventriculares y paro cardíaco. Sin embargo, en diversos reportes de casos los signos y síntomas por intoxicación por AL aún no son tan claros. La búsqueda realizada por Di Gregorio el tiempo de inicio y síntomas de toxicidad en 77 casos con administración en bolo, el 50% presentó sintomatología en < 1 min, 27% de 1 a 5 min, 10% entre 5 a 10 min y 15% > 10 min⁽¹¹⁾. La aparición de los síntomas relacionados con la toxicidad en caso de infusión continua, puede presentarse en horas o días después del inicio de la infusión.

SIGNOS DE TOXICIDAD NEUROLÓGICA

De acuerdo a los casos reportados en el estudio retrospectivo de Di Gregorio en el 89% de los 93 casos presentaron datos de toxicidad neurológica, sin presentar datos de cardiotoxicidad. Los síntomas más comúnmente reportados son: crisis convulsivas 68%, agitación 11% y pérdida del estado de conciencia 7%, otros síntomas que son considerados como pródromos tal como disartria, adormecimiento peri oral y confusión 18%⁽¹¹⁾.

SIGNOS DE TOXICIDAD CARDÍACA

De acuerdo al estudio realizado por Di Gregorio, en el 55% de los casos revisados presentan datos de cardiotoxicidad, de éstos el 44% se acompañan con signos de neurotoxicidad, y 11% sólo datos de cardiotoxicidad. La bradicardia e hipotensión son los primeros signos reportados, que eventualmente progresan a asistolia o arritmias ventriculares malignas. Las arritmias reportados fueron bradicardia y asistolia 27%, taquicardia 16%, hipotensión 18%, complejos amplios 12%,

extrasístoles ventriculares 5%, cambios en el ST, apneas, disnea e hipertensión en el 9%, fibrilación y taquicardia ventricular 13%.

Se describen cuadros atípicos de toxicidad por anestésicos locales, describiendo 2 cuadros: 1) el inicio de los síntomas a los 5 min o más después de administrado el AL ya sea en dosis única o infusión continua, y 2) presencia de datos de cardiotoxicidad con la ausencia de signos de neurotoxicidad.

El tiempo de instalación de un cuadro por toxicidad por AL suele ser muy rápido, después de una sola inyección por 50 segundos o menos en la mitad de los casos, se produce antes de 5 minutos en tres cuartas partes de los casos⁽¹¹⁾.

PREVENCIÓN

La Sociedad Americana de Anestesia Regional y Medicina del Dolor (ASRA), realizó un consenso para la prevención y reducción en la frecuencia y severidad de la toxicidad por AL, sin embargo, ninguna intervención ha sido identificado de forma fiable que puede eliminar el riesgo. Fundamental para la prevención es limitar la posibilidad de una inyección intravascular o la absorción de los tejidos del AL, lo cual se logra mediante la detección precoz de la aguja o la colocación de un catéter intravascular. Si una inyección intravascular se produce, lo ideal es que contenga la menor dosis posible de AL. Para estos fines, distintos métodos de identificación intravascular se han propuesto desde la descripción de la dosis de prueba de epinefrina por Moore y Batra en 1981^(16,17). En adultos la prueba con epinefrina 10-15 µg/mL produce un aumento de la frecuencia cardíaca ≥ 10 lpm o aumento ≥ 15 mmHg en la presión sistólica, en niños dosis de epinefrina 0.5 µg/kg produce aumento de la presión sistólica ≥ 15 mmHg. La administración pausada del AL 3-5 mL con pausas de 15 a 30 seg entre cada inyección, uso de dosis mayores se dicta la necesidad de intervalos más largos para reducir las dosis acumulativas.

Actualmente, el uso del ultrasonido (USG) en la anestesia regional permite visualizar directamente las estructuras vasculares.

lares, observar el cuerpo de la aguja, disminución del volumen y concentración de AL, identificación de signos indirectos de inyección intravascular, esto último por la distribución del AL.

DIAGNÓSTICO

De acuerdo a las recomendaciones de la ASRA para el diagnóstico oportuno de toxicidad por AL, en la cual mencionan:

La descripción clásica de toxicidad por AL representada por los síntomas subjetivos de excitación del sistema nervioso central (SNC) como lo son: agitación, cambios auditivos, sabor metálico o aparición súbita de síntomas psiquiátricos, seguidos de convulsiones o depresión del SNC con somnolencia, coma y/o paro respiratorio. Los signos iniciales de cardiotoxicidad (hipertensión, taquicardia o arritmias ventriculares) son suplantados por la depresión cardíaca (bradicardia, bloqueo de la conducción, asistolia, disminución de la contractilidad), sin embargo no existe una variación sustancial en esta descripción clásica, incluyendo:

- Presentación simultánea de toxicidad SNC o cardíaca.
- Toxicidad cardíaca sin signos o pródromos o síntomas de toxicidad del SNC.
- Por lo tanto, el médico debe estar alerta ante una presentación atípica o inesperada de toxicidad por AL.

