



UNIVERSIDAD DE COSTA RICA
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INTOXICACIÓN SISTÉMICA POR ANESTÉSICOS LOCALES

Trabajo final de investigación sometido a la consideración de la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Anestesiología y Recuperación, para optar al grado y título de Especialista en Anestesiología y Recuperación

DR. OSCAR MARIO LEDEZMA ACEVEDO

Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica

2017

DEDICATORIA

...A mis padres que desde pequeño me enseñaron el valor del trabajo y el estudio.
Hasta el día de hoy, continúan haciéndolo con el ejemplo.

AGRADECIMIENTOS

A mi padre Juan Ledezma Vargas; por ser mi inspiración fundamental, enseñarme el valor del trabajo y haberse asegurado que nunca me faltara nada.

A mi madre Ana Lilliam Acevedo; por ser siempre una guía y un ejemplo de lucha, superación y dedicación al estudio.

“Este trabajo final de investigación aplicada fue aceptado por la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Especialidades Médicas de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de Maestría Profesional en Anestesiología y Recuperación.”

Dr. Álvaro Morales Ramírez
Decano del Sistema de Estudios de Posgrado

Dra. Adriana Gamboa Bastos
Tutora

Dr. Armando Méndez Villalobos
Lector

Dr. Jorge Mario Rojas Herra
Lector

Dr. Marcelo Chaves Sandí
Coordinador del Posgrado en Anestesiología y Recuperación

Oscar Mario Ledezma Acevedo
Sustentante

TABLA DE CONTENIDO

TABLA DE CONTENIDO

Portada	i
Dedicatoria	ii
Agradecimientos	iii
Hoja de Aprobación	iv
Tabla de contenido	v
Resumen	viii
Índice de Tablas	ix
Índice de Figuras	x
Lista de Abreviaturas	xi
Cita Bibliográfica	xii
Introducción	xiii
Justificación	xvii
1. SECCIÓN 1. FARMACOLOGIA DE LOS A. LOCALES	1
1.1. Mecanismo de acción	1
1.1.1. Anatomía del nervio	1
1.1.2. Electrofisiología de la conducción nerviosa	4
1.1.3. Mecanismos moleculares del bloqueo nervioso de los A.L.	7
1.2. Farmacología y farmacodinamia	10
1.2.1. Propiedades químicas. Relación potencia-actividad	10
1.2.2. Aditivos a los anestésicos locales	13
1.2.2.1. Epinefrina	13
1.2.2.2. Bicarbonato	14
1.2.2.3. Opioides	15
1.2.2.4. Agonistas α_2	15
1.2.2.5. Esteroides	15
1.3. Farmacocinética de los anestésicos locales	15
1.3.1. Absorción sistémica	16
1.3.2. Distribución	17
1.3.3. Metabolismo y eliminación	18
2. SECCIÓN 2. INTOXICACIÓN SISTÉMICA POR A.L.	20

2.1. Historia de la toxicidad sistémica por A.L.	20
2.1.1. La época de la cocaína	20
2.1.2. Aparición de la procaína	20
2.1.3. Época Moderna	21
2.1.4. Fase Experimental	23
2.1.5. Regulación de la FDA	23
2.1.6. Época Actual	24
2.2. Epidemiología	26
2.3. Mecanismo de toxicidad sistémica	29
2.3.1. Cuadro clínico	29
2.4. Formas de presentación clínica	33
2.5. Factores de Riesgo	36
2.5.1. Edad	36
2.5.2. Embarazo	37
2.5.3. Comorbilidades	38
2.5.4. Dosis	41
2.5.5. Interacciones medicamentosas	41
2.5.6. Hipoxia y acidosis	41
2.6. Prevención	43
2.6.1. Preparación	43
2.6.2. Pretratamiento	45
2.6.3. Dosis Test	45
2.6.4. Dosis divididas	46
2.6.5. Time Out	46
2.6.6. Respuesta Expedita y Oportuna	47
2.7. Tratamiento	47
2.7.1. Pida ayuda	47
2.7.2. Manejo de la vía aérea	48
2.7.3. Tratamiento de los síntomas neurológicos	48
2.7.4. Soporte cardiovascular. Más allá del ACLS	50
3. SECCIÓN 3. EMULSIÓN DE LÍPIDOS	52
3.1. Constitución	53
3.2. Mecanismo de acción	54

3.2.1. Hundimiento en lípidos (lipid sink)	54
3.2.2. Efecto inotrópico positivo	55
3.2.3. Interacción con los canales de calcio	56
3.2.4. Metabolismo mitocondrial	56
3.2.5. Efecto vasopresor	57
3.3. Dosis	57
3.4. Reacciones adversas a la emulsión de lípidos	58
4. SECCIÓN 4. RECOMENDACIONES	60
4.1. Consejos prácticos	60
4.2. Definiciones y grados de evidencia	61
4.3. Recomendaciones para la prevención de la TSAL	62
4.4. Recomendaciones para el diagnóstico de la TSAL	63
4.5. Recomendaciones para el tratamiento de la TSAL	64
Conclusiones	66
Bibliografía	68

RESUMEN

Los anestésicos locales son moléculas con actividad sobre los canales de sodio dependientes de voltaje de la membrana celular de los axones.

Desde su aparición y aplicación en la práctica clínica, se han presentado reacciones de toxicidad sistémica grave con presencia de convulsiones, coma y colapso cardiovascular.

El reporte de estas reacciones adversas no es real. Se estima que gran cantidad de intoxicaciones sistémicas leves pasan desapercibidas, y muchas intoxicaciones sistémicas graves no se llegan a reportar. En general la incidencia es baja dichosamente, pero potencialmente letal.

La presentación clínica puede ser variable, sin embargo, generalmente ocurren síntomas prodrómicos neurológicos, seguidos de convulsiones tónico clónicas y afectación del sistema de conducción cardíaco.

Existen factores de riesgo modificables y no modificables, que deben ser reconocidos por el profesional anestesiólogo, con el fin de hacer ajustes en la terapéutica.

En el año 2006, se utiliza por primera vez la emulsión de lípidos en un paciente con intoxicación sistémica grave por anestésicos locales. Este evento dictó el comienzo de muchos casos en los que dichosamente, la reanimación fue exitosa.

Desde entonces, se han hecho muchas investigaciones y publicaciones sobre el papel de los lípidos en el manejo de la toxicidad con anestésicos locales, con mucha evidencia que soporta su empleo.

La Asociación Americana de Anestesia Regional ha elaborado un conjunto de recomendaciones para la prevención, el diagnóstico y el tratamiento oportuno de la intoxicación sistémica por anestésicos locales.

INDICE DE TABLAS

Tabla 1. Isoformas del canal de sodio voltaje dependiente	7
Tabla 2. Clasificación de las fibras nerviosas	9
Tabla 3. Clasificación de los anestésicos locales	12
Tabla 4. Modificación de dosis del A.L según comorbilidades	39
Tabla 5. Dosis máxima de anestésicos locales	42
Tabla 6. Niveles de evidencia de estrategias en el tratamiento ASRA	49

INDICE DE FIGURAS

Figura 1. Organización histológica del nervio periférico	2
Figura 2. Axón de fibra mielínica y amielínica	3
Figura 3. Principales anestésicos locales tipo amida y éster	11
Figura 4. Tiempo de aparición del primer síntoma en la TSAL	34
Figura 5. Presentación TSAL	35
Figura 6. Formas de presentación en el SNC	35

LISTA DE ABREVIATURAS

Abreviatura	Significado
JAMA	Journal of American Medical Association
A.L.	Anestésico Local
SNP	Sistema Nervioso Periférico
SNC	Sistema Nervioso Central
µm	micrometro
m/s	metros por segundo
mV	Milivoltio
ATP	Adenosin trifosfato
GRD	Ganglio de la raíz dorsal
PABA	Ácido paramino benzoico
FDA	Food and Drug Administration
mmHg	milímetros de mercurio
LPM	Latidos por minuto
ml	mililitro
ASA	American Society of Anesthesiologists
HSS	Hospital for special surgery
GABA	Ácido gamma amino butírico
	Acetil coenzima A
CPT I	carnitina palmitoiltransferasa I
CACT	carnitina- acilcarnitina translocasa
CPT II	carnitina palmitoiltransferasa II
NADH	dinucleótido de nicotinamida adenina
TAP	Transversus abdominus plane
ECMO	Extra corporeal membrane oxygenation
ASRA	American society of regional anesthesia
TSAL	Toxicidad sistémica por anestésicos locales
ACLS	Advanced Cardiac Life Support
AHA	American Heart Association
RCP	Rescate Cardiopulmonar
GCS	Glasgow coma scale

“¿Hay algo que no sea veneno?

Todas las cosas son veneno

y nada carece de veneno

Solamente la dosis determina que algo no sea un veneno”¹

Paracelso, Tercera defensa, 1493-1541

INTRODUCCIÓN

La incorporación de los anestésicos locales a la práctica clínica puede ser considerada con similar importancia, a las contribuciones a la anestesia general, realizadas en las demostraciones de Horace Wells con el óxido nitroso (1844), y William Thomas Green Morton con el éter (1846) ².

Antes del descubrimiento de las propiedades de la cocaína, los primeros procedimientos con anestesia regional se llevaron a cabo con la aplicación directa de hielo en la periferia, o mediante la técnica de compresión directa de nervios ³. En el año 1868, Sir Benjamín Ward Richardson introdujo en la práctica el enfriamiento local con éter en spray. En 1880, el éter fue reemplazado por cloruro de etilo.

Antes de la colonización de América, la hoja de coca sirvió como psicoestimulante, causando euforia y dotando de energía a aquellos que mascaban sus hojas ³. La planta de coca, se encontraba en los territorios que hoy comprende desde Nicaragua, hasta Perú y Bolivia. Se utilizó durante miles de años por las civilizaciones mesoamericanas y el Imperio Inca.

El primer europeo en documentar el uso de la coca fue Amerigo Vespucci. El cartógrafo de Florencia habría notado cómo los habitantes de la Isla Margarita, Venezuela, hacían uso de la planta.

El uso de la coca parecía estar restringida a ciertas clases jerárquicas, nobles y oficiales de alto rango. Con la conquista Inca por Francisco Pizarro y la caída de Atahualpa, su último emperador, el uso de la coca se extendió a toda la población.

Cuando los españoles se percataron de sus efectos estimulantes, procedieron a legalizar e imponer un impuesto del 10% de su valor, para apoyar la iglesia católica.

El inicio de la anestesia local como efecto derivado de una sustancia podría atribuírsele al “descubrimiento” (mejor dicho entendimiento), de las propiedades anestésicas de la cocaína por el clérigo español Jesuit Bernabé Cobo, uno de tantos clérigos que doctrinaban el cristianismo a los incas, documentado en su manuscrito en *La Historia del Nuevo Mundo* en 1653, Lima, Perú, donde menciona que el dolor de una pieza dental puede ser aliviado al mascar las hojas de coca, aplicándolo como anestésico oral.⁴

El desarrollo de la ciencia y la tecnología en occidente tuvo un importante crecimiento en el siglo IX. El aislamiento del alcaloide de la coca no había sido posible de efectuar por dos razones; el clima frío no permitía su cultivo en Europa, y no se conocían los procedimientos químicos necesarios en esa época³.

El primero en lograr aislar el alcaloide de la coca fue el alemán Friedrich Gaedcke en el año 1855, y un año más tarde, Albert Niemann desarrolla y mejora este alcaloide mediante un proceso de purificación. Describe que al colocarlo en la boca tiene un sabor amargo, promueve la salivación y deja una sensación de adormecimiento y frío en la lengua.

El Dr. Carl Koller, un oftalmólogo austríaco, aclaró en una carta al editor de la revista JAMA, publicado el 11 de octubre de 1941, que el descubrimiento de las propiedades de la cocaína como anestésico oftálmico no fue gracias a Sigmund Freud (como relataron sus admiradores), ni tampoco él mismo podría adjudicarse el hallazgo⁵. Relata que fue el Dr. Albert Niemann quien extrajo el principio activo de la coca.

No fue hasta cerca del año 1884 que el Dr. Leopold Koenigstein, por recomendación de Freud, utilizó cocaína como vasoconstrictor en el “ojo enfermo”, y por recomendación de Koller, quien le advirtió de sus posibles usos como anestésico oftálmico. El éter y el cloroformo causaban muchos vómitos, con extrusión de contenido del globo ocular. La aplicación por instilación en una máscara tampoco presentaba más comodidad para los cirujanos.

Koller había recibido de Freud un sobre con una muestra de polvo de coca. El sobre derramó algo de su contenido en el bolsillo de Koller, y éste probó de sus dedos notando adormecimiento de la lengua. Conociendo este efecto, hizo experimentos en córneas de ranas y en sus propios párpados, no sintiendo absolutamente nada, literalmente³.

En el año 1880 se crearon productos para el alivio de dolores dentales, cigarrillos a base de coca, e incluso fue parte de la receta original de la Coca-Cola durante 40 años.

La cocaína entonces fue ganando auge en el campo de la cirugía, y no mucho tiempo después, comienzan a publicarse trabajos sobre las reacciones adversas y muchas fatalidades relacionadas con su uso en la práctica de la medicina, además de su capacidad de generar adicción.⁶

Desde entonces, muchos científicos y la industria farmacéutica se esforzaron en sintetizar compuestos que compartieran las características anestésicas de la cocaína pero que carecieran de sus notorios efectos adversos.

Con la aparición de nuevos compuestos como la procaína (Einhorn 1904), con mejor perfil de seguridad, comenzó una nueva era en la anestesia, específicamente en la anestesia regional ². En 1906, Sellheim realiza bloqueos intercostales y paravertebrales, y en 1908, Bier utiliza la procaína para el desarrollo de su técnica regional intravenosa.

Casi 100 años después, con el desarrollo nuevas técnicas de localización de nervios como la neuroestimulación y la visión directa de plexos y nervios con el ultrasonido, la anestesia regional se ha expandido en todas las regiones, convirtiéndose en una rama de la anestesiología joven, de continuo desarrollo y de aplicación exponencial. A pesar de casi un siglo de uso, la toxicidad de los anestésicos locales continúa siendo un problema potencialmente letal.

Hace menos de 20 años que el Dr. Weinberg comenzó los estudios de la influencia de la emulsión de lípidos sobre la toxicidad sistémica de los anestésicos locales, en modelos animales ⁷. El uso del rescate lipídico en estas intoxicaciones y su conocimiento es casi cosmopolita, y es en parte el propósito de este trabajo. Sin embargo, aún quedan muchas preguntas por responder y mecanismos biológicos y moleculares que deben ser mejor entendidos.

