

Manejo práctico de la intoxicación sistémica por anestésicos locales de los acufenos al paro cardíaco

Dr. José Emilio Mille-Loera,* Acad. Dr. Manuel Marrón-Peña**

* Anestesiólogo-Subdirector Médico. Instituto Nacional de Cancerología, México.

** Academia Mexicana de Cirugía.

INTRODUCCIÓN

El número de procedimientos de anestesia regional se ha incrementado sustancialmente en las dos últimas décadas, y esto se debe a la percepción de que la anestesia regional tiene ventajas cuando se compara con alguna de sus complicaciones. Muchos anestesiólogos perciben que la anestesia regional es una alternativa más segura que la anestesia general, ya que se ha asociado con una morbilidad postoperatoria reducida, debida a disminución de enfermedad tromboembólica, infarto al miocardio, daño cerebral y otras, además de permitir un buen manejo sobre el dolor perioperatorio. Por otra parte, se reporta una disminución en la incidencia de disfunción cognoscitiva en el paciente anciano y acorta los períodos de recuperación.

El incremento en técnicas de anestesia regional no sólo ha ocurrido en procedimientos de anestesia obstétrica, sino en la cirugía en general, permitiendo contar con nuevos fármacos y, particularmente, con tecnología de punta en este campo de la anestesiología moderna.

Por tanto, las técnicas de anestesia regional (neuroaxial y bloqueos de nervios periféricos) no han quedado exentas de la percepción, en especial de los pacientes, de ser técnicas más seguras que una anestesia general. Sin embargo, las complicaciones están presentes, y de éstas las complicaciones mayores suelen ser devastadoras para el paciente, la familia y el médico.

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. Ante estos hechos surge una gran alarma en 1979 por un editorial de Albright donde re-

portaba paro cardíaco con el uso de etidocaína o bupivacaína. 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 anestesiaciones epidurales; en 2002 se analizaron 153,083 anestesiaciones regionales y se reportaron siete casos confirmados de LAST, uno asociado a anestesia epidural y seis con bloqueos nerviosos periféricos. El desarrollo de un mejor monitoreo, técnicas y equipos más seguros, así como concentraciones menores de anestésicos locales han ayudado a disminuir la incidencia de intoxicación sistémica por anestésicos locales⁽¹⁾.

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. Todos los casos de intoxicación sistémica por anestésicos locales se encuentran asociados a los datos clínicos cardiovasculares (CV) y del sistema nervioso central (SNC); menos del 10% se manifiesta sin datos previos de afectación al SNC.

DATOS CLÍNICOS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL Y CLÍNICOS CARDIOVASCULARES

Esta complicación es dosis dependiente del anestésico local (AL) utilizado, y se presentará como una serie de pasos con progresión de los signos y síntomas, conforme se incrementa la concentración del fármaco en la sangre.

A bajas concentraciones plasmáticas del AL se presentan manifestaciones sobre el SNC; éstos incluyen vértigo, «sabor metálico», tinitus, angustia y adormecimiento perioral. A

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

mayores concentraciones aparecen signos clínicos de alarma como son: agitación, bradipsiquia y bradilalia, así como balbuceo e incoherencias; esto puede ir seguido de fasciculaciones y eventualmente presentarse convulsiones tónico clónicas⁽²⁾ (Figuras 1 y 2).

Éste será el momento de hacer un diagnóstico precoz del evento que está iniciando y prever la progresión a signos y síntomas cardiovasculares. Si se incrementara aún más la concentración plasmática de AL los datos de excitación del SNC serán sustituidos por datos de depresión, con paro respiratorio y coma. Éste, posiblemente, será el momento en que la toxicidad cardiovascular (CV) se presente, por lo que un manejo racional de esta complicación deberá instaurarse de inmediato. La arritmia podrá ser el anuncio de una inevitable hipotensión y paro cardíaco.

