

# Utilización de emulsiones lipídicas en intoxicaciones por anestésicos locales: a propósito de un caso clínico

S. García-García<sup>1</sup>, M. Larrosa-García<sup>1</sup>, P. Lalueza-Broto<sup>2</sup>, F. Clau-Terre<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Farmacéutica Residente. <sup>2</sup>Farmacéutica Especialista. Servicio de Farmacia. <sup>3</sup>Médico Especialista en Anestesiología. Servicio de Anestesiología. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona

## RESUMEN

La administración intravenosa de emulsiones lipídicas constituye una alternativa cada vez más utilizada para revertir la toxicidad cardíaca y neurológica producida por dosis elevadas de fármacos como los anestésicos locales. Con el fin de asegurar una administración rápida y segura, es necesaria la protocolización de la dispensación y administración de la emulsión lipídica en servicios quirúrgicos y de anestesiología. En el presente trabajo se describe el caso de una paciente, sometida a cirugía ortopédica con administración previa de anestésicos locales, que presentó una toxicidad que consiguió revertirse de manera rápida y eficaz gracias a la implantación previa de un protocolo de actuación.

**Palabras clave:** Anestésicos locales, intoxicación, emulsión lipídica.

## ABSTRACT

### Use of lipid emulsions in intoxications by local anaesthetics: A case report

Intravenous administration of lipid emulsions represents an increasingly widely-used alternative to reverse cardiac and neurological toxicity caused by high doses of drugs like local anaesthetics. In order to ensure fast, safe administration, dispensing and administration of the lipid emulsion in surgical and anaesthesiology services needs to be governed by a protocol. This paper describes the case of a patient subjected to orthopaedic surgery after administration of local anaesthetics in whom toxicity appeared and was reversed quickly and effectively thanks to the prior implementation of a protocol for action.

**Keywords:** Local anaesthetics, intoxication, lipid emulsion.

## Introducción

Los anestésicos locales (AL) son un conjunto de fármacos cuyo efecto consiste en la inhibición reversible de los canales de sodio, que tiene como consecuencia el bloqueo de los impulsos nerviosos en el lugar anatómico en el que se administren. En general, la estructura química de los AL consiste en un anillo aromático lipídico, una cadena hidrocarbonada y un grupo hidrofílico de tipo éster o amida. La estructura del anillo aromático y la basicidad del grupo hidrofílico definen la liposolubilidad, ya que cuanto más se acerque el pKa de la molécula al pH fisiológico, mayor será la proporción de fár-

maco no ionizada y con más rapidez penetrará la molécula en el espacio intraaxonal<sup>1</sup>.

Los AL presentan efectos adversos locales, como edema, eritema, hematoma, prurito e isquemia, que generalmente son autolimitados y de baja gravedad. En caso de sobredosis, la molécula llegará a la circulación general y podrían observarse efectos tóxicos sistémicos. Debido a su elevada liposolubilidad, los AL tienden a cruzar la barrera hematoencefálica y acumularse en el sistema nervioso central (SNC), dando lugar a síntomas que incluyen aturdimiento, acúfenos, verborrea, taquicardia, hipertensión y espasmos musculares. En caso de intoxicación grave, pueden producirse depresión generalizada, coma, parada cardiorrespiratoria y muerte<sup>2</sup>. Se estima que hay 0,98 casos de intoxicación por AL cada 1.000 bloqueos de terminaciones nerviosas peri-

### Correspondencia:

S. García-García. Servei de Farmàcia. Hospital Universitari Vall d'Hebron. P.º de la Vall d'Hebron, 119-129. 08035 Barcelona.  
**Correo electrónico:** [sonia\\_garcia@vhebron.net](mailto:sonia_garcia@vhebron.net)

féricas<sup>3</sup>, y los síntomas cardiológicos son los que provocan una mayor mortalidad en los pacientes<sup>4</sup>.

Las emulsiones lipídicas (EL) para administración parenteral han sido tradicionalmente utilizadas para la administración de calorías de tipo lipídico a los pacientes en quienes no es posible la administración enteral y como excipientes para la administración intravenosa de principios activos como el propofol. Las EL se propusieron para el tratamiento de las intoxicaciones por AL. En estudios clínicos realizados en modelos animales, las EL mostraron un buen perfil de seguridad y eficacia, por lo que su utilización se ha introducido finalmente en la práctica clínica.