En nuestro país, el auge de la anestesia regional se ha evidenciado talvez en los últimos cinco años. Cada vez son más los profesionales que encuentran en la anestesia regional la oportunidad de ofrecer una mejor calidad de manejo del dolor agudo posoperatorio, y la utilización ya sea como técnica única de anestesia, o en combinación con técnicas neuroaxiales y o anestesia general combinada, para reducir los requerimientos de agentes halogenados y drogas intravenosas.

Este incremento en los procedimientos y uso de dosis mayores en anestesia regional, nos expone como profesionales a efectos no deseados de los anestésicos locales, que van desde toxicidad local y reacciones alérgicas, hasta complicaciones como la toxicidad sistémica, dichosamente rara, pero potencialmente fatal.

El estudio a fondo de la farmacodinamia y farmacocinética de los anestésicos locales nos permite conocer sus características y comportamiento clínico. De

esta forma podemos seleccionar el mejor agente para cada procedimiento, estableciendo los límites y perfiles de seguridad para proveer una anestesia óptima y evitar desenlaces potencialmente fatales.

El conocimiento de los factores de riesgo de cada paciente, y el proceder apegado a los estándares de calidad, no exime de complicaciones al profesional en anestesiología. Por ello, es importante conocer el manejo y los algoritmos necesarios para asegurar el mejor resultado ante un evento no deseado.

JUSTIFICACIÓN

La toxicidad sistémica por anestésicos locales es la complicación más temida a la hora de realizar un procedimiento con anestesia regional.

Desde la implementación de los anestésicos locales en la práctica clínica, se han presentado casos en los que un procedimiento cotidiano terminaba en una crisis convulsiva o en el peor de los casos, paro cardíaco refractario a la reanimación.

En nuestro país, los casos de intoxicación sistémica por anestésicos locales son pocos, y posiblemente se encuentra un sub reporte de ellos. Esto puede deberse a que se prefiere la técnica neuroaxial espinal, a la epidural, lo cual contrasta con algunos centros de otras latitudes. Además, que en nuestro país el empleo de las técnicas de anestesia regional, habían estado reservadas solo para algunos pocos asistentes en anestesiología.

Este panorama ha cambiado muy rápidamente durante los últimos 5 años, y de forma exponencial en el último trienio.

Las técnicas de anestesia regional, ahora guiadas por ultrasonido, se han diversificado y masificado a nivel mundial, y nuestro país no es la excepción. Esto nos expone como profesionales a eventos no deseados potencialmente catastróficos. El empleo de “altas dosis” de anestésicos locales, es uno de los principales factores de riesgo de presentar una intoxicación aguda grave. Es por ello que debemos conocer a fondo las bases farmacológicas de los anestésicos locales, así como las presentaciones clínicas, prevención, diagnóstico, y tratamiento de las intoxicaciones sistémicas por anestésicos locales, con el fin de poder reaccionar de una manera adecuada y evitar un desenlace fatal, durante un procedimiento cotidiano.

SECCIÓN 1. FARMACOLOGÍA DE LOS ANESTÉSICOS LOCALES

Los anestésicos locales se unen de forma reversible a la porción interna del canal de sodio dependiente de voltaje de tejidos eléctricamente excitables⁸. Al impedir la entrada de sodio dentro del citoplasma, evita la propagación del potencial de acción a lo largo de membrana celular y bloquea la transmisión del impulso nervioso⁹. Existe una amplia variedad de anestésicos locales. Se han sintetizado varias moléculas desde la aparición de la procaína con varios propósitos terapéuticos, entre ellos la anestesia local. El conocimiento de las propiedades físico-químicas facilita la optimización terapéutica, optimización de la dosis y disminución de complicaciones relacionadas con su toxicidad.

La anestesia local resulta del bloqueo del impulso nervioso para abolir la sensación. A concentraciones terapéuticas en el sitio de acción, interrumpe la conducción de las fibras relacionadas con la transmisión del dolor. Este efecto se puede lograr aplicando el anestésico local de forma tópica, cerca de un nervio periférico, cerca de un plexo nervioso y en los espacios epidural o espinal¹⁰.

1.1 MECANISMO DE ACCIÓN

Sobre el mecanismo de acción de los anestésicos locales, hay varios factores a considerar. A continuación, se presenta una revisión breve sobre ellos.

1.1.1 ANATOMÍA DEL NERVIO

Los anestésicos locales bloquean el impulso en los nervios en el sistema nervioso periférico⁸.

Cada nervio espinal periférico contiene fibras aferentes y eferentes organizados en uno o varios fascículos. Estos fascículos a su vez se organizan en tres capas de tejido conectivo que protegen y nutren los nervios, que son, el endoneuro, el perineuro y el epineuro (*ver figura 1*).

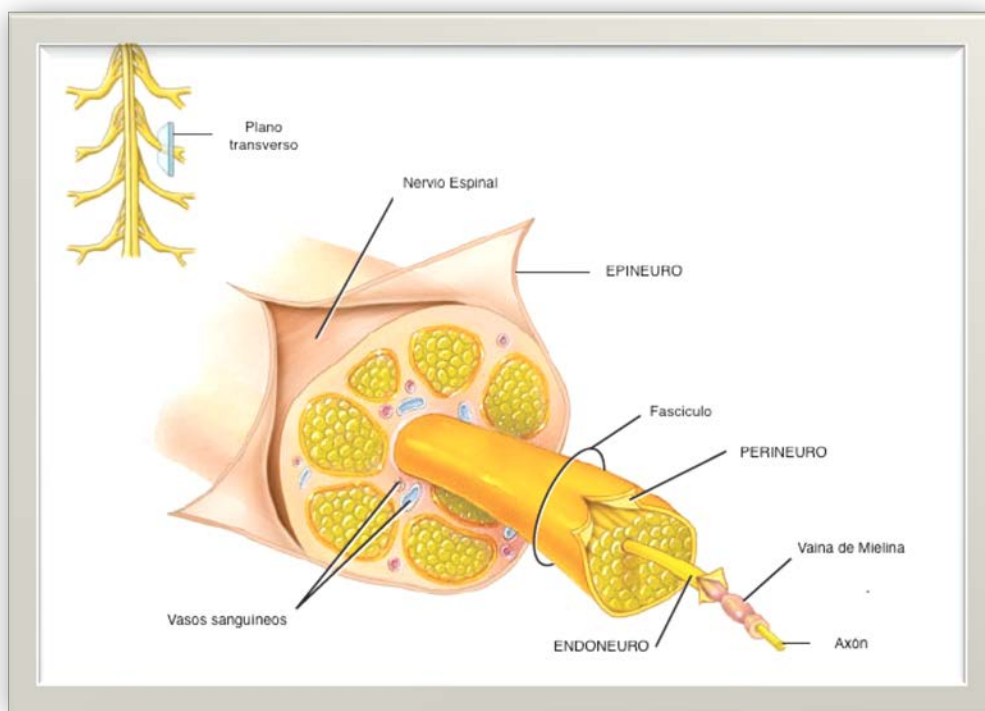
El endoneuro es la capa de tejido conectivo laxo que protege cada fibra individual. Contiene células gliales, fibroblastos y vasos capilares. De esta forma se organizan en grupos de fibras individuales o axones que flotan en el endoneuro. Estos grupos de axones forman los fascículos.

El perineuro es una capa de colágeno densa de tejido conectivo, que rodea cada fascículo.

El epineuro es la capa más externa del nervio. Se compone de tejido conectivo denso y agrupa los fascículos dentro de una vaina cilíndrica.

Estas capas además de nutrir y proteger las fibras, actúan como barrera de difusión pasiva de los AL^{8,11}.

Figura 1: Organización histológica del nervio periférico



Fuente: Tomado y modificado de Tortora, Principles of human anatomy 12th ed.

Los nervios en el SNC y el SNP se clasifican de acuerdo a la presencia de o no mielina.

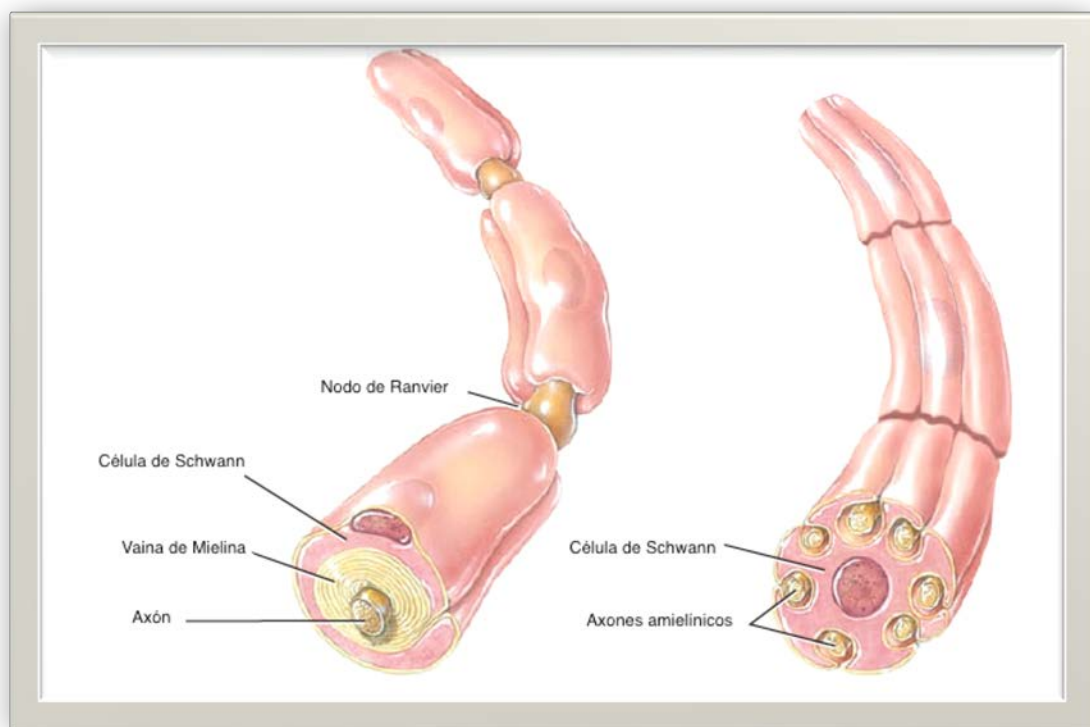
Las fibras mielinizadas son aquellas que son rodeadas por varias células de Schwann en el SNP y oligodendrocitos en el SNC.

En el SNP las células de Schwann envuelven concéntricamente el axón por toda su extensión, generando una bicapa de lípidos en espiral, que solamente es interrumpida por intervalos regulares. Estos intervalos son estructuras especializadas llamadas *nódulos de Ranvier*¹¹ (ver figura 2) y poseen proteínas

especializadas para la transmisión nerviosa. El impulso nervioso se regenera en cada nódulo y se trasmite de manera saltatoria.

Las fibras amielínicas son aquellas en las que varias fibras nerviosas han sido envueltas por una misma célula de Schwann. A diferencia de las mielínicas, no tienen nódulos de Ranvier y la transmisión del impulso nervioso es más lento.

Figura 2: Axón de fibra mielínica y amielínica



Fuente: Tomado y modificado de Tortora, Principles of human anatomy 12th ed.

Además de la clasificación en dependencia de la presencia o no mielina, las fibras nerviosas también se clasifican de acuerdo a su tamaño o grosor, velocidad de conducción y a su función.^{8,10,12}

Se clasifican en fibras tipo A ($\alpha, \beta, \gamma, \delta$), B y C

Las fibras con mielina por lo general tienen un tamaño o grosor mayor a $1\mu\text{m}$. Cuando las fibras son gruesas y ricas en mielina, tienen mejor conductividad eléctrica (ya que las fibras se encuentran aisladas y la transmisión del impulso es saltatoria de nódulo a nódulo, como se explicó anteriormente), y tienen

velocidades de conducción desde 5 hasta 130 metros por segundo (m/s), lo cual es mucho mayor comparado con las que no contienen mielina, con diámetro o grosor menor a $1\mu\text{m}$ y velocidad de conducción de menos de 15 m/s

Las fibras A son fibras gruesas, con mielina, y son desde el punto de vista funcional, fibras motoras y sensitivas en las que la velocidad de transmisión es muy importante. Por el contrario, las fibras C, son delgadas y sin mielina. Funcionalmente se encargan de la transmisión de dolor, temperatura y funciones autonómicas ⁸

1.1.2 ELECTROFISIOLOGÍA DE LA CONDUCCIÓN NERVIOSA

Existen diferentes tipos de estímulos que son detectados en células especializadas (como el Corpúsculo de Pacini, Meissner, Krause, etc.) las cuales se encuentran en la periferia. Estas células especializadas detectan estímulos de tipo térmico, eléctrico, mecánico, electromagnético y químico ¹³. En el caso de la percepción del dolor, las terminaciones nerviosas libres se encargan de la transducción de un estímulo nocivo, en una señal eléctrica. Para que continúe la aferencia del estímulo nociceptivo y pueda ser modulado e integrado, este debe ser transmitido a través de las fibras tipo A Delta y C. Este proceso se llama transducción.

Los tejidos excitables, gracias a su membrana semipermeable, poseen la capacidad de responder a los cambios de iones que sucede dentro y fuera de la célula ⁸. La diferencia entre la concentración de estos iones establece el potencial de membrana en reposo.

El potencial eléctrico que existe fuera de las células, por convención se define como cero y el potencial eléctrico intracelular es negativo en relación con el potencial extracelular.

En las neuronas el potencial de membrana en reposo es de -60 a -70 mV y esto es producto de la diferencia de concentración de iones de sodio y de potasio, principalmente este último, ya que la membrana es especialmente permeable al potasio.

El potencial de membrana en reposo se mantiene gracias a la bomba sodio-potasio dependiente de ATP que regula las concentraciones de los iones dentro

y fuera de la membrana. Así queda “preparada” para dar inicio a otro ciclo de despolarización.

Cuando un impulso es lo suficientemente potente para vencer el potencial de membrana en reposo (umbral de acción), provoca la apertura de los canales de sodio, y la entrada masiva de cationes dentro de la célula.

Como se expuso anteriormente, el interior de la célula tiene carga negativa, pero, al entrar grandes cantidades de sodio, esta cambia y obtiene carga positiva. Este fenómeno se conoce también como despolarización de membrana.

El influjo de sodio es seguido por un eflujo de potasio para mantener las características de la membrana, revirtiendo la electropositividad alcanzada por el sodio. Este proceso se denomina repolarización. El potencial de acción es el proceso de despolarización y repolarización de la membrana.

La difusión pasiva de iones y consecuente aparición del potencial de acción genera más potenciales de acción gracias a la activación de los canales adyacentes. De esta forma el potencial de acción se propaga a lo largo del nervio Como una ola en las fibras amielínicas y en forma de saltos de un nódulo de Ranvier al siguiente nódulo en las mielinizadas. Entre cada potencial de acción existe un periodo refractario en donde no es posible otra despolarización. Esto evita que la dirección también sea retrógrada.