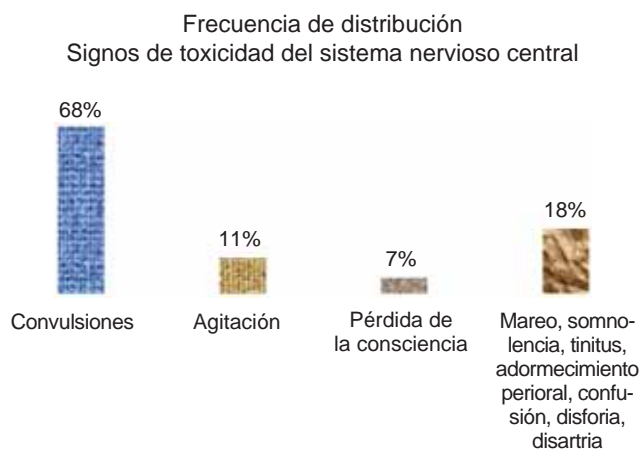


Figura 1. Frecuencia de distribución. Signos de toxicidad del sistema nervioso central.

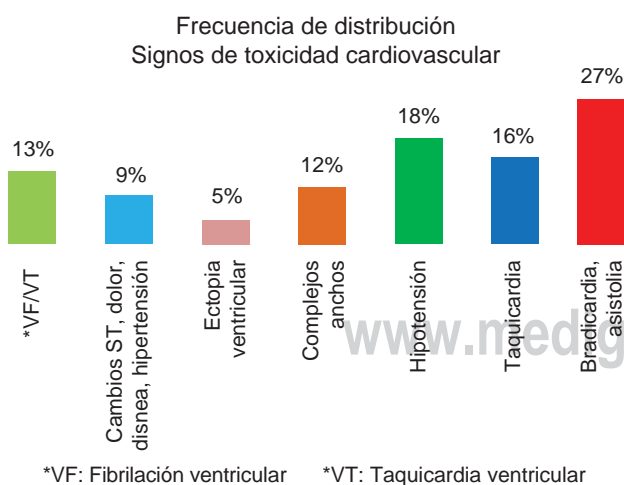


Figura 2. Frecuencia de distribución. Signos de toxicidad cardiovascular.

El margen de seguridad con los AL de larga duración es menor. En ratas anestesiadas, el radio de seguridad de bupivacaína es de 4.2, y el de ropivacaína de 8.1.

Si aparecen datos de intoxicación por AL sobre el SNC, lo primero será asegurar la oxigenación del paciente, con la finalidad de prevenir la hipoxia y acidosis. Ante la presencia de datos clínicos leves (tinitus, sabor metálico, hormigueo en labios, etc.) el uso de midazolam a dosis sedantes será suficiente; habrá que estar muy pendiente del control o progresión de signos y síntomas. Dependiendo del grado de severidad de los síntomas y signos, así como del estado de consciencia del paciente se puede iniciar con puntas nasales o mascarilla facial; si el paciente no mejora, se puede hacer un control de la vía aérea con intubación endotraqueal o algún dispositivo supraglótico que nos permita la ventilación con presión positiva. Ante la progresión de los datos clínicos con datos de irritación sobre el SNC, el uso de benzodiacepinas estará indicado; midazolam o diazepam serán una excelente alternativa.

Si pese a este manejo inicial, el paciente presentara convulsiones, una dosis baja de propofol o tiopental puede ser administrada. Existen fuertes evidencias de que la intervención oportuna con emulsión de lípidos al 20% en este momento puede proteger al paciente de la progresión de la intoxicación por AL hacia el paro cardíaco. Si pese a lo anterior las convulsiones no cesaran, dosis pequeñas de succinilcolina o de un bloqueador neuromuscular no despolarizante pueden utilizarse con el objetivo de minimizar la acidosis y la hipoxemia.

Si en forma aislada o conjuntamente se presenta hipotensión y/o bradicardia, el uso de atropina y vasopresores (efedrina, etilefrina) estará indicado⁽³⁾.