El mecanismo por el cual las EL revierten la toxicidad inducida por AL no está completamente dilucidado. La hipótesis tradicionalmente aceptada se basa en que los triglicéridos administrados por vía parenteral forman microgotas lipídicas en la sangre que «secuestran» las moléculas de AL debido a su naturaleza lipófila, favoreciendo así el retorno de fármaco desde el SNC y reduciendo la toxicidad. Por otra parte, dado que los ácidos grasos son la principal fuente de energía de los miocitos, se postula que la cardiotoxicidad de los AL se debería en parte a la privación de nutrientes (los AL inhiben la enzima carnitina acil-carnitina translocasa, que participa en la introducción de ácidos grasos a las mitocondrias para la producción de energía). Este mecanismo se revertiría con un aporte extra de triglicéridos. Varios estudios señalan que, en caso de intoxicación por AL, los lípidos revierten la toxicidad interfiriendo en la activación de los canales iónicos e incluso en las cascadas de señalización celular<sup>5</sup>. En definitiva, el efecto antidoto de las EL en caso de intoxicación podría deberse probablemente a un efecto sinérgico de los mecanismos mencionados.

Hay evidencia de uso de EL en intoxicación por AL y revisiones sistemáticas en las que se indica que se trata de una estrategia eficaz y segura<sup>6</sup>. Posteriormente, las guías clínicas de distintas sociedades médicas han incluido la administración parenteral de EL en los protocolos de actuación ante casos de sobredosis de AL<sup>7,8</sup>.

### Descripción del caso clínico

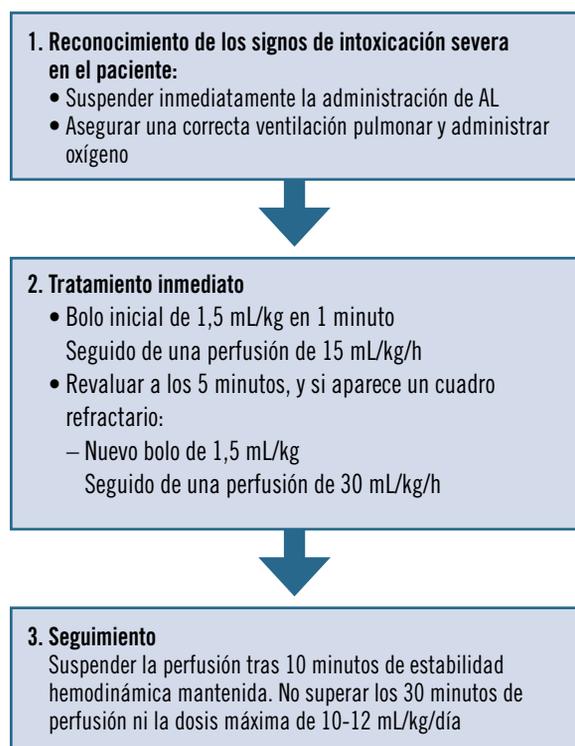
Mujer de 81 años de edad y 60 kg de peso, ingresada en un centro sociosanitario, dependiente para las acti-

vidades de la vida diaria, con antecedentes patológicos de hipertensión arterial y demencia tipo Alzheimer. En el momento del ingreso, el tratamiento farmacológico de la paciente consistía en lisinopril 5 mg e hidroclorotiazida 50 mg 1 vez al día, y aripiprazol 15 mg 2 veces al día, todos los fármacos administrados por vía oral.

Fue derivada al servicio de urgencias de cirugía ortopédica y traumatología tras presentar una fractura subtrocanterica desplazada de fémur derecho que requirió cirugía ortopédica. Se realizaron anestesia locorregional con bloqueo ecoguiado y con neuroestimulador del plexo lumbar en la raíz L3-L4 con 25 mL de ropivacaína al 0,5% y mepivacaína al 0,5%, y un bloqueo ciático subglúteo con una dosis de 15 mL de refuerzo de la misma dilución. Unos minutos después de la administración de los AL, la paciente presentó síntomas de deterioro neurológico, respiración apnéustica y desaturación con inestabilidad hemodinámica. Ante una posible sospecha de absorción sistémica del AL, se inició soporte respiratorio con ventilación no invasiva y ambú, así como la administración de 5 mg de efedrina y 50 µg de fenilefrina y cargas de suero fisiológico. Se alcanzó la estabilidad hemodinámica, pero la paciente continuó precisando soporte ventilatorio, por lo que se decidió suspender la cirugía.