Los canales dependientes de voltaje para el sodio el potasio y el calcio, son proteínas transmembrana que permiten la entrada y salida de estos iones dentro y fuera de la célula. Cada canal está compuesto por una o varias sub unidades beta y una sub unidad alfa, la cual es la principal responsable de su función, especificidad, activación y desactivación.

Cuando los canales de sodio pueden encontrarse en tres estados funcionales; reposo, inactivados, y abiertos ¹⁰.

Durante el estado de reposo, el canal no es permeable a los iones, pero una vez que la membrana se despolarice, el cambio en la polaridad de la membrana induce un cambio conformacional en la estructura del canal, pasando del estado de reposo a abierto. Es entonces cuando permite la entrada masiva de sodio por tan solo unos milisegundos para luego dar paso al siguiente estado conformacional; estado inactivo.

Existen dos tipos de estados de inactivación; la inactivación rápida y la lenta.

En la inactivación rápida, hay un polipéptido intracelular que está unido a la parte interna del canal. Este polipéptido móvil, se cierra en forma de bisagra y es sensible a los anestésicos locales. La inactivación lenta es poco conocida, y es resistente a los anestésicos locales.

Se han identificado nueve isoformas del canal de sodio voltaje dependiente (Nav1.1 a Nav1.9). Cada una de estas isoformas se puede encontrar en distintos tipos de tejidos y tienen umbrales diferentes, siendo además algunas de ellas únicas y específicas por ejemplo del sistema nervioso, y también más selectivas que otras a los anestésicos locales o a la tetrodotoxina (*ver tabla 1*). El estudio de estas isoformas ha permitido el entendimiento de algunas canalopatías hereditarias como en casos de dolor extremo paroxístico, imposibilidad para percibir el dolor y eritromegalia ⁸

1.1.3 MECANISMOS MOLECULARES DEL BLOQUEO NERVIOSO DE LOS ANESTÉSICOS LOCALES

Los anestésicos locales ejercen su acción al bloquear los canales de sodio dependientes de voltaje. Sin embargo, cabe resaltar que también pueden bloquear otros canales como los dependientes de potasio y receptores nicotínicos de acetilcolina. Otras moléculas como los antidepresivos tricíclicos, meperidina, anestésicos volátiles, ketamina y algunos anticonvulsivantes también pueden interactuar con los canales de sodio ¹⁰.

Cuando los anestésicos locales son administrados en cantidades adecuadas, y alcanzan el tejido nervioso, difunden a través de la membrana celular por gradiente de concentración (solo 1-2% de todo el anestésico local difunde) ⁸ y se unen a la porción interna del canal de sodio (específicamente en la sub unidad α), bloqueando la entrada de sodio sin afectar el potencial de membrana en reposo. Conforme los canales de sodio son bloqueados, se enlentece el impulso nervioso y el umbral para la conducción nerviosa aumenta, siendo cada vez más difícil lograr despolarizar la membrana, hasta que el potencial de acción no se puede generar y el impulso es completamente abolido.

Tabla 1. Isoformas canal de sodio dependiente de voltaje.

Nombre	Expresión tisular	Tetradotoxina	Canalopatías
Nav 1.1	SNC, corazón	Sensible	Epilepsia Febril Hereditaria
Nav 1.2	SNC, axones son mielina	Sensible	Epilepsia Febril Hereditaria
Nav 1.3	Tejido Fetal, GRD	Sensible	Desconocido
Nav 1.4	Músculo esquelético	Sensible	Parálisis hipercalémica periódica
Nav 1.5	Corazón, neuronas del embrión	No sensible	Síndrome de Brugada, Síndrome del QT largo
Nav 1.6	Nodos de Ranvier	Sensible	Desconocido
Nav 1.7	SNC, GRD, neuronas simpáticas	Sensible	Eritromegalia, trastorno paroxístico de dolor extremo, insensibilidad congénita al dolor
Nav 1.8	Neuronas pequeñas del GRD	No sensible	Desconocido
Nav 1.9	Neuronas pequeñas del GRD	No sensible	Desconocido

Tomado y modificado de Barash Clinical Anesthesia 7th ed.

GRD; ganglio de la raíz dorsal, SNC; sistema nervioso central.

La afinidad de los anestésicos locales por el canal de sodio es mayor cuando se encuentra abierto o inactivo, más que cuando está en estado de reposo. Cuando hay despolarizaciones frecuentes, aumenta la cantidad de canales unidos al anestésico local. A este fenómeno se le denomina *bloqueo uso dependiente*.

La concentración del anestésico local y el volumen influyen en el grado e intensidad del bloqueo nervioso. Además del tipo de fibra nerviosa y sus características intrínsecas, la concentración de anestésico local puede mostrar selectividad por ciertas fibras nerviosas (bloqueo diferencial), especialmente la bupivacaína y la ropivacaína⁸.

El volumen es otro factor importante ya que, si el volumen es poco, la transmisión aún podría generarse saltándose el segmento bloqueado y continuando la transmisión a pesar de anestésico local en altas concentraciones. Pero si el volumen es adecuado, incluso a concentraciones menores, lograría abolir el impulso por completo.

El bloqueo diferencial se observa también a la hora de establecerse el bloqueo de conducción con un orden muy acertado. Cuando varias fibras de distintas características son expuestas al anestésico local, algunas se bloquean antes que otras. Típicamente desaparece primero la función de las fibras autonómicas (tipo B preganglionar y C postganglionar), seguido de la sensibilidad táctil y de temperatura (tipo C), luego la propiocepción ($A\alpha$), después la función motora (también $A\alpha$), luego dolor agudo y temperatura ($A\delta$) y finalmente la sensación táctil suave o de cosquilleo (*ver tabla 2*).

Se podría deducir que entre más delgadas sean las fibras, van a ser más susceptibles a los anestésicos locales. Las fibras gruesas $A\alpha$ (motor y propiocepción) son menos sensibles a los anestésicos locales que las fibras de conducción más lentas y más delgadas $A\delta$. Así mismo, las fibras sin mielina tipo C (son algo más gruesas), que transmiten dolor y temperatura son menos susceptibles que las fibras tipo C del sistema nervioso autónomo. Sin embargo, esta regla no siempre se cumple, ya que las fibras $A\delta$ (1-4 μm) se bloquean más rápido que las fibras C (dolor burdo), sin mielina y más delgadas (0.3-1.3 μm)⁸.

Dado este comportamiento, no se podría adjudicar el mecanismo de selectividad o inicio con una explicación puramente farmacológica. También se debe tener en cuenta que al existir varias isoformas de los canales de sodio, las fibras pueden mostrar mayor o menor excitabilidad, propiedades intrínsecas de cada tipo de fibra.

Tabla 2. Clasificación de las fibras nerviosas

Clasificación	Diámetro en μm	Mielina	Velocidad de conducción (m/s)	Localización	Función
Aα, Aβ	6-22	(+)	30-120	Músculos y articulaciones aferentes y eferentes	Motor y propiocepción
Aγ	3-6	(+)	15-35	Eferente al huso muscular	Tono muscular
Aδ	1-4	(+)	5-25	Sensitivo aferente	Tacto, dolor y temperatura
B	<3	(+)	3-15	Simpático preganglionar	Función autonómica
C	0.3-1-3	(-)	0.7-1.3	Simpático postganglionar y sensitivo aferente	Función autonómica, dolor y temperatura

Tomado y modificado de Barash Clinical Anesthesia 7th ed.

1.2 FARMACOLOGÍA Y FARMACODINAMIA

Los anestésicos locales tienen propiedades únicas que les dota de características individuales como su potencia terapéutica y su relativa toxicidad.

1.2.1 PROPIEDADES QUÍMICAS. RELACIÓN POTENCIA-ACTIVIDAD

Los anestésicos locales son bases débiles (pueden aceptar un protón, pero con una afinidad baja). Presentan en su estructura tres elementos principales (*ver figura 3*); Un anillo aromático bencénico y un grupo amino, ambos separados por un tercer elemento o cadena intermedia, con un enlace de tipo éster o amida ¹⁴. El grupo de enlace tipo éster o amina determina su clasificación en dos grandes grupos; Amino amidas (lidocaína, mepivacaína, prilocaína, bupivacaína, levobupivacaína, ropivacaína) y amino ésteres (cocaína, procaína, clorprocaína, tetracaína, benzocaína) ¹⁴.

Esta clasificación establece además la diferencia en su metabolismo (esterasas plasmáticas en los amino ésteres y degradación hepática para las amino

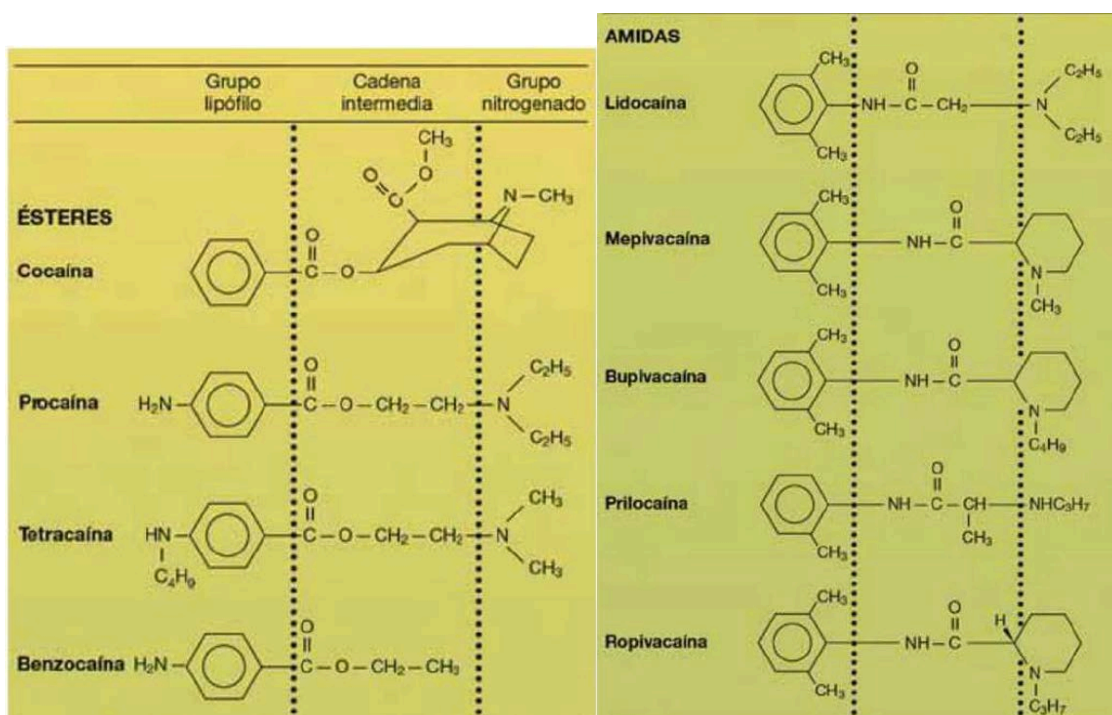
amidas), y también la aparición de reacciones alérgicas, pero ofrece poco a la hora de diferenciar sus propiedades biofísicas. A diferencia de las propiedades que le atribuyen la alcalinidad del grupo amida, la lipofilicidad relacionada con la sustitución del grupo alquilo del anillo aromático y la estereo química relacionada con los isómeros ⁸.

Como se mencionó, cada una de sus estructuras les confiere características específicas.

El grupo amino puede ser una amina secundaria o terciaria. Estas aminas son las responsables de que tengan un polo relativamente hidrofílico ¹³.

Al estar parcialmente protonado, el polo hidrofílico tiene carga positiva en un rango cercano al pH fisiológico ¹⁰.

Figura 3. Principales anestésicos locales tipo amida y éster



Fuente: Tomado y modificado de Farmacología Humana. Florez 6ta ed.

A excepción de la articaína que tiene un anillo tiofeno, los anestésicos locales poseen un anillo aromático de tipo benceno. Este grupo les confiere su

característica hidrófoba (y lipofílica) y es además responsable de su capacidad para unirse a membranas lipídicas. A mayor lipofilicidad, mayor potencia y duración terapéutica ^{10,13}. La lidocaína y la bupivacaína, son dos de los anestésicos locales más utilizados a nivel mundial. Ambos son amidas, pero difieren mucho en cuanto a su lipofilicidad y, por consiguiente, su hidrofobicidad. Mientras que la lidocaína tiene una latencia muy baja, su efecto clínico dura poco en comparación con la bupivacaína, lo cual está directamente relacionado con la hidrofobicidad de ambos, con una relación lidocaína-bupivacaína de 366:3420 ¹⁵.

En cuanto al pH, como se mencionó anteriormente, los anestésicos locales son bases débiles, con valores de pKa entre 7,5 y 9 ¹⁴. Las preparaciones comerciales de AL son usualmente sales con pH entre 6 y 7. Generalmente como hidroclouros solubles en agua.

El pKa es el pH al cual la fracción no ionizada es igual a la ionizada ^{10,12}. Los anestésicos locales con un pKa más cercano al pH fisiológico, tendrán una mayor fracción no ionizada, que atraviese la membrana celular con mayor facilidad y así un inicio de acción más rápido (*ver tabla 3*). La forma no ionizada o liposoluble difunde a través del epineuro y luego dentro de la célula.

Curiosamente, una vez dentro del citoplasma, es la porción ionizada, o catión que se une con avidéz al canal de sodio.

Tabla 3: Clasificación de los anestésicos locales

Anestésico local	pKa	% ionizado (pH 7.4)	Coefficiente de partición (Liposolubilidad)	% unión a proteínas
-Amidas-				
Bupivacaína	8.1	83	3420	95
Etidocaína	7.7	66	7317	94
Lidocaína	7.9	76	366	64
Mepivacaína	7.6	61	130	77
Prilocaina	7.9	76	129	55
Ropivacaína	8.1	83	775	94
-Ésteres-				
Clorprocaína	8.7	95	810	N/A
Procaína	8.9	97	100	6
Tetracaína	8.5	93	5822	94

Fuente: Tomado y modificado de Barash Clinical Anesthesia 7th ed.

La actividad y potencia también pueden ser afectadas por la estereo química de algunos anestésicos locales. Las mezclas racémicas son aquellas en las que hay moléculas donde uno de los átomos de carbono, se encuentra en una disposición quiral, o en espejo. El enantiómero es la molécula quiral pura (ropivacaína, levobupivacaína) ⁸.