El tiempo de presentación es variable, inmediatamente (> 60 s) esto sugiere inyección intravascular del AL con acceso directo al cerebro; mientras si la sintomatología se presenta 1 a 5 min sugiere una administración intravascular intermitente. Puede presentarse después de > 15 min, en los pacientes que reciben dosis potencialmente tóxicas de AL deben ser monitorizados estrechamente por lo menos 30 min después de la administración.

En los pacientes con antecedentes de patologías cardíacas, renales, pulmonares, hepáticas o metabólicas, está justificada una mayor vigilancia, sobre todo si se encuentran en los extremos de la vida, tomando en consideración un menor umbral para desarrollar toxicidad por AL ya sea en dosis únicas o intermitentes.

TRATAMIENTO

La prioridad en el tratamiento para toxicidad por AL consiste en asegurar la vía aérea, el soporte circulatorio y disminución de los efectos sistémicos de los AL, la prevención de la hipoxia y la acidosis por el restablecimiento inmediato de la oxigenación y la ventilación puede detener la progresión de colapso cardiovascular y facilitar la reanimación⁽¹⁸⁾. Si se presentan convulsiones inmediatamente debe administrar benzodiacepinas para evitar lesiones en el paciente o pro-

gresión hacia la acidosis, recomiendan otros medicamentos como propofol o tiopental sin embargo, la disminución de la tensión arterial sugieren uso de dosis menores. De persistir las convulsiones recomiendan el uso de dosis pequeñas de succinilcolina o relajantes musculares similares para evitar la progresión de la hipoxia y acidosis.

El paro cardíaco inducido por AL exige un rápido restablecimiento de la presión de perfusión coronaria para mejorar la contractilidad del miocardio y teóricamente con el lavado de los AL del tejido cardíaco mejora la perfusión tisular. El mantener el gasto cardíaco y la perfusión tisular son indispensable para la prevención y tratamiento de la acidosis. El reconocimiento del paro cardíaco o presencia de arritmias e iniciar el manejo de acuerdo a las guías de soporte (Cardiac Life Support) con algunas modificaciones como:

1. Epinefrina en pequeñas dosis (10-100 µg en bolo en adultos), recordando que se consideran altamente arritmogénico.
2. No se recomienda la vasopresina, ya que está asociada a hemorragia pulmonar⁽¹⁹⁾.
3. Evite los bloqueadores de los canales de calcio y bloqueadores β-adrenérgicos.
4. En presencia de arritmias ventriculares recomiendan amiodarona mientras que el uso de AL como lidocaína o procainamida no están recomendados.

TRATAMIENTO CON LÍPIDOS

La terapia de lípidos en emulsión fue mencionado como uno de los nuevos tratamientos en el simposio de 2001, y desde entonces, ha sido el único tratamiento de tal manera que se ha utilizado con aparente éxito en un entorno clínico⁽²⁰⁾. La evidencia de un efecto beneficioso de la infusión de lípidos fue publicada por primera vez una década atrás, en un modelo en ratas en las cuales se inducía asistolia por bupivacaína⁽²¹⁾. Estudios posteriores en perros confirmaron la eficacia de los lípidos en la reversión de toxicidad cardíaca severa por bupivacaína⁽²²⁾. Rosenblatt⁽²³⁾ y colaboradores publicaron en 2006 el primer informe clínico de la emulsión de lípidos utilizado para revertir un paro cardíaco inducido por AL.

El mecanismo por el cual los lípidos pueden ser eficaces aun es incompleta, pero su mecanismo predominante se relaciona probablemente a su capacidad para extraer bupivacaína (o drogas lipofílicas) a partir de su forma acuosa en el plasma o tejidos, lo que reduce su concentración efectiva en los sitios blanco de la acción (lipid skin)⁽¹⁰⁾. También existe la teoría energética, la cual postula que los lípidos aportan energía directa al cardiomiocito. Lo anterior se basa en el conocimiento del mecanismo de acción sobre todo de 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, se plantea que los lípidos revertirían la inhibición de la enzima carnitina translocasa encargada de transportar ácidos grasos hacia la mitocondria donde serán oxidados.

De acuerdo al consenso realizado por la ASRA sugiere los lineamientos para el tratamiento para toxicidad por AL:

Se considera la administración de emulsión de lípidos al primer signo de toxicidad por AL, después asegurar la vía aérea, de acuerdo a las siguientes dosis: a) 1.5 mL/kg lípidos 20% en bolo, b) infusión de 0.25 mL/kg por minuto, continuó durante al menos 10 minutos después de la estabilidad circulatoria se alcanza, c) si la estabilidad circulatoria no se alcanza, considere la posibilidad de otro bolo y el aumento de la infusión de 0.5 mL/kg por minuto y d) recomienda como dosis máxima 10 mL/kg por 30 min, como límite superior de la dosis inicial^(17,20).