A su llegada a reanimación, la paciente se encontraba hemodinámicamente estable, con respiración espontánea y midriasis bilateral (debido a la administración previa de atropina). La gasometría venosa mostró resultados que podrían ser compatibles con una intoxicación por AL: acidosis metabólica (pH= 7,28) e hipoxia (pCO<sub>2</sub>= 68), por lo que se decidió iniciar la administración de EL al 20% según el protocolo del hospital, descrito en la figura 1. En la tabla 1 se resumen los síntomas que podrían sugerir una intoxicación por sobredosis de AL y los observados en este caso clínico.

Se mantuvo la administración de EL hasta asegurar la estabilidad hemodinámica y una saturación del 99% por pulsioximetría. A pesar de que el protocolo mostrado en la figura 1 establece que debe suspenderse la administración de EL en 10 minutos después de alcanzar la estabilidad hemodinámica, en este caso se decidió prolongar la perfusión a una velocidad de 320 mL/h, dado que se trataba de una paciente de avanzada edad con una valoración según la escala de Glasgow persis-



**Figura 1.** Protocolo de actuación ante un caso de intoxicación por anestésicos locales (AL)

tentemente baja (GSC 3). La dosis total de EL al 20% recibida fue de 500 mL, que indujo una recuperación intermitente y progresiva.

Seis horas después de la exposición a AL se confirmó que la paciente se encontraba en su estado neurológico basal, respirando de forma espontánea y sin requerimientos de oxígeno. Posteriormente, transcurridas 24 horas, la paciente presentó sintomatología y analíticas normales, por lo que se trasladó a la planta de hospitalización. La paciente se sometió a la cirugía ortopédica, que se realizó con éxito, y fue dada de alta 6 días después.

### Discusión

La absorción sistémica de AL puede producirse por un error en la administración o por una rápida absorción desde el lugar de inyección, causando un bloqueo de los canales de sodio en el SNC, con clínica neurológica y toxicidad cardíaca. El bloqueo del plexo lumbar es muy utilizado para la anestesia regional en cirugía orto-

## Tabla 1

### Resumen de los síntomas que sugieren toxicidad tras administración de anestésicos locales. En nuestro caso clínico los señalados con ✓

Alteración del nivel de conciencia o estado mental ✓
Bradicardia sinusal, taquiarritmias ventriculares
Hipertensión/hipotensión ✓
Hipoxia ✓
Hipercapnia ✓
Acidosis ✓

pédica y traumatología, y es un procedimiento que conlleva el riesgo de una inyección intravascular del agente anestésico<sup>9,10</sup>. Es muy importante detectar de manera precoz los signos y síntomas que identifican la intoxicación por AL, como deterioro del estado mental, bradicardia y taquiarritmia, hipertensión, hipoxia y acidosis metabólica, tras los cuales se interrumpirá de manera inmediata la administración del AL y se iniciarán lo más rápidamente posible medidas de control clínico. Están indicadas una ventilación adecuada del paciente y la administración de oxígeno, además del control de la sintomatología cardíaca con simpaticomiméticos y la administración de EL<sup>11,12</sup>.

La efectividad de la administración de la EL para el abordaje de las complicaciones derivadas de la intoxicación por AL ha sido ampliamente descrita, y con el paso de los años se está incrementando su uso. En la bibliografía revisada no se ha encontrado una recomendación clara de la dosis de EL óptima ni el tipo de EL que se debería utilizar o que resulta más eficaz. En la tabla 2 se incluyen datos de evidencia relacionados con la administración de la EL.