Inicialmente los enantiómeros fueron diseñados con el fin de crear drogas más seguras con el costo de disminuir ligeramente la potencia y su efecto clínico. Se conoce poco sobre los mecanismos que conllevan a este comportamiento, pero la mayoría de autores coinciden en que debe de tratarse de un efecto particular sobre algunas isoformas de canales de sodio.

1.2.2 ADITIVOS A LOS ANESTÉSICOS LOCALES

La adición de algunos compuestos a los anestésicos locales puede modificar muchas de sus características clínicas. Esto es importante ya que puede significar un mejor perfil de seguridad, reducción de dosis y prolongación de su efecto deseado.

1.2.2.1 EPINEFRINA

Añadir vasoconstrictores a los anestésicos locales es una práctica muy frecuente, y unas de las principales ventajas de usar un vasoconstrictor es que aumenta el rango de seguridad del anestésico local. Se dispone así de un límite mayor de dosis máxima como en el caso de la lidocaína pura con dosis tope de 4.5 a 5mg/kg de peso a 7mg/kg al añadir epinefrina 1:200000 ¹⁰.

Otra ventaja es que prolonga el tiempo de bloqueo nervioso ya que disminuye la redistribución y reabsorción sistémica del anestésico local al aumentar el tono de los vasos circundantes, en contraste con el efecto vasodilatador de los anestésicos locales. También aumenta la intensidad del bloqueo, se cree, al favorecer la distribución intraneural del anestésico local ⁸

Además de los efectos mencionados, la epinefrina tiene un efecto analgésico intrínseco, al estimular los receptores alfa 2 de la terminal sináptica en cerebro y médula espinal.

La dilución preferida de epinefrina es 1:200000. Diluciones más concentradas podrían generar daño en los tejidos por toxicidad local, aparición de arritmias cardíacas y daño directo del nervio y médula espinal.

La anestesia tumescente es una modalidad de anestesia local utilizada en procedimientos estéticos como liposucción. Se usan grandes cantidades de lidocaína, diluida al 0.1%, con epinefrina diluida 1:200 000. La baja concentración y el efecto vasoconstrictor permiten el uso de dosis excesivamente altas de anestésico local, con rangos hasta de 35mg/kg hasta dosis tan altas como 50mg/kg. Sin embargo, existen casos de intoxicación relacionada con ésta técnica, reportando serias complicaciones, incluso muerte ¹⁶.

1.2.2.2 BICARBONATO

La alcalinización de los anestésicos locales ha demostrado disminuir el inicio de acción en unos cinco minutos. Típicamente se adiciona 1ml de bicarbonato de sodio al 8.4% por cada 10ml de anestésico local ¹⁰

Debido a que las preparaciones comerciales de anestésicos locales contienen un pH ácido de 3.9 a 6.4, la cantidad de moléculas no ionizadas o liposolubles es de alrededor de un 3%, y son las que pueden atravesar la membrana celular para ejercer su efecto clínico.

La alcalinización de los anestésicos locales, permite que su pH se acerque más a su pKa, y de esta forma, habrá una mayor parte de moléculas sin carga, o liposolubles, listas para atravesar la membrana de las fibras nerviosas. Sin embargo, existe un límite de alcalinización antes que la preparación precipite, con cifras de pH de 6 a 8⁸. Antes de que esto ocurra, es decir, con preparaciones alcalinizadas en concentraciones que eviten la precipitación, el porcentaje de anestésico local no ionizado es cercano a tan solo un 10%.

Otra ventaja de la adición de bicarbonato a los anestésicos locales es la disminución del dolor al infiltrar el tejido subcutáneo¹⁰.

1.2.2.3 OPIOIDES

El efecto sinérgico de los opiodes con los anestésicos locales a nivel neuroaxial es ampliamente conocido. Sin embargo, a nivel periférico, a pesar de existir receptores opiodes, su efecto es cuestionable^{17,18}, mientras que algunos autores afirman que sí tienen efecto clínico, otros estudios han fallado en demostrarlo.

1.2.4.4 AGONISTAS α_2

Los efectos de los α_2 agonistas en la analgesia espinal y supraespinal los convierte en una excelente herramienta en la analgesia intravenosa y neuroaxial. También existen receptores periféricos α_2 , donde los agonistas ejercen su acción inhibiendo la conducción de las fibras A y C, y favoreciendo la prolongación de los bloqueos nerviosos con anestésicos locales.

La clonidina mejora la analgesia y aumenta el tiempo de bloqueo por alrededor de 2 horas sin importar el tipo de anestésico local empleado¹⁸.

1.2.2.5 ESTEROIDES

El empleo de glucocorticoides potentes, específicamente dexametasona, prolonga el efecto del anestésico local en un 50% en el bloqueo interescaleno de una forma no dosis dependiente^{19,20}. Sin embargo se asocia con un retraso en el inicio de acción y retraso en la recuperación de la función motora²¹.

1.3 FARMACOCINÉTICA DE LOS ANESTÉSICOS LOCALES

La farmacocinética es el estudio de los procesos a los que es sometido un fármaco en su paso por el organismo¹⁴. Es decir, estudia cómo el organismo afecta al fármaco.

En el caso de los anestésicos locales, la concentración en el plasma depende de la dosis administrada y la velocidad de absorción desde los tejidos, su distribución local y sistémica, y su eliminación⁸.

Niveles elevados de anestésicos locales, podrían alcanzar un umbral tóxico y estimular de forma no deseada, tejidos con membranas excitables como el corazón y el sistema nervioso central.

La comprensión de estos mecanismos es de vital importancia a la hora de prevenir episodios de toxicidad sistémica por anestésicos locales, apeguándose a los estándares de calidad y seguridad.

1.3.1 ABSORCIÓN SISTÉMICA

La absorción sistémica de un anestésico local se puede ver influenciada por varios factores. Uno de los factores es la propiedad intrínseca del anestésico local. Los agentes más liposolubles se absorben de forma más lenta que los menos liposolubles. Esto ocurre por dos mecanismos; secuestro del anestésico local dentro del compartimento lipídico, y por un fenómeno de vasoconstricción (por inhibición del óxido nítrico) que se observa en todos los anestésicos locales (pero principalmente los más potentes) cuando se encuentran en concentraciones bajas, disminuyendo su tasa de absorción¹⁰. En concentraciones altas no parece haber diferencia, ya que todos los anestésicos causan vasodilatación (excepto la cocaína)²².

De esta misma forma, al adicionar un vasoconstrictor como la epinefrina, se reduce la absorción del anestésico local, y se prolonga la duración del bloqueo

nervioso ¹⁸. De igual forma sucede al comparar la absorción de un anestésico local, por ejemplo, lidocaína con y sin vasoconstrictor en un espacio ampliamente vascularizado como el espacio intercostal, con una reducción de un 18% del promedio en el pico plasmático de lidocaína.

Otro factor que influye sobre la tasa de absorción de los anestésicos locales es el sitio de administración. Las mismas concentraciones y dosis de un mismo fármaco pueden tener distintas tasas de absorción ⁸. Esto se relaciona con la vascularidad del sitio de inyección, siendo mayor con la administración intravenosa, y en orden decreciente, transtraqueal, interpleural, en el espacio intercostal, epidural y caudal, plexo braquial, femoral y ciático, subcutánea ^{8,10,14}. Por último, la absorción también depende de la dosis empleada de una forma directamente proporcional. A mayor dosis, mayor absorción. Esto no se relaciona con la concentración ni la velocidad de inyección ²³.

1.3.2 DISTRIBUCIÓN

El patrón de distribución de los anestésicos locales, no se puede explicar con la concentración plasmática en un estado de “equilibrio”. Mientras el volumen aparente de distribución sí se relaciona con las concentraciones plasmáticas, estas no representan las concentraciones reales en los tejidos ³⁸

La distribución depende de 3 factores principales; La perfusión tisular, el coeficiente de partición sangre/tejido, y la cantidad de tejido o masa de distribución ¹⁰.

Los órganos altamente perfundidos son los responsables de la captación rápida inicial o fase alfa. El cerebro junto con pulmones, riñones, hígado y corazón son los órganos con mayor perfusión (desafortunadamente son el cerebro y el corazón los más afectados por la toxicidad). Le sigue la fase beta, de distribución más lenta, que involucra órganos moderadamente perfundidos como intestinos y músculo.

La disminución del gasto cardíaco lentifica la distribución, pero también reduce el transporte para el metabolismo de algunos anestésicos locales (amidas), esto aumenta su toxicidad ⁹.

Sobre el coeficiente de partición tejido/sangre, un aumento en la liposolubilidad se asocia con mayor captación por los tejidos liposolubles desde el

compartimento acuoso y una mayor unión a proteínas plasmáticas, especialmente los anestésicos tipo amino amida se unen a la α -1 glicoproteína ácida (se unen de 50-95%)⁹, que es muy específica para ellos, pero con muy poca capacidad de carga¹⁴²⁴. También se unen en menor grado a la albúmina. Por ejemplo; durante un bloqueo regional intravenoso (bloqueo de Bier), 50% de la dosis original de anestésico local se encuentra unida a tejidos y proteínas plasmáticas aún luego de haber transcurrido 30 minutos de la reperusión⁹.

1.3.3 METABOLISMO Y ELIMINACIÓN

La biotransformación de los anestésicos locales es de vital importancia, ya que la toxicidad sistémica depende en gran medida de la relación que existe entre las velocidades de absorción y su eliminación. Como se explicó anteriormente, la velocidad de absorción depende de varios factores modificables, como la incorporación de un vasoconstrictor. Sin embargo, la biotransformación y eliminación varían considerablemente.

Los ésteres son metabolizados por medio de hidrólisis por esterasas plasmáticas (principalmente colinesterasas) y esterasas a nivel hepático. El líquido cefalorraquídeo contiene poca (o nula) cantidad de esterasas, por lo que el fin de su acción está dado por la absorción del anestésico local y su metabolismo sistémico^{9,14}

La hidrólisis de ésteres es un mecanismo rápido, los metabolitos resultantes son hidrosolubles y excretados por la orina. La procaína y la benzocaína son metabolizados a ácido paraaminobenzoico (PABA), el cual se relaciona con raras reacciones de anafilaxia¹⁰.

En el caso de los anestésicos locales de tipo amino amida, su metabolismo es más lento que los ésteres. El metabolismo de las amidas realiza por la acción de CYP hepáticas (citocromo P-450), inicialmente por reacciones tipo N-desalquilación, luego hidrólisis. Son de especial atención los pacientes con hepatopatía grave, en los que se piensa utilizar dosis altas de anestésicos locales⁹. El aclaramiento hepático es una función de la velocidad de extracción y el flujo sanguíneo hepático¹⁶. La velocidad de extracción depende de la cantidad de proteínas plasmáticas.

Como se mencionó anteriormente, los anestésicos locales tipo amino amida se unen principalmente a la α -1 glicoproteína ácida. Factores como el cáncer, cirugías recientes, traumatismos, infarto agudo de miocardio, tabaquismo y uremia, aumentan la concentración de la α -1 glicoproteína ácida. Por otro lado, el uso de anticonceptivos orales la disminuye y en los neonatos, esta proteína está disminuida⁹. Esto influye en la toxicidad de los anestésicos locales ya que varía la cantidad que llegaría al hígado para su metabolismo.

El papel de los pulmones ha sido bien estudiado por medio de autoradiografía, centellografía, y análisis de tejido. La capacidad de extracción de anestésicos locales por los pulmones es de un 20% y hasta un 40%. Sin embargo, este proceso se satura¹⁶.

La excreción es por vía renal, y a pesar de ser metabolitos inactivos casi en su totalidad, en insuficiencia renal la toxicidad de anestésicos locales se incrementa.

SECCIÓN 2. INTOXICACIÓN SISTÉMICA POR ANESTÉSICOS LOCALES

2.1 HISTORIA DE LA TOXICIDAD SISTÉMICA DE LOS ANESTÉSICOS LOCALES: DE LA HOJA DE COCA A LA ACTUALIDAD

2.1.1 LA ÉPOCA DE LA COCAÍNA

Con la introducción de la cocaína en la práctica clínica, muchos cirujanos, con entusiasmo hicieron de ésta su herramienta para alivio del dolor ⁶. En 1887, Mathison escribió una revisión de 50 casos de toxemia por cocaína, 4 de ellos murieron por complicaciones “cardiorrespiratorias”. Cuatro años más tarde tenía 76 casos más en los que las convulsiones y la falla respiratoria fueron los síntomas iniciales. También describió eventos cardíacos deletéreos usando frases como “distrés cardíaco”, “pulso rápido intermitente”, y “palpitaciones intensas y acción cardíaca irregular”. Describe un caso en el que los ruidos cardíacos “podían ser escuchados a dos pasos del paciente”.

Mathison hizo varias observaciones que son relevantes en la actualidad ². Creía que los reportes de reacciones adversas fatales con cocaína eran solo un pequeño grupo de un gran número de casos no registrados. Creía además que la dosis era más peligrosa en pacientes con enfermedades renales y cardíacas, y esto predisponía a mayor toxicidad. Y finalmente, recomendaba tener disponibles drogas para la resucitación en caso de un evento fatal. En aquel tiempo, amoníaco, éter hipodérmico y cafeína.

2.1.2 APARICIÓN DE LA PROCAÍNA

Ante la aparición de nuevos casos de intoxicación por cocaína (y sus efectos lesivos locales), no se sabía con certeza si las fatalidades eran el resultado de las convulsiones, de la falla respiratoria, o por cardiotoxicidad.

Esto motivó a la búsqueda de nuevos agentes, con mejor perfil de seguridad. En el año 1904, Einhorn y sus colaboradores encontraron 18 compuestos tipo éster de ácido benzoico, basados en la composición de la cocaína (también un éster de ácido benzoico). Uno de éstos compuestos era la procaína.

Rápidamente, la procaína sustituyó a la cocaína, pero otros eventos de toxicidad sistémica continuaron siendo una preocupación. En 1924, La Asociación Médica Americana, funda bajo la dirección del Dr. Emil Mayer, el comité para el estudio de los efectos tóxicos de los anestésicos locales. Su reporte inicial, también en el mismo año, comprendía una revisión de 43 fatalidades relacionadas con el uso de anestésicos locales. Muchas de éstas reacciones iniciaban como convulsiones o falla respiratoria, como lo describió Mathison, pero en otras, el paro cardíaco era la presentación inicial.

Este comité encontró además que cuando ocurrían estos eventos, raramente se disponía de medidas para contrarrestar la intoxicación, y que el tratamiento de estos accidentes debía iniciar con una respiración artificial y masaje cardíaco. Otro aspecto a señalar es que el uso de morfina y epinefrina tampoco parecía ser utilidad. Por último, Mayer y colaboradores recomendaban la prevención, y que, con precauciones adecuadas, el operador raramente tendría un caso de intoxicación seria.