CONCLUSIONES

La toxicidad por AL dependerá de la dosis, el tipo de fármaco administrado, y el grado de rapidez y absorción en función del sitio de aplicación del bloqueo. La identificación de los datos iniciales tanto de absorción como de toxicidad por anestésico locales, es el primer paso para disminuir la progresión a un compromiso cardiovascular. El desarrollo de nuevas técnicas para la administración del AL en la anestesia regional como la ultrasonografía, permite disminuir el volumen, asegurar el sitio de administración, y por lo tanto disminuir el índice de complicaciones. Hasta el momento las Guías de la ASRA nos permiten dar el manejo inicial en caso de toxicidad por AL, sin embargo aún está en desarrollo el medicamento idóneo para resarcir el daño cardiovascular.

REFERENCIAS

1. Albrigh GA. Cardiac arrest following regional anesthesia with etidocaine or bupivacaine. *Anesthesiology* 1979;51:285-287.
2. Kenepp NB, Gutsche BB. Inadvertent intravascular injections during lumbar epidural anesthesia. *Anesthesiology* 1981;54:172-173.
3. Auroy 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.
4. Brown DL, Ransom DM, Hall JA, Leicht CH, Schroeder DR, Offord KP. Regional anesthesia and local anesthetic-induced systemic toxicity: seizure frequency and accompanying cardiovascular changes. *Anesth Analg* 1995;81:321-328.
5. Auroy Y, Benhamou D, Bagues L, et al. Major complications of regional anesthesia in France: the SOS Regional Anesthesia Hotline Service. *Anesthesiology* 2002;97:1274-1280.
6. Borgeat A, Ekatodramis G, Kalberer F, Benz C. Acute and non acute complications associated with interscalene block and shoulder surgery: a prospective study. *Anesthesiology* 2001;95:875-880.
7. Tash M, Butterworth J. Toxicity of local anesthetic. *ASA Refresher Courses in Anesthesiology* 2006;34:165-179.
8. Weinberg G, Palmer J, VadeBoncouer T, et al. Bupivacaine inhibits acylcarnitine exchange in cardiac mitochondria. *Anesthesiology* 2000;92:523-528.
9. Beecroft C, Davis G. Systemic toxic effects of local anaesthetics. *Anesthesia and Intensive Care Medicine* 2010;11:98-100.
10. Drasner K. Local anesthetic systemic toxicity a historical perspective. *Regional Anesthesia and Pain Medicine* 2010;35:162-166.
11. Di Gregorio G, Neal D, Weinberg G. Clinical presentation of local anesthetic systemic toxicity a review of published cases, 1979 to 2009. *Reg Anesth Pain Med* 2010;35:181-187.
12. Tash M, Butterworth J. Toxicity of local anesthetics. *ASA Refresher Courses in Anesthesiology* 2006;34:165-179.
13. Zink W, Graf B. The toxicity of local anesthetics: the place of ropivacaine and levobupivacaine. *Curr Opin Anesthesiol* 2008;21:645-650.
14. Beecroft C, Davie G. Systemic toxic effects of local anaesthetics. *Anaesthesia and Intensive Care Medicine* 2010;11:98-100.
15. Rosenberg P, Veering B, Urmey W. Maximum recommended doses of local anesthetics: A multifactorial concept. *Reg Anesth Pain Med* 2004;29:564-575.
16. Moore DC, Batra MS. The components of an effective test dose prior to epidural block. *Anesthesiology* 1981;55:693-696.
17. Neal J, Bernards C, Butterworth J, Di Gregorio G, Drasner K, Hejtmánek M, Mulroy F, Rosenquist R, Weinberg G. ASRA practice advisory on local anesthetic systemic toxicity. *Reg Anesth Pain Med* 2010;35:152-161.
18. Moore DC, Crawford RD, Scurlock JE. Severe hypoxia and acidosis following local anesthetic-induced convulsions. *Anesthesiology* 1980;53:259-260.
19. Di Gregorio G, Schwartz D, Ripper R, et al. Lipid emulsion is superior to vasopressin in a rodent model of resuscitation from toxin-induced cardiac arrest. *Crit Care Med* 2009;37:993-999.
20. Weinberg G. Treatment of local anesthetic systemic toxicity (LAST). *Reg Anesth Pain Med* 2010;35:188-193.
21. Weinberg GL, VadeBoncouer T, Ramaraju GA, García-Amaro MF, Cwik MJ. Pretreatment or resuscitation with a lipid infusion shifts the dose-response to bupivacaine-induced asystole in rats. *Anesthesiology* 1998;88:1071-1075.
22. Weinberg G, Ripper R, Feinstein DL, Hoffman W. Lipid emulsion infusion rescues dogs from bupivacaine-induced cardiac toxicity. *Reg Anesth Pain Med* 2003;28:198-202.
23. Rosenblatt MA, Abel M, Fischer GW, Itzkovich CJ, Eisenkraft JB. Successful use of a 20% lipid emulsion to resuscitate a patient after a presumed bupivacaine-related cardiac arrest. *Anesthesiology* 2006;105:217-218.