La utilización de la EL comienza a considerarse desde hace algunos años una terapia emergente como antídoto de rescate para el tratamiento de la toxicidad inducida por elevadas dosis de fármacos con propiedades lipofílicas<sup>13</sup>. En relación con su perfil de seguridad, se han descrito reacciones adversas tras su administración, como la aparición de reacciones de hipersensibi-

Tabla 2

**Referencias bibliográficas en las que se recogen casos clínicos con intoxicación por anestésicos locales. Se indican el fármaco causal y la administración posterior de la emulsión lipídica**

Referencia	Medicación	Dosis de bolo (mL/kg)	Dosis de perfusión (mL/kg)	Dosis total (mL/kg)
Corwin et al. <sup>15</sup> (2017)	Mepivacaína al 3%	1 en 3 bolos	62,9	66
Litz et al. <sup>17</sup> (2006)	Ropivacaína al 1%	2	2	4
Foxall <sup>18</sup> et al. (2007)	Levobupivacaína al 0,5%	1,18	–	1,18
Spence <sup>19</sup> (2007)	Lidocaína al 2%, bupivacaína al 0,25%	1,2	4,7	5,9
Tierney et al. <sup>20</sup> (2016)	Lidocaína al 2%	1,6	15	16,6

lidad durante la infusión, la hipertrigliceridemia, las alteraciones en la función hepática y el síndrome de dificultad respiratoria aguda por interferencia en el intercambio de gases<sup>14</sup>. Se ha descrito un caso clínico en el que las dosis de EL fueron muy elevadas y desencadenaron hipersomnolencia, taquipnea, taquicardia, acidosis metabólica e hiperlactacidemia<sup>15</sup>, y otro caso pediátrico presentó pancreatitis<sup>16</sup>. En general, podría decirse que los efectos adversos podrían controlarse realizando una infusión más lenta o suspendiendo la perfusión en el momento en que se detectan. La dosis máxima que no debe superarse para evitar la aparición de reacciones graves, según las Guías de Seguridad de Anestesiólogos Británicos, es de 12 mL/kg/día, al igual que las de la US Food and Drug Administration for Nutritional Supplementation, que también recomiendan dosis inferiores a 12,5 mL/kg/día. Las guías de la Sociedad Americana de Anestesia Regional y Medicina del Dolor aconsejan una dosis máxima de 10 mL/kg.

Con el objetivo de asegurar una gestión rápida y segura de la dispensación y la administración de la EL en los pacientes de nuestro hospital, se planteó hace algunos años su protocolización. El proceso se inició con un grupo de trabajo multidisciplinario, en el que se incluyeron profesionales de distintas especialidades (anestesia, medicina interna y farmacia) y se creó un circuito protocolizado. Se analizaron las guías de la Sociedad Americana de Anestesia Regional y Medicina del Dolor y la Guía de Seguridad de Anestesiólogos de Gran Bretaña e Irlanda<sup>7,21</sup>, y finalmente se tomó como referencia la segunda. Para facilitar el circuito, se di-



**Figura 2.** Kit de toxicidad por anestésicos locales (AL) utilizado en el hospital. Contiene dos bolsas de emulsiones lipídicas (EL) al 20% y el protocolo simplificado para que el profesional que lo administra sepa fácilmente cómo utilizarlo

señó un *kit* (figura 2) en el que se incluyeron 2 bolsas de EL de 250 mL al 20% y el protocolo que, según el grupo de trabajo, se adecuaba más a nuestro perfil de pacientes. De este modo, como se refleja en el caso descrito, se asegura una rápida disponibilidad de la EL en las unidades quirúrgicas, disminuyendo los potenciales errores de dispensación y/o administración. ■

#### Bibliografía

- Gironés Muriel A. Anestésicos locales (cap. II): estructura de los anestésicos locales. *Anestesia regional* [publicado en línea el 30 de junio de 2010] [consultado en enero de 2019]. Disponible en: <https://anestesiario.org/2010/anesteticos-locales-capitulo-ii-estructura-de-los-anesteticos-locales/>
- Bonet R. Anestésicos locales. *Ámbito Farmacéutico Farmacoterapia*. 2011; 30(5): 42-46.
- Barrington M, Watts S, Gledhill S, Thomas R, Said S, Snyder G, et al. Preliminary results of the Australian Regional Anaesthesia Collaboration. *Reg Anesth Pain Med*. 2009; 34(6): 534-541.
- Espinoza AM. Intoxicación por anestésicos locales y utilidad de los lípidos al 20%. *Rev Chil Anest*. 2010; 39: 76-84.