2.1.3. ÉPOCA MODERNA

Luego de la introducción de la procaína, el casi abandono de la cocaína, y el reconocimiento y definición de los factores de riesgo de toxicidad sistémica de los anestésicos locales, siguió una época de estabilidad relativa por medio siglo. La aparición de 2 anestésicos locales nuevos, de larga duración, y más liposolubles terminó con la “calma relativa” de eventos tóxicos fatales.

Uno de ellos, la bupivacaína, sintetizada en 1957, y utilizada por primera vez 6 años más tarde en países escandinavos. El otro, la etidocaína, aparece en el año 1970, solo que su popularidad se limitaba por presentar “*bloqueo diferencial opuesto*” con bloqueo motor más profundo que el sensitivo.

Los primeros efectos adversos de la bupivacaína aparecieron con el uso en parturientas, con bloqueo paracervical. Esta técnica era muy utilizada, pero tenía el inconveniente de ser un alivio de poca duración con los anestésicos anteriores, hasta que se dispuso de la bupivacaína.

Los eventos relacionados con su uso, bradicardia materna y 23 casos de muerte fetal, fueron atribuidos a la bupivacaína. Aún existe la duda si la bupivacaína

tiene un mayor riesgo para el feto. La técnica paracervical cae en desuso con el crecimiento de las técnicas neuroaxiales.

La bupivacaína dejó de utilizarse en bloqueos paracervicales, con el mayor uso epidural. Los efectos adversos de la bupivacaína se limitaban a toxicidad del sistema nervioso central y algunos cardiovasculares “leves” (hipotensión, bradicardia). En 1970 Moore presenta 30 casos de bloqueo epidural y bloqueos regionales en los que un paciente desarrolló trigeminismo ventricular. Lund y colaboradores presentaron una serie de 514 bloqueos con bupivacaína, en los que exceptuando “los efectos cardiofisiológicos epidurales de la bupivacaína”, hubo un caso de paro cardíaco, que atribuyeron a espinalización del bloqueo.

La primera mayor complicación relacionada con el uso de bupivacaína en anestesia regional, fue reportada por Edde y Deutsch. En un bloqueo interescaleno, el paciente desarrolló fibrilación ventricular inmediatamente después de administrar 20 ml de bupivacaína al 0.5%. Este evento no se pudo atribuir completamente a la bupivacaína ya que el paciente presentaba muchas comorbilidades. Fue satisfactoriamente resucitado.

Prentiss en 1979, describe lo que podría ser el caso centinela, en lo que respecta a las intoxicaciones por anestésicos locales cuando realizó una anestesia caudal en un adulto sano de 31 años. Luego de una dosis de prueba negativa de 5 ml de etidocaína al 0.1%, administró 20 ml más, resultando rápidamente en convulsiones y fibrilación ventricular. La resucitación duró 75 minutos y el paciente se recuperó sin ninguna secuela.

Albright revisó los casos presentados por Prentiss y Edde junto con otros 5 casos no publicados en 1979^{25,26}. Albright recalca la importancia de la dosis, y que esta se relaciona con la aparición de eventos cardiotóxicos citando los trabajos de Steinhaus, que había señalado que la dosis para presentar eventos adversos cardíacos era 4 veces la dosis que se asociaba con toxicidad del sistema nervioso central.

Después, Moore publica una serie de más de 20 mil casos de bloqueos regionales, en los cuales, no hubo afectación cardíaca, solo 32 casos con convulsiones. Moore defiende que, si se trata la hipoxia y la acidosis en los eventos convulsivos, se evita el colapso cardiovascular.

Albright insistía en la necesidad de elaborar estudios experimentales para establecer la eficacia y seguridad de los anestésicos locales, así como un posible antídoto o tratamiento eficaz.

2.1.4 FASE EXPERIMENTAL

En 1982, Liu y colaboradores investigaron la toxicidad de varios anestésicos locales tipo amino amida, en perros anestesiados con ventilación mecánica, y encontraron que la toxicidad era proporcional a su potencia ²⁷. En los perros en los que administró bupivacaína a dosis pro convulsivantes, el 25% presentó fibrilación ventricular. Ningún perro en el grupo de lidocaína presentó arritmias. El mismo año, Jong y colaboradores habían encontrado un poco antes, con experimentos en gatos, que la bupivacaína y la etidocaína podrían inducir a arritmias cardíacas incluso con 60% de la dosis a la cual se esperarían convulsiones ²⁸. Esto tampoco ocurría con la lidocaína, que tenía un margen de hasta 2.5 veces la seguridad de la etidocaína y la bupivacaína.

Otros estudios llevados a cabo en 1985 en ovejas, confirman la relación de menores dosis de etidocaína y bupivacaína con la aparición de eventos cardiovasculares ²⁹⁻³¹. También señalan la relación entre hipoxia, hipercapnia, acidosis y posiblemente el embarazo, con umbrales menores de toxicidad.

2.1.5 INTERVENCIÓN REGULATORIA DE LA FDA

En 1983 la FDA (de Food and Drug Administration de Estados Unidos), recibía el reporte de 12 casos de paro cardíaco relacionados (10 de ellos), con el uso de bupivacaína al 0.75%, de difícil reanimación, si no imposible. Estos casos, y otros 8 publicados por Albright (6 fatales), motivaron a la industria a no recomendar esta concentración en las pacientes embarazadas y en los bloqueos regionales intravenosos. Sin embargo, poco tiempo después, con la aparición de eventos cardíacos con bupivacaína al 0.25%, se entendería que la toxicidad cardiovascular se relacionaba con la dosis y no con la concentración.

A pesar de estas modificaciones, el riesgo de muerte por eventos cardiovasculares parecía no tener un tratamiento efectivo, exceptuando el uso

de la bomba de bypass cardiopulmonar. Hasta que apareció la emulsión de lípidos.

2.1.6 ÉPOCA ACTUAL

El papel de la emulsión de lípidos en la toxicidad por anestésicos locales, es el capítulo más reciente en la historia de los anestésicos locales.

El Dr. Guy Weinberg es, quizás la persona más influyente sobre el estudio y tratamiento de la intoxicación grave por anestésicos locales con lípidos.

Gracias a observaciones, experimentos y decisiones clínicas, desde su descubrimiento ha publicado numerosos trabajos, incluyendo una página web sin fines de lucro, www.lipidrescue.org³², en donde pone a disposición amplia información, reportes de caso, espacio para reportar casos y recomendaciones.

En 1997, el Dr. Weinberg publica lo que sería el inicio de una serie de eventos afortunados que lo llevarían al descubrimiento de la emulsión de lípidos³³. Se trata de un caso de toxicidad en una paciente, con diagnóstico de acidemia isovalérica. Este es un trastorno metabólico en el que existe una deficiencia en la enzima isovaleril coenzima A deshidrogenasa, por una mutación en el cromosoma 15, que provoca una incapacidad de degradación de las proteínas de la dieta, principalmente relacionada con el metabolismo de la leucina. Esto produce niveles altos de ácido isovalérico y mala absorción de proteínas y el tratamiento consiste en corregir la acidosis, y suministrar aminoácidos exógenos como glicina y carnitina. La paciente, una joven de 16 años, 60 kg de peso, bajo anestesia general con isoflurano, fue infiltrada con anestesia tumescente en ambas axilas con 300 ml de bupivacaína al 0,0075%, con epinefrina 1:1000 000 en lactato de Ringer^{33,34}. Esto en total tan solo representa 22 mg de bupivacaína. Cuatro minutos más tarde, el ritmo del electrocardiograma pasó de ser un ritmo sinusal de 80 LPM, a bradicardia sinusal de 40 LPM, ritmo de la unión, seguido de ritmo de complejos anchos de 20 LPM. La presión sanguínea bajó de 130/70 mmHg a 60/40 mmHg. Se dio tratamiento con efedrina y se suspendió el agente halogenado. Seguidamente presentó taquicardia ventricular con 160 LPM. Se administró lidocaína 100mg con epinefrina 100mcg. Seguidamente el ritmo pasó a taquicardia sinusal de 150 LPM. El procedimiento se suspendió y la paciente despertó sin secuelas

neurológicas, pero con prolongación del QT en el electrocardiograma persistente y disfunción ventricular izquierda moderada en el ecocardiograma. Una semana después el QT en el EKG se había normalizado.

Weinberg llegó a la conclusión erróneamente que este trastorno metabólico, conllevaba a un aumento en la toxicidad por acumulación de ácidos grasos dentro de la mitocondria³⁴. Tuvo entonces la idea de administrar lípidos intravenosos en ratas para aumentar la sensibilidad y cardiotoxicidad de la bupivacaína. Sin embargo, estas ratas resultaron ser más resistentes a los efectos tóxicos, logrando cardioprotección, en lugar de aumento de la toxicidad. Esta serendipia lo motivó a realizar una serie de experimentos en ratas. En 1998 publica un artículo donde administra en un grupo de ratas, solución salina al 0.9% (grupo control), y emulsión de lípidos al 10%, 20% y 30% en otro grupo. En el grupo control la dosis requerida para producir asistolia fue de 12.7 mg/kg, mientras en el grupo de emulsión de lípidos al 30%, se necesitó hasta 111mg/kg para producir asistolia. En el grupo control, utilizó emulsión de lípidos como tratamiento de rescate, obteniendo también resultados satisfactorios. Weinberg dedujo que al cambiar el coeficiente de partición de la bupivacaína añadiendo lípidos al plasma, las moléculas de bupivacaína podrían “ahogarse”, disolverse y unirse a estos dejando su fase acuosa. Llamó a este mecanismo “*lipid sink*” o hundimiento (secuestro) lipídico. Sin embargo, no creía que se tratara de un secuestro como tal, sino posiblemente, un transporte desde el plasma, el cerebro y el corazón, hacia órganos que “secuestran lípidos”, como el musculo esquelético y el hígado³⁵, para luego devolverlos a la circulación de forma más lenta para ser metabolizados, encontrando niveles relativamente bajos de bupivacaína plasmática⁷. Estos hallazgos lo llevaron a experimentar en especies mayores como perros³⁶. Demostró mejoría en la supervivencia, menos acidosis en el tejido cardíaco y mejores presiones parciales de oxígeno en el grupo tratado con lípidos.

No fue hasta 8 años más tarde que se pudo confirmar en un paciente, sano, que sufrió de intoxicación con una mezcla de 20 ml de bupivacaína al 0.5% y 20 ml de mepivacaína al 1.5%, en un bloqueo interescaleno³⁷. El paciente desarrolló signos de cardiotoxicidad refractaria a maniobras convencionales de soporte cardíaco avanzado. Después de 20 minutos de rescate cardiopulmonar sin éxito, se le administró 100 ml de Intralipid al 20%, y respondió a

cardiodesfibrilación, recuperándose sin secuelas. Meses más tarde fueron apareciendo más reportes y más trabajos de resucitación exitosa con lípidos en intoxicaciones por anestésicos locales^{38,39}, y con otros fármacos como verapamilo, clomipramina, bupropión, olanzapina y haloperidol, entre otros^{34,40-42}

2.2 EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia de la toxicidad sistémica por anestésicos locales es muy difícil de estimar. Desde la publicación de varios casos por el Dr. Albright en 1979, declaraba que la verdadera incidencia era posiblemente sesgada. Desde el primer reconocimiento de un caso en 1880 con la introducción de la cocaína, el problema persiste 130 años después⁴³.

Esto de acuerdo con la gran mayoría de estudios, tiene un origen multifactorial. La cardiotoxicidad relacionada con niveles plasmáticos tóxicos de anestésicos locales de larga duración, ha sido de preocupación por las autoridades de salud durante los últimos años.

Por un lado, existe un sub reporte de todos los eventos adversos relacionados con el acto anestésico. Por otro lado, es posible que muchas de estas reacciones, que podrían calificarse como presentaciones leves y que no sean definidas como intoxicaciones por no ser eventos mayores, o que no se reporten porque pasan desapercibidas⁴⁴.

También es común que se asocie la técnica de anestesia regional con anestesia general. Cuando se realiza un bloqueo de escalpe en procedimientos neuroquirúrgicos, un retraso en el despertar, o un despertar de características no esperadas, deben hacer sospechar de una posible toxicidad, y no solamente pensar en daño cerebral asociado a la cirugía³⁹. En caso de que se produzca una reacción no fatal, o poco evidente, también contribuiría con el sub reporte de casos en un tiempo determinado.

Existen diferencias en cuanto a la incidencia entre los casos que se han presentado en el *Closed Claims Data Project Analysis*⁴⁵. En él se encuentran 88 casos de sentencias por daños ocasionados a pacientes y tan solo nueve casos de muerte asociadas al uso de anestésicos locales luego de un procedimiento. Un 10% se relacionó con técnicas de anestesia regional.

La inyección inadvertida intra arterial, se asocia con técnicas de anestesia regional en el cuello. La toxicidad intra arterial se caracteriza por un inicio súbito de síntomas neurológicos por la entrada del anestésico local en la circulación cerebral ⁴⁶. No se necesitan grandes cantidades de anestésico local para generar síntomas ya que la concentración hacia los tejidos es mayor que en otras presentaciones (inyección intravenosa inadvertida, reabsorción desde un sitio periférico). Dichosamente cuando se presentan convulsiones son de corta duración, gracias a que usualmente es poca cantidad la que se inyecta y el flujo cerebral rápidamente remueve el anestésico local.

Por otro lado, la inyección intravenosa inadvertida, al realizar procedimientos caudales y epidurales, se relaciona con mayores niveles de anestésicos en plasma. Es posible que la ingurgitación de plexos venosos epidurales durante el embarazo, predisponga a la rápida absorción de grandes cantidades de anestésico local, suficiente para desencadenar crisis convulsivas incluso de mayor duración que las que suceden a la inyección intra arterial, a pesar que gran cantidad de anestésico local es secuestrado a nivel pulmonar y otra cantidad puede estar siendo metabolizado a nivel hepático. Concentraciones plasmáticas de 2-4 mg/L se asocian a toxicidad neurológica y cardiovascular ⁴⁷. Una tercera fuente es la absorción local luego de un bloqueo nervioso periférico o infiltración subcutánea de grandes cantidades de anestésico local. En estos casos, el inicio de los síntomas podría retrasarse hasta 30 minutos después de haber realizado el procedimiento.

Existe una marcada diferencia entre los eventos reportados antes y después del año 1981 ^{6,25}. Antes de ese año, la frecuencia cumulativa de toxicidad sistémica, según varios reportes, era de 100 por cada 10 mil procedimientos epidurales. Bonica y colaboradores presentaron una incidencia del 3% en pacientes obstétricas ⁴⁸.