Si el paro cardíaco ocurriera, se deberá iniciar con las recomendaciones de la reanimación cardiopulmonar avanzada, pero en estos casos de intoxicación por AL, observando algunas modificaciones como:

- Si se decide administrar epinefrina, iniciar con dosis pequeñas (10 a 100 µg en bolo para el adulto); la vasopresina no se recomienda. Evitar los bloqueadores de los canales del calcio y los bloqueadores de receptores β-adrenérgicos.
- Ante la presencia de arritmias ventriculares, utilizar preferentemente amiodarona, ya que obviamente el uso de lidocaína o procainamida no se recomienda.

La terapia con emulsión de lípidos requiere de consideraciones fisiopatológicas previas.

MECANISMO DE LA CARDIOTOXICIDAD

De inicio, la toxicidad por anestésico local (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, la bupivacaína 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 (+).

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 ($\text{L-Ca } 2^+$), lo que permite entender la bradicardia sinusal y la lenta conducción auriculoventricular.

El potasio en el exterior de la célula depende de los canales sensibles a ATP, lo que acelera la repolarización del corazón, y la 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 siete 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.

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⁽⁴⁾.

MANEJO INICIAL DE LA TOXICIDAD POR ANESTÉSICOS LOCALES

Como se mencionó en párrafos anteriores, recordar que la hipoxemia y la potencial acidosis producida por toxicidad sistémica por anestésicos locales (LAST, por sus siglas en inglés), 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.

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⁽⁵⁾.

La primera publicación del manejo de intoxicación por bupivacaína con lípidos fue en el 2006 por Rosenblatt (ver lecturas recomendadas), a la que le siguieron otras publicaciones similares.

El mecanismo exacto por el 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.

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.

TERAPIA CON LÍPIDOS Y USO DE VASOPRESORES

Los vasopresores no son la primera línea de tratamiento en caso de LAST cuando se ha presentado el paro cardíaco. 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 $\mu\text{g/kg}$ en bolo) los lípidos demostraron mejorar la función cardíaca y la perfusión tisular.

Emulsión de lípidos

Intralipid (lipofundin, su equivalente en México) 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.

Es conveniente iniciar su infusión ante la alta sospecha o ante la presencia de los primeros síntomas de LAST después del manejo de la vía aérea.

Iniciar con un bolo de 1.5 mL/kg de la emulsión de lípidos al 20%, y continuar con una infusión de 0.25 mL/kg/min hasta que la recuperación del paciente ocurra y continuar por al menos 10 minutos después de que la estabilidad hemodinámica ocurra. Si esto no ocurre, dar un nuevo bolo e incrementar la infusión a 0.5 mL/kg/min.

Aproximadamente, 10 mL/kg de la emulsión de lípidos por 30 minutos puede recomendarse como el límite superior de la dosis inicial⁽⁶⁾.

Es importante recordar que el propofol no debe ser usado como una terapia lipídica en el tratamiento de LAST; el propofol al 1% contiene emulsión de lípidos al 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.

Si la terapia con emulsión de lípidos y vasopresores fallara, estará indicado el manejo con un *bypass* cardiopulmonar.

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 al 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 continuar con una infusión es recomendable.

RECOMENDACIONES PARA PREVENIR LA TOXICIDAD SISTÉMICA POR ANESTÉSICOS LOCALES (LAST, POR SUS SIGLAS EN INGLÉS)

En el paro cardíaco atribuible al bloqueo neuroaxial habrá que considerar la presencia de bradicardia severa y con un estado hemodinámicamente estable previo al evento. En la mayoría de los casos se ha asociado el paro cardíaco con un bloqueo subaracnoideo no intencional o inyección intravenosa accidental. Es aquí donde destaca la importancia de aplicar una dosis de prueba que permita establecer si la inyección del anestésico local se ha hecho en el espacio subaracnoideo o directamente al torrente circulatorio. Típicamente se ha recomendado inyectar de inicio un pequeño volumen de anestésico local con epinefrina como dosis de prueba (2 cm³); si el catéter o aguja se encontraran en el espacio subaracnoideo o intravascular la dosis de prueba demostrará bloqueo motor inmediato o aumento de la frecuencia cardíaca e hipertensión leve respectivamente.