5. Ok S, Hong J, Lee S, Sohn J. Lipid emulsion for treating local anesthetic systemic toxicity. *Int J Med Sci.* 2018; 15(7): 713-722.
6. Damitz R, Chauhan A. Parenteral emulsions and liposomes to treat drug overdose. *Adv Drug Delivery Rev.* 2015; 90: 12-23.
7. Neal JM, Woodward CM, Harrison TK. The American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine checklist for managing local anesthetic systemic toxicity. *Reg Anesth Pain Med.* 2018; 43(2): 150-153.
8. Gosselin S, Morris M, Miller-Nesbitt A, Hoffman R, Hayes B, Turgeon A, et al. Methodology for AACT evidence-based recommendations on the use of intravenous lipid emulsion therapy in poisoning. *Clin Toxicol.* 2015; 53(6): 557-564.
9. Breslin DS, Martin G, MacLeod DB, D'ercole F, Grant SA. Central nervous system toxicity following the administration of levobupivacaine for lumbar plexus block: a report of two cases. *Reg Anesth Pain Med.* 2003; 28(2): 144-147.
10. Huet O, Eyrolle LJ, Mazoit JX, Ozier YM. Cardiac arrest after injection of ropivacaine for posterior lumbar plexus blockade. *J Am Soc Anesthesiol.* 2003; 99(6): 1.451-1.453.
11. Ok SH, Hong JM, Lee SH, Sohn JT. Lipid emulsion for treating local anesthetic systemic toxicity. *Intern J Med Sci.* 2018; 15(7): 713.
12. Karcioğlu O. Use of lipid emulsion therapy in local anesthetic overdose. *Saudi Med J.* 2017; 38(10): 985.
13. O'Connor J, Wilson SS. Intravenous lipid emulsion for management of systemic toxic effects of drugs. *AACN Adv Crit Care.* 2016; 27(4): 394-404.
14. Levine M, Skolnik AB, Ruha AM, Bosak A, Menke N, Pizon AF. Complications following antidotal use of intravenous lipid emulsion therapy. *J Med Toxicol.* 2014; 10(1): 10-14.
15. Corwin DJ, Topjian A, Banwell BL, Osterhoudt K. Adverse events associated with a large dose of intravenous lipid emulsion for suspected local anesthetic toxicity. *Clin Toxicol.* 2017; 55(6): 603-607.
16. Levine M, Brooks DE, Franken A, Graham R. Delayed-onset seizure and cardiac arrest after amitriptyline overdose, treated with intravenous lipid emulsion therapy. *Pediatrics.* 2012; 130(2): e432-438.
17. Litz RJ, Popp M, Stehr SN, Koch T. Successful resuscitation of a patient with ropivacaine-induced asystole after axillary plexus block using lipid infusion. *Anaesthesia.* 2006; 61(8): 800-801.
18. Foxall G, McCahon R, Lamb J, Hardman JG, Bedford NM. Levobupivacaine-induced seizures and cardiovascular collapse treated with Intralipid®. *Anaesthesia.* 2007; 62(5): 516-518.
19. Spence AG. Lipid reversal of central nervous system symptoms of bupivacaine toxicity. *Anesthesiology.* 2007; 107(3): 516-517.
20. Tierney KJ, Murano T, Natal B. Lidocaine-induced cardiac arrest in the emergency department: effectiveness of lipid therapy. *J Emerg Med.* 2016; 50(1): 47-50.
21. Cave G, Harrop-Griffiths W, Harvey M, Meek T, Picard J, Short T, et al. AAGBI safety guideline: management of severe local anaesthetic toxicity. Londres: Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland, 2010 [en línea] AAGBI.org [consultado en enero de 2019]. Disponible en: [https://www.aagbi.org/sites/default/files/la\\_toxicity\\_2010\\_0.pdf](https://www.aagbi.org/sites/default/files/la_toxicity_2010_0.pdf)