Después de 1981, luego de alcanzar una mejor comprensión de los efectos cardiotóxicos de los anestésicos locales, y la mayor atención a protocolos de seguridad, los eventos de toxicidad sistémica tuvieron un importante descenso. Tanaka y colaboradores presentaron una frecuencia de 11 por cada 10 mil anestésias epidurales. Brown y colaboradores, en la Clínica Mayo encontraron una frecuencia de 1.2 casos por cada 10 mil epidurales, similar a los datos publicados por Auroy en Francia.

En lo que respecta a los procedimientos regionales, la toxicidad sistémica parece ser más frecuente. Brown, Borgeat y Auroy reportan 20, 20, y 7.5 casos por cada 10 mil bloqueos regionales respectivamente.

La anestesia regional ha tenido un repunte nada despreciable los últimos años. Con el advenimiento del ultrasonido y su mejor disponibilidad y accesibilidad, aunado a beneficios en el resultado de analgesia y anestesia regional, creación de protocolos de seguridad, y acceso a programas formativos, han permitido una gran mejoría en las habilidades individuales. Sin embargo, los riesgos potenciales de intoxicación mayor por anestésicos locales (definido como convulsiones y paro cardíaco), continúan siendo de especial preocupación. Datos más actuales reportan un riesgo mayor de este tipo de eventos, entre 4 y 5 veces más frecuentes, cuando se comparan los bloqueos de nervios periféricos con técnicas neuroaxiales ⁴⁴. La incidencia real continúa siendo difícil de estimar, ya que son muy raros y los estudios cuentan con poblaciones muy pequeñas. Se estima una frecuencia de 0.6 a 0.9 episodios convulsivos por cada 1000 bloqueos de nervios periféricos.

En el 2016 Spencer Liu y colaboradores publicaron un artículo donde reportaban casi 90 mil bloqueos periféricos durante 6 años en el *Hospital For Special Surgery* (HSS) en Nueva York, encontrando tan solo 3 casos de crisis convulsivas y ninguna parada cardíaca ^{44,49}.

Más recientemente, Mörwald y colaboradores encontraron un riesgo acumulado de 0.18%. Realizaron un análisis de 1 407 600 pacientes de los cuales 238 400 recibieron anestesia regional y fueron sometidos a cirugía ortopédica ⁵⁰. De todos los pacientes que recibieron anestesia regional con bloqueos de nervios periféricos, 434 individuos tuvieron convulsiones, paro cardíaco o tuvieron que administrarles emulsión de lípidos.

2.3 MECANISMO DE TOXICIDAD SISTÉMICA

Existen varios mecanismos asociados a la toxicidad sistémica por anestésicos locales. Los tejidos excitables con canales de sodio sensibles de voltaje son los más afectados, sin embargo, no son exclusivos. El entendimiento de estos mecanismos ha logrado establecer protocolos de seguridad y tratamiento de la

intoxicación aguda, a pesar que aún falta evidencia que justifique de forma completa el cuadro clínico.

2.3.1 CUADRO CLÍNICO

Los anestésicos tienen como sitio de acción, los canales de sodio dependientes de voltaje, entre otros canales iónicos. La gran mayoría de los síntomas de intoxicación resultan de la interacción de los anestésicos con otros receptores y canales de tejido excitables como el sistema de conducción cardíaco (Nav 1.5), ganglios autonómicos, músculo cardíaco, y neuronas en el sistema nervioso central ¹².

La presentación clásica que aparece en la literatura es un complejo de síntomas con agravamiento progresivo, iniciando con síntomas prodrómicos como tinitos, adormecimiento circumoral, sabor metálico, confusión, mareos, disartria, obnubilación, seguido de agitación, hasta causar convulsiones (incluso coma), y finalmente arritmias cardíacas graves y paro cardíaco. Sin embargo, no todos los casos se presentan de igual manera, y el orden de presentación de síntomas puede variar en algunas ocasiones ^{26,51}.

En el sistema nervioso central, los síntomas son determinados por las concentraciones plasmáticas de anestésico local ^{8,10,12}. Dependiendo de las concentraciones alcanzadas y la velocidad se pueden presentar desde trastornos leves sensoriales como adormecimiento circumoral, parestesias en lengua, mareos, tinitos, visión borrosa, hasta signos de excitación en un inicio (intranquilidad, nerviosismo, verborrea y sensación de muerte inminente), contracciones musculares que son premonitorias del inicio de convulsiones tónico clónicas, y luego depresión y coma, con falla respiratoria y paro cardiorrespiratorio (por disregulación autonómica desde el sistema nervioso central y atenuación de la respuesta de los baroreceptores) ⁵². La amígdala parece ser el foco epileptógeno principal, seguido por el hipocampo, y parecen ser el resultado del bloqueo de vías inhibitorias de la amígdala ¹⁶. Los canales GABA de cloruro parecen ser un blanco inicial de los anestésicos locales. Estos canales responden bien a las benzodiazepinas y barbitúricos (ya que también presentan ligandos en su superficie) y son de gran utilidad para finalizar las convulsiones. Algunos estados patológicos como la hipoxia y la hipercapnia

podrían aumentar el riesgo de estas manifestaciones, al disminuir el umbral de las convulsiones, mientras que la hiperventilación, la alcalosis, y el uso de sedantes e hipnóticos tienen un factor protector ⁵³.

En el sistema cardiovascular, las manifestaciones son muy variadas igualmente, y se relacionan con la potencia y liposolubilidad del anestésico local ⁸. Generalmente siguen un curso bifásico. A concentraciones no tan altas, durante la fase excitatoria del sistema nervioso central, se activa el sistema simpático, presentando taquicardia e hipertensión. A concentraciones mayores comienzan a aparecer los efectos tóxicos propios del sistema cardiovascular ¹⁶. Por lo general se necesitan concentraciones plasmáticas de hasta 3 veces las necesarias para producir síntomas neurológicos, sin embargo, no siempre se cumple esta regla.

Concentraciones elevadas de anestésicos locales reducen la conductividad eléctrica y la contractilidad cardíaca. Todas las moléculas de anestésicos locales pueden causar un prolongamiento del PR y mayor duración del QRS en el electrocardiograma, con eventual cese de la función espontánea de marcapaso por acción directa sobre los canales de sodio voltaje dependientes ¹⁶. Si el bloqueo de los canales de sodio persiste, aparecen arritmias por reentrada. El bloqueo de algunos de los canales de potasio y calcio contribuyen a la toxicidad. La influencia arritmogénica de la bupivacaína parece estar relacionada con la edad, siendo más severa en edades mayores ⁵⁴.

Existen varias diferencias entre los anestésicos locales potentes y su cardiotoxicidad, especialmente la bupivacaína. La ropivacaína y la levobupivacaína tienen un potencial cardiotoxico 30 a 40% menor que la bupivacaína, en modelos animales ⁵⁵². La levobupivacaína, además, parece tener menos actividad sobre el bloqueo del potencial de acción cardíaco que su par racémico. El enantiómero dextro rotatorio es siete veces más potente al unirse con los canales de sodio. Así mismo el grupo propilo de la ropivacaína es menos cardiodepresor. La bupivacaína, por el contrario, tiene una mayor afinidad por los canales de sodio en sus estados de reposo e inactivos. Mientras que los demás anestésicos locales se disocian de los canales de sodio en la diástole, la bupivacaína lo hace de manera más lenta. Este es el concepto de entrada y salida descrito por Clarkson. La lidocaína tiene una

unión con los canales de calcio de forma de entrada rápida y salida rápida (*fast-in fast-out*), mientras que la bupivacaína es entrada rápida salida lenta (*fast-in slow-out*), o entrada lenta salida lenta (*slow-in slow-out*). Se han reportado casos de asistolia con dosis (excesivamente altas) de 800 a 1000 mg de lidocaína ⁵⁶.

El efecto inotrópico negativo parece estar relacionado con un bloqueo de los canales de calcio miocárdico, bloqueo de la bomba ATPasa de calcio en el retículo sarcoplasmático y disfunción de la interacción de actina y miosina ⁵⁷. Sobre el musculo liso vascular, cuando se emplean dosis bajas, los anestésicos locales causan vasoconstricción. A dosis mayores causan vasodilatación. Sin embargo, en la circulación pulmonar existe una marcada vasoconstricción sin cambios en el gasto cardíaco, por lo que se considera una hipertensión pulmonar primaria ⁸. Sobre la circulación coronaria, se ha observado disminución del flujo en corazones en paro, posiblemente relacionado a un bloqueo del canal de K ATPasa ⁵⁷. Sobre el musculo esquelético, la miotoxicidad parece estar mediada por la mitocondria, y la entrada masiva de calcio al citosol ⁵⁸.

Existe evidencia que soporta la acción de la bupivacaína sobre el metabolismo y la respiración celular de los miocitos. Al parecer por un mecanismo que involucra el metabolismo de ácidos grasos y la carnitina. Los anestésicos locales provocan una inhibición de la carnitina- acilcarnitina translocasa ⁵⁹. El grado de inhibición es proporcional a la potencia del anestésico local.

La Acetil coenzima A (Acetil CoA) de cadena larga es la forma activa de los ácidos grasos de cadena larga ¹³. La Acetil CoA se transfiere del citosol hacia la mitocondria a través de la membrana externa mitocondrial en presencia de carnitina por la carnitina palmitoiltransferasa I (CPT I), formando acilcarnitina de cadena larga y generando coenzima A libre. La acilcarnitina de cadena larga formada es transportada a la matriz mitocondrial por carnitina- acilcarnitina translocasa (CACT). En la matriz mitocondrial, la carnitina palmitoiltransferasa II (CPT II) convierte (en presencia de coenzima A) la acilcarnitina de cadena larga, en carnitina y ácidos grasos de cadena larga. Los ácidos grasos de cadena larga resultantes son los que por medio de la beta oxidación, formando acetil CoA, servirán en el ciclo de Krebs en la respiración celular. La carnitina que había resultado por la acción de la CPT II, es acetilada por la carnitina

acetil transferasa (CAT). La acetil carnitina resultante y la carnitina libre son transportados fuera de la matriz mitocondrial y fuera de la mitocondria por la CACT, para servir como sustrato en nuevos procesos.

La bupivacaína inhibe fuertemente la carnitina- acilcarnitina translocasa. De esta forma impide la entrada de acilcarnitina de cadena larga en la membrana mitocondrial y reduce la salida de esta para realizar un nuevo proceso.

La bupivacaína y la ropivacaína (en menor grado) provocan trastornos dosis dependiente en la bioenergética mitocondrial ⁶⁰. Dos mecanismos se han propuesto como principales efectos a nivel mitocondrial. Uno es la estimulación de la captación de oxígeno, que parece estar relacionado con el desacople de la fosforilación oxidativa. El otro mecanismo es por inhibición de la cadena respiratoria a nivel del complejo I (NADH ubiquinona reductasa). Los dos efectos impresionan ser contradictorios, pero llevan a un final común, que es la disminución de síntesis de ATP mitocondrial.

2.4 FORMAS DE PRESENTACIÓN CLINICA

Di Gregorio y colaboradores realizaron una búsqueda sobre publicaciones de presentación clínica de intoxicación sistémica por anestésicos locales entre 1979 y 2009 ²⁶. Encontraron un total de 93 eventos.

Sobre el inicio de los síntomas, un 75% de los eventos iniciaron antes de los 5 minutos del procedimiento (se presume por inyección intravascular inadvertida, y 25% lo hicieron después (posiblemente por acumulación in situ y absorción lenta). Uno de los casos debutó con síntomas a los 60 minutos.

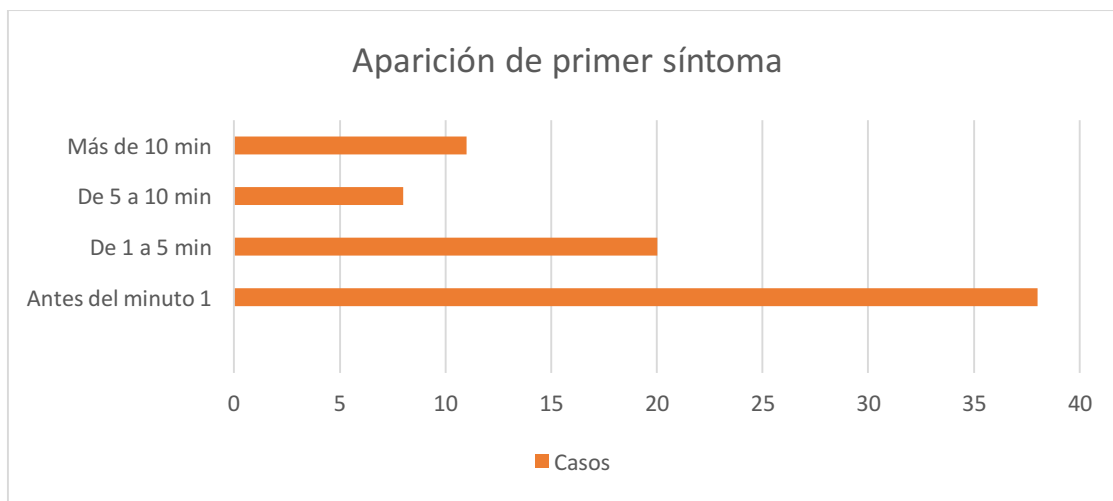
De la totalidad de casos, 89% presentó síntomas neurológicos rápidamente, considerándose como presentaciones típicas. De estos, los más frecuentes fueron las convulsiones con un 68%, agitación 11% y pérdida de conciencia en un 7%. Un total de 18% presentó otros tipos de pródromos aislados, siendo menos comunes (o menos comúnmente reportados por tratarse de eventos menos severos).

Con respecto al sistema cardiovascular, de los 93 pacientes, 51 pacientes (55%), presentó signos de cardiotoxicidad, de los cuales 41 se acompañó de signos de neurotoxicidad y 10 pacientes presentaron signos de toxicidad cardiovascular en ausencia de síntomas neurológicos. La bradicardia y la

hipotensión precedían signos más dramáticos como asistolia y arritmias ventriculares graves.

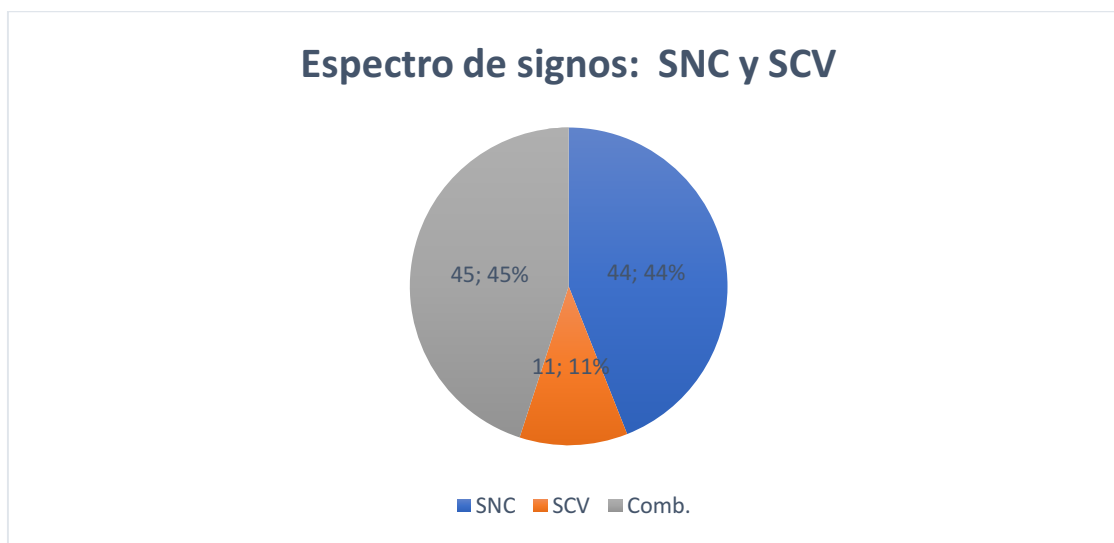
Como presentaciones atípicas se podrían definir 2 tipos; de acuerdo al tiempo de inicio de síntomas, de 5 minutos o más luego de realizar un bloqueo regional. Y de acuerdo al debut de síntomas cardiovasculares en ausencia de síntomas neurológicos.

Figura 4. Tiempo de aparición del primer síntoma luego de inyección de anestésico local



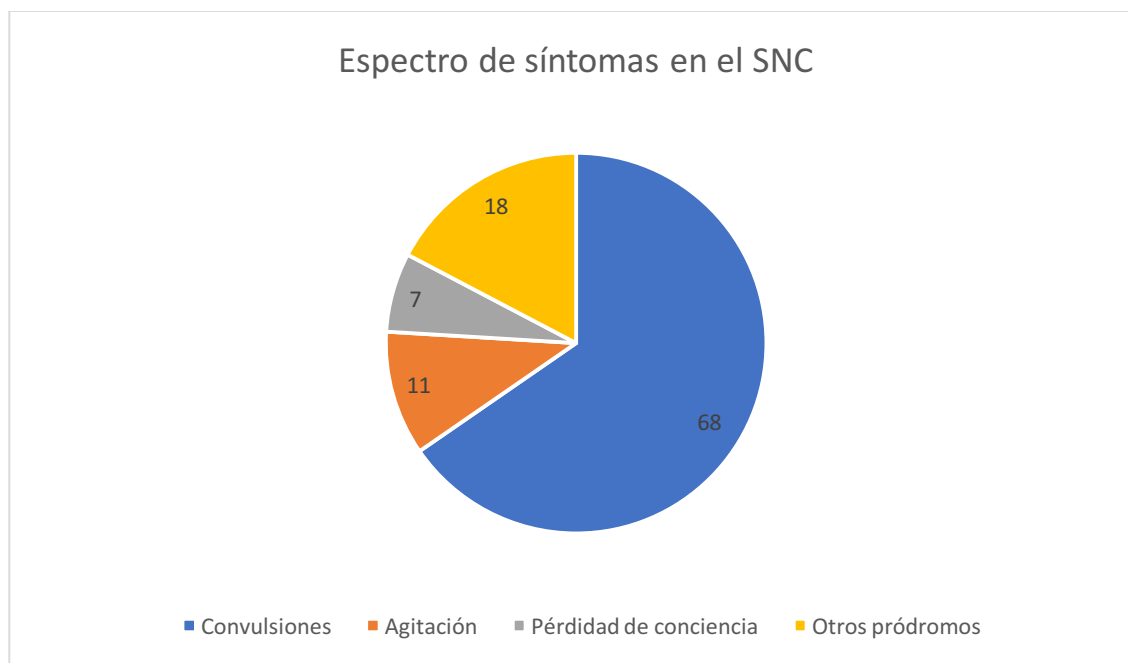
Fuente: Tomado y modificado de Di Gregorio, Clinical Presentation of Local Anesthetic Systemic Toxicity. Reg Anesth Pain Med. 2010;35(2):181–7.

Figura 5: Porcentaje de presentación de toxicidad en el sistema nervioso central, sistema cardiovascular o combinación de ambos



Tomado y modificado de Di Gregorio, Clinical Presentation of Local Anesthetic Systemic Toxicity. Reg Anesth Pain Med. 2010;35(2):181–7.

Figura 6: Porcentaje de presentación de toxicidad del sistema nervioso central



Tomado y modificado de Di Gregorio, Clinical Presentation of Local Anesthetic Systemic Toxicity. Reg Anesth Pain Med. 2010;35(2):181–7.

2.5 FACTORES DE RIESGO

Existen factores de riesgo que predisponen al paciente a ser más susceptibles a la toxicidad por anestésicos locales. Estos se relacionan con los cambios en la farmacocinética de cada individuo.

2.5.1 EDAD

En neonatos y pacientes de edad pediátrica, los anestésicos se usan en combinación con anestesia general. Raramente se usan como técnica única, y más bien en combinación con otras técnicas para mejorar el control del dolor agudo posoperatorio y reducir el consumo de opioides. Las técnicas regionales, por lo general, se emplean una vez el paciente ya está bajo anestesia general. Esto es muy importante ya que representa mayor seguridad, comparado con los adultos⁶¹.

Esta población tiene características farmacocinéticas peculiares. Al nacer, la función metabólica del hígado se considera aun inmadura. La concentración plasmática de proteínas es baja, particularmente la α 1 glicoproteína ácida. Esta representa solo un 30% de la concentración del adulto, y es hasta el primer año de vida que se alcanzan niveles normales¹⁶. Como resultado, la cantidad de anestésico local libre (o no unido a proteínas) es mayor, aumentando así su potencial tóxico.

El aclaramiento hepático también es lento. La vida media de los anestésicos locales es de 3 a 8 veces la del adulto. El CYP3A4, una enzima que pertenece a la superfamilia de enzimas del citocromo P450, es la encargada de metabolizar la lidocaína y la bupivacaína. Sin embargo, los niveles están disminuidos en el recién nacido, por lo que el metabolismo se lleva a cabo por el CYP3A7, que es propia del feto y se mantiene durante los primeros meses de vida. La ropivacaína es metabolizada por el CYP1A2, que no está completamente maduro hasta los 3 años de vida. Se podría pensar entonces que el aclaramiento de la bupivacaína es mayor al de la ropivacaína y que esta última no debería usarse hasta los 3 años de vida. Sin embargo, esto no es del todo cierto, y el modelo metabólico es mucho más complejo. Ninguna de las dos drogas está prohibida para uso en neonatos o recién nacidos.

Como se mencionó anteriormente, en edades tempranas, las técnicas regionales son un complemento de la anestesia general. El uso de inductores

aumenta el umbral convulsivo para los anestésicos locales. Los relajantes neuromusculares evitan las sacudidas tónico clónicas. Por consiguiente, el colapso cardiovascular sería la primera manifestación de toxicidad por inyección intravascular inadvertida o por dosis supra máximas.

En pacientes de edad avanzada sucede de forma similar. La reserva metabólica esta también disminuida, con disfunción orgánica propias del envejecimiento.¹⁵ En estos pacientes, la toxicidad es menos predecible por varios mecanismos¹⁶. Por un lado, la disminución de la masa muscular, y agua corporal total, junto con el aumento en la cantidad de grasa total, aumentan el volumen de distribución de los anestésicos locales lipofílicos, prolongando así el tiempo de aclaramiento. El flujo sanguíneo reducido y la disfunción orgánica retrasan más el aclaramiento. Por otro lado, los pacientes geriátricos tienen niveles altos de α 1 glicoproteína ácida, no precisamente por la edad, si no por algunos estados patológicos que aumentan su producción como en el cáncer, traumatismos, infarto de miocardio, uremia y estados pro inflamatorios.

2.5.2 EMBARAZO

El riesgo de desarrollar toxicidad por anestésicos locales en el embarazo está aumentado. Los cambios fisiológicos del embarazo favorecen esta predisposición. La unión de la bupivacaína con proteínas plasmáticas esta disminuida. El gasto cardíaco aumentado favorece la absorción desde el sitio de inyección. Los niveles elevados de progesterona aumentan la sensibilidad de los axones por los anestésicos locales, por lo que en bloqueos que usualmente requieren altas dosis como el caso del plexo braquial, se pueden utilizar dosis menores⁶².

2.5.3 COMORBILIDADES

Existen varias condiciones que deben ser evaluadas con detenimiento ya que de ello dependen modificaciones en las dosis (*ver tabla 4*).

Las hepatopatías son de gran importancia. El aclaramiento hepático de anestésicos locales, depende del flujo hepático, y estaría disminuido en aquellas instancias en que el flujo sanguíneo hepático se encuentra disminuido, como en cirugías abdominales altas y durante la cirugía laparoscópica¹⁶.

También se reduce bajo la acción de algunos anestésicos volátiles, hipocapnia, insuficiencia cardíaca congestiva y en trastornos que cursen con hipovolemia. En el caso de los anestésicos locales con gran unión a proteínas plasmáticas, su metabolismo se afecta poco en estados de bajo flujo sanguíneo hepático, contrario a lo que sucede con la lidocaína, sino más bien por la cantidad de proteínas plasmáticas, ya que es solo la fracción libre que es clínicamente activa. Por otro lado, la función intrínseca del hígado en las hepatopatías si afecta en gran manera el metabolismo ya que se altera el contenido y la unión de proteínas plasmáticas, y la actividad enzimática del hígado. Esto es de vital relevancia, y en pacientes conocidos hepatópatas. Cuando se aplican dosis en “*single shot*”, se puede utilizar una dosis normal. Sin embargo, durante las infusiones continuas o bloqueos repetidos, la dosis debería reducirse de un 10% a un 50%, en función del grado de hepatopatía.

En la enfermedad renal, la excreción de los anestésicos locales y sus metabolitos esta disminuida y su absorción aumentada ¹⁶. Se ha demostrado una excreción disminuida en pacientes urémicos. El PPX, un metabolito de la ropivacaína, ha demostrado tener la mitad de cardiotoxicidad de la bupivacaína, y también se excreta menos en nefrópatas. Los estados hiperdinámicos de las nefropatías pueden ser responsables de alcanzar niveles altos de concentración de bupivacaína y ropivacaína plasmática.

El estímulo quirúrgico por otro lado, se puede considerar un factor protector, ya que favorece la producción de α_1 glicoproteína ácida, que se une las moléculas libres de anestésicos locales.

Tabla 4. Modificación dosis de anestésico local basado en condición del paciente

Condición	Recomendación	Grado
< 4 meses	Reducir 15% la dosis para bloqueos de dosis única (epidural, braquial, miembro inferior, interpleural, caudal).	C
> 70 años	Reducir del 10-20% según la edad, para bloqueos dosis única, dosis repetidas o infusión continua.	D
Disfunción renal	Reducir 10-20% según deterioro de función renal para bloqueo dosis única, dosis repetidas o infusión continua.	D
Disfunción hepática	Bloqueos de dosis única no requieren ajuste de dosis.	C
	Reducir 10-50% para dosis repetidas o infusión continua.	D
Insuficiencia cardíaca	Reducir dosis de epinefrina y evitar su uso en pacientes con hipocalcemia.	D
	Reducir 10-20% para dosis repetidas o infusión continua.	D
Embarazo	Evitar dosis altas en el primer trimestre.	D
	Reducir dosis de infiltración espinal y regionales durante todo el embarazo.	C
	Reducir dosis de epidural y espinal para cesárea.	C
Coadministración con fármacos que alteren CYP450	Reducir 10-20% de bupivacaína para dosis repetidas o infusión continua en pacientes que utilicen itraconazol.	D
	Reducir 10-20% de ropivacaína para dosis repetidas o infusión continua en pacientes que utilicen fluvoxamina.	D

Fuente: Adaptado de Outterson R. *Local Anesthetic Systemic Toxicity: Part 1*. Topics in Pain Management. 2013; 28 (9): 1-12.

En los pacientes urémicos, esta proteína se encuentra aumentada. De esta forma, las dosis “*single shot*” y las infusiones continuas o bloqueos repetidos requieren un ajuste de dosis de un 10% a un 20% en dependencia del grado de falla renal.

La Carnitina es una amina cuaternaria que se sintetiza en el hígado principalmente, a partir dos aminoácidos esenciales, Lisina y Metionina ¹³. La Carnitina es responsable del transporte de ácidos grasos de cadena larga al interior de la mitocondria, para la beta oxidación y producción de energía. Existen reportes de pacientes con déficit de carnitina que desarrollaron signos de toxicidad con dosis extremadamente bajas de anestésicos locales ^{33,47,59}. Weinberg lo describió primeramente en el caso de mayor importancia para el descubrimiento de la emulsión de lípidos como tratamiento, en una a la que se le administró una dosis de tan sólo 22 mg de bupivacaína ³³. Wong publicó en el 2010, un caso en el que se administró una dosis de 5 ml de bupivacaína al 0.125%, a través de un catéter epidural, que previamente se había utilizado para infundir la misma concentración de bupivacaína epidural a 6 ml/h, y había sido probado con dosis test y con aspiración negativa para LCR y sangre. El paciente desarrolló hipotensión refractaria a vasopresores, bradicardia sinusal, luego complejos anchos, y finalmente paro cardíaco que sólo cedió con la administración de lípidos. Luego se aspiró el catéter y se obtuvo una muestra francamente hemática, entendiéndose una posible migración del catéter en el transoperatorio.

La incidencia del déficit de carnitina en la población general es desconocida ⁵⁹. El déficit primario está dado por una disminución en el transportador de carnitina en las membranas, ocasionando su pérdida por la orina. En Australia y Japón la incidencia es de 1 por cada 37 000- 100 000 recién nacidos. El déficit secundario de carnitina puede ser congénito o adquirido. El déficit congénito es causado por desórdenes metabólicos que incluyen trastornos en la oxidación de ácidos grasos, acidemias orgánicas, y trastornos en la cadena respiratoria mitocondrial. Estos trastornos favorecen la formación de acilcarnitinas que se excretan en orina fácilmente, y que no se reabsorben por su transportador en las células renales. Dentro de las causas adquiridas están la cirrosis hepática y la falla renal crónica que disminuyen la síntesis de carnitina o por trastornos dietarios de mala absorción. Como causa iatrogénica, el uso de zidovudina y ácido valproico se asocian a reducción de la absorción tubular y disminución de la síntesis endógena.

2.5.4 DOSIS:

Uno de los pasos más importantes a la hora de prevenir la toxicidad por anestésicos locales, es la prevención de errores en la dosis.

Existen reportes de casos en los que se administraron dosis excesivamente altas de anestésicos locales para realizar suturas de heridas en emergencias. Dosis tan altas como 50 ml de lidocaína al 2% ⁵⁶ (ver tabla 5).

2.5.5 INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

El uso de beta bloqueadores e inhibidores de los canales de calcio afectarían la conducción del nodo AV con dosis menores de anestésicos locales ⁵⁶. Un nodo atrio ventricular bloqueado requiere de una dosis menor adicional de anestésico local para bloquear los canales de sodio y producir arritmias letales. Los medicamentos que inhiben el Citocromo P450 pueden potenciar el riesgo de una intoxicación por anestésicos locales ⁶³.

2.5.6 HIPOXIA Y ACIDOSIS

Rosen y colaboradores realizaron estudios en ovejas. Ellos encontraron que la hipoxia y la acidosis facilitaban el colapso cardiovascular con bupivacaína pero no con lidocaína ³⁰. En el estudio que incluyó animales bien oxigenados no murió ninguno, sin embargo, en el grupo con acidosis e hipoxia murieron todos. Moore y colaboradores encontraron que a pesar de dar soporte ventilatorio adecuado y tratar de forma exitosa las convulsiones, el desarrollo de hipoxia severa y acidosis en humanos es casi inevitable. Ellos encontraron valores tan bajos de PaO₂ de 6.9 a 33 mmHg, y PCO₂ de 76 mmHg.

Tabla 5. Dosis máxima de anestésicos locales

Agente	Técnica	Concentración	Dosis máxima(mg/kg)	Duración bloqueo
ESTER				
Benzocaína	Tópica.	20%	NA	NA
Cloroprocaína	Epidural, espinal Infiltración, bloqueo periférico.	1%, 2%, 3%	12	Corta
Cocaína	Tópica.	4%, 10%	3	NA
Procaína	Infiltración local, espinal.	1%, 2%, 10%	12	Corta
Tetracaína	Espinal, tópica (ocular).	0.2%, 0.3%, 0.5%, 1%, 2%	3	Larga
AMIDA				
Bupivacaína	Epidural, espinal, infiltración, bloqueo n. periférico.	0.25%, 0,5%, 0.75%	3	larga
Lidocaína	Epidural, espinal, infiltración, bloqueo n. periférico, regional intravenosa, tópica.	0.5%, 1%, 1.5%, 2%, 4%, 5%	4.5 7(con epinefrina)	Mediana
Mepivacaína	Epidural, infiltración, bloqueo n. periférico, espinal.	1%, 1.5%, 2%, 3%	4.5 7(con epinefrina)	Mediana
Prilocaina	EMLA, epidural regional, intravenosa.	0.5%, 2%, 3%, 4%	8	Mediana
Ropivacaína	Epidural, espinal, infiltración, bloqueo n. periférico.	0.2%, 0.5%, 0.75%, 1%	3	Larga

Tomado y adaptado de Morgan Clinical Anesthesiology, 5ª ed.2013.

2.6 PREVENCIÓN

Cuando se consideran los potenciales efectos tóxicos, la severidad del cuadro y la naturaleza refractaria al tratamiento de la intoxicación por anestésicos locales, es imperativo apearse a las normas y protocolos de abordaje seguros, para evitar un desenlace potencialmente fatal¹⁶⁶². Dado que la mayoría de eventos tóxicos se relacionan con inyecciones intravasculares inadvertidas,

una parte importante de la prevención sería asegurarse de que esto no ocurra. Tres de cada cuatro médicos no conocen las dosis tóxicas de los anestésicos locales, y menos de un 3% de los médicos conocen el tratamiento o han leído sobre la emulsión de lípidos ⁵⁶. Ningún test por si solo disminuye en gran manera la incidencia de inyección intravascular, como lo puede hacer una combinación de todas las medidas de seguridad ⁴³.

2.6.1 PREPARACIÓN:

La prevención empieza asegurándose que el lugar de trabajo se encuentra optimizado para hacer frente a una emergencia y que se tenga al alcance dispositivos para el manejo de la vía aérea y equipo o carro de paro ⁵³. La importancia de la monitorización del paciente no debe ser desatendida, y todo paciente al que se le realice una técnica regional donde exista riesgo de toxicidad (que sería prácticamente en todos), debería de tener monitorizado siempre la frecuencia y el ritmo cardíaco, oximetría de pulso y presión arterial. El monitoreo debe continuarse por al menos 30 minutos después de finalizado el procedimiento, ya que la absorción lenta de dosis altas puede ocurrir de forma tardía. Teniendo en cuenta que la hipoxia es uno de los factores de riesgo, el oxígeno suplementario debería estar disponible para el paciente. La elección del anestésico local debería basarse no sólo en la dosis requerida, el tipo y duración de procedimiento, sino también en las características individuales de cada paciente, y sus comorbilidades. Se deben de utilizar los enantiómeros de bupivacaína más seguros, aunque su potencia sea ligeramente inferior ⁵³.

No existe evidencia científica firme para establecer un valor definitivo de una dosis máxima no tóxica de anestésico local, sin embargo se han llegado a consensos para establecer dosis máximas como guía de tratamiento ⁴³. Las dosis basadas en el peso del paciente han sido extrapoladas desde estudios de modelos animales, casos clínicos reportados, y mediciones de concentraciones plasmáticas durante el uso rutinario de los anestésicos locales. Apegarse a la menor dosis efectiva y no sobrepasar la dosis máxima recomendada es una práctica inteligente ^{16,63}. Sin embargo, esta práctica tiene claras limitaciones y no asegura por sí sola, la aparición de eventos de

toxicidad. Estas recomendaciones se basan en la absorción tras la inyección no intravascular del anestésico, por lo tanto, no aplican en inyecciones inadvertidas intravasculares.

La adición de epinefrina como “marcador cardiovascular” en concentraciones de 1:200 000 y 1:400 000 es una de las recomendaciones más importantes para prevenir una inyección intravascular repetida. Con una dosis de 15 µg de epinefrina, un aumento en 10 latidos por minuto de la frecuencia cardíaca aparecería a los 40 segundos después de la inyección por 90 segundos aproximadamente. Además, un aumento de la presión arterial sistólica más de 15 mmHg, o disminución del 25% de la amplitud de la onda T en el electrocardiograma se debe considerar como signo de sensibilidad aceptable de inyección intravascular ⁵³. Igualmente, el uso de epinefrina disminuye la concentración pico (C-Max) de anestésico local, y retrasa el tiempo de concentración pico plasmática (T-Max). También disminuye la biodisponibilidad de la fase rápida de absorción ⁶⁴.

La incorporación del ultrasonido como parte del *armamentum* de la anestesia regional permite la visualización directa de las estructuras que van a ser abordadas. El uso de *doppler* color permite diferenciar estructuras hipoeoicas de vasos sanguíneos. Además, permite el uso de una menor cantidad de anestésico local, al visualizar directamente la estructura nerviosa, y cómo se deposita el anestésico local en su periferia. Una de las medidas más importantes a la hora de inyectar el anestésico local, es observar cómo se hidrodisecan las estructuras adyacentes. El efecto ocupante de espacio del volumen inyectado en la pantalla del ultrasonido nos permite asegurarnos que el volumen no se está administrando intravascular, desde que la aspiración negativa frecuente de sangre no ha demostrado ser un signo inequívoco de ubicación extravascular. El conocimiento profundo de la anatomía, y las habilidades en la coordinación de mano-aguja-pantalla de ultrasonido también es de gran importancia para mejorar la seguridad ⁵³.

2.6.2 PRETRATAMIENTO:

El pretratamiento con benzodicepinas ha logrado disminuir los eventos neurológicos graves como convulsiones, coma y muerte en modelos animales⁵³. A pesar que teóricamente el paciente sedado no alertaría ante síntomas prodrómicos de intoxicación aguda, la evidencia sobre el efecto protector es muy fuerte. Por tanto, se recomienda siempre el uso de benzodicepinas antes de realizar procedimientos con alto riesgo de toxicidad por anestésicos locales. El uso de opioides no tiene tanta evidencia y más bien puede retrasar la respuesta de taquicardia con las dosis test.

2.6.3 DOSIS TEST:

No existe ninguna duda que enterarse de una inyección intravascular inadvertida antes de continuar inyectando o tan pronto como sea posible es una de las acciones más importantes a la hora de prevenir una intoxicación. Se han intentado crear muchas estrategias para evitar que esto ocurra, como la adición de epinefrina o isoproterenol al anestésico local, tintes que se detectan en el pulsioxímetro, aspiración cada 5 ml inyectados entre otros. El cambio en la frecuencia cardíaca (preferentemente), presión arterial y disminución de la amplitud de la onda T del EKG varía con la edad, embarazo, uso de otras drogas como clonidina, benzodicepinas, beta bloqueadores, opioides y anestésicos inhalados⁵³.

2.6.4 DOSIS DIVIDIDAS:

La administración de dosis divididas con aspiración frecuente es útil como herramienta para prevenir una inyección intravascular⁶⁵. Esto es más cierto cuando se puncionan accidentalmente vasos arteriales, o venas de gran calibre que no colapsan a la aspiración. Una aspiración negativa no es sinónimo de ubicación extravascular. Inyecciones divididas en dosis más pequeñas, y administradas de forma lenta son mejor toleradas. Si una dosis test haría efecto a los 40 segundos, cada dosis dividida debería durar 40 segundos. El Dr. Weinberg recomienda inyectar cada 5ml en 10 segundos y esperar 30 segundos hasta la dosis siguiente, evaluando continuamente el monitor⁵³. Es

importante recordar aspirar el catéter epidural antes de administrar un bolus de anestésico local, aunque previamente se haya documentado como aspiración negativa ^{47,66}.

2.6.5 TIME OUT:

La comunicación del equipo de trabajo, también es de vital importancia. Existen reportes de casos de intoxicación con convulsiones y arritmias ventriculares por administración de volúmenes no despreciables de anestésicos locales en cavidad peritoneal, luego de procedimientos laparoscópicos, en los que no se comunicó al anestesiólogo, y se empleó además alguna técnica de bloqueo regional como TAP para analgesia somática de pared abdominal ⁴⁹.

2.6.6 RESPUESTA EXPEDITA Y OPORTUNA:

Una intervención inmediata ante los primeros signos de intoxicación puede representar una mejor oportunidad de prevenir una reacción grave y una reanimación exitosa. Cuando se observa bradicardia e hipotensión marcada luego de administrar anestésicos locales, es muy indicativo de sobredosis grave.

2.7 TRATAMIENTO

La base del tratamiento de cualquier intoxicación siempre será la prevención. Un tratamiento óptimo requiere de un reconocimiento rápido de las manifestaciones clínicas ²⁶ y toma de acciones dirigidas y con prontitud.

El tratamiento de la intoxicación aguda por anestésicos locales se basa en 3 pilares fundamentales; manejo de la vía aérea, soporte cardiovascular y disminución de los efectos sistémicos ⁶³ (*ver tabla 6*) .

2.7.1 PIDA AYUDA

El tratamiento de la intoxicación por anestésicos locales requiere de trabajo en equipo. Al igual que en el tratamiento del paro cardíaco, el trabajo debe ser dividido y dirigido. Debe existir un director que dé las órdenes, alguien que registre los tiempos y los procedimientos, otra persona debe encargarse de administrar drogas, otra puede encargarse de toma de muestras para enviar al laboratorio y analizar concentraciones plasmáticas de anestésicos locales y varias personas deben estar preparadas para colaborar con las compresiones torácicas en caso de presentar paro cardíaco. Ante el primer signo de intoxicación ya sean pródromos o intoxicación grave como debut, se debe pedir ayuda como se hace de rutina en un “código azul”⁶⁷. Los esfuerzos deben ser dirigidos a evitar un mayor compromiso sistémico. Se deben activar los mecanismos para facilitar el traslado e inicio de circulación con bomba extracorpórea o realizar la canulación, para colocar al paciente en ECMO venoarterial.

2.7.2 MANEJO DE LA VIA AEREA:

A diferencia del tratamiento en el paro cardíaco convencional, la primera acción que se debe hacer en un paciente con una intoxicación grave es el manejo y establecimiento de una vía aérea definitiva. La hipoxia, la hipercapnia y la acidosis son factores que se deben corregir de forma inmediata³⁰. La hipocapnia no es un objetivo primario⁵³. Estos cuidados e intervenciones favorecen una resucitación exitosa, aumentan el umbral convulsivo y dificultan la progresión a colapso cardiovascular.

2.7.3 TRATAMIENTO DE LOS SÍNTOMAS NEUROLÓGICOS

Las convulsiones deben ser tratadas con prontitud. Existen varias opciones para el tratamiento de las convulsiones, sin embargo, el panel de consejos prácticos de las ASRA recomienda el uso de benzodiazepinas como primera línea por su menor efecto cardiodepresor⁶³. El propofol y el tiopental se consideran alternativas, pero pueden agravar la hipotensión y depresión

miocárdica. Por lo tanto, se debe procurar utilizar la mínima dosis efectiva. Los barbitúricos han demostrado ser efectivos en muchos reportes de casos ⁶⁷.

Propofol a dosis de 1 mg/kg han demostrado ser efectivo también.

Si persisten la convulsiones tónico-clónicas, está indicado el uso de relajantes neuromusculares para protección física del paciente y para evitar más acidosis e hipoxia, que comúnmente acompañan las contracciones musculares masivas de las convulsiones ^{30,31}.

2.7.4 SOPORTE CARIOVASCULAR. TRATAMIENTO DE LOS SÍNTOMAS CARDIOVASCULARES. MÁS ALLÁ DEL ACLS

El tratamiento cardiovascular debe incluir corregir la depresión contráctil y los trastornos del ritmo ⁵³. Los anestésicos locales causan prolongación del QRS, P-R, y QT, potenciando fenómenos de reentrada. Una conducción aberrante puede resultar en paro cardíaco, y una resucitación exitosa en estas condiciones es difícil y muchas veces excesivamente prolongadas ⁶⁷. Las arritmias graves deben ser tratadas y la amiodarona debe ser considerada como antiarrítmico de elección en arritmias ventriculares severas. La dosis inicial recomendada es de 300mg iv *push*, se puede repetir un bolus de 150mg iv en 3 o 5 minutos. La amiodarona, a pesar de tener un efecto ciertamente más lento y puede causar hipotensión cuando se administra rápidamente, es el medicamento con mejores resultados. Los beta bloqueadores y antagonistas del calcio no se recomiendan ya que aumentan la depresión miocárdica en presencia de anestésicos locales y aumentan mortalidad en modelos animales ^{16,53}. El uso de fenitoína aumenta la toxicidad por