Las complicaciones de la anestesia regional resultante de niveles tóxicos de anestésico local (AL) en el torrente

sanguíneo suelen ser por inyección intravascular accidental, absorción sistémica y sobredosis. La Asociación Americana de Anestesiólogos (ASA) ha publicado guías para prevenir la intoxicación sistémica por anestésicos locales⁽⁷⁾.

- No existe una sola maniobra que permita prevenir LAST en la práctica clínica.
- Use la menor dosis efectiva del AL (dosis = producto del volumen X concentración).
- Use dosis en incremento de AL, 3 a 5 mL, con pausas de 15 a 30 segundos entre cada inyección.
- Aspirar a través de la aguja o del catéter con cada inyección.
- Si se va a administrar una dosis potencialmente tóxica de AL (p. ej. plexo braquial), utilice un marcador como adrenalina que demuestre un incremento en la frecuencia cardíaca, si es que la administración se ha hecho intravascular. El incremento no se verá reflejado si el paciente toma β -bloqueadores, edad avanzada o anestesia combinada (general-peridural).
- El ultrasonido como guía para la correcta colocación de bloqueos de nervios periféricos, puede disminuir la frecuencia de LAST.

No debe olvidarse que una cirugía de larga duración con administración prolongada de anestésicos locales puede ocasionar toxicidad sistémica por absorción del medicamento del espacio peridural a la circulación general.

CONCLUSIÓN

En la prevención de LAST lo más importante es 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.

Los mecanismos de acción de la terapia lipídica continúan 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.

Algunas de las complicaciones debidas al paso de AL a la circulación general del paciente pueden prevenirse con medidas sencillas como:

- Dosis de prueba, dosis mínima necesaria, inyección lenta del AL, inyección fraccionada del medicamento y adelantarse a los eventos (prevenir).
- Adecuada posición del paciente, no empecinarse con la técnica, paciente cooperador e informado, experiencia del anestesiólogo, no hacer una sedación excesiva y hacer una técnica de abordaje suficientemente gentil.

REFERENCIAS

1. Albright GA. Cardiac arrest following regional anesthesia with etidocaine or bupivacaine. *Anesthesiology*. 1979;51:285-287.
2. 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.
3. Neal JM, Bernards CM, Butterworth JF. ASRA practice advisory on local anesthetic systemic toxicity. *Reg Anesth Pain Med*. 2010;35:152-161.
4. Butterworth JF. Models and mechanisms of local anesthetic cardiac toxicity. A review. *Reg Anesth Pain Med*. 2010;35:167-176.
5. Weinberg GL. Treatment of local anesthetic systemic toxicity (LAST). *Reg Anesth Pain Med*. 2010;35:188-193.
6. Bourne E, Wrigth Ch, Royse C. A review of local anesthetic cardiotoxicity and treatment with lipid emulsion. *Local and Reg Anesth*. 2010;3:11-19.
7. Mulroy MF, Hejmanek MR. Prevention of local anesthetic systemic toxicity. *Reg Anesth Pain Med*. 2010;35:177-180.
8. Hui YV, Tsui BCH. Novelty without toxicity: a quest for a safer local anesthetic. *Can J Anesth*. 2011;58:8-13.
9. Espinoza AM. Intoxicación por anestésicos locales y utilidad de los lípidos al 20%. *Rev Chil Anest*. 2010;39:76-84.
10. Drasner K. Local anesthetic systemic toxicity: a historical perspective. *Reg Anesth Pain Med*. 2010;35:162-166.

LECTURAS RECOMENDADAS

- 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.
- Morau D, Ahern S. Management of local anesthetic toxicity. *International Anesthesiology Clinics*. 2010;48(4):117-140.

www.medigraphic.org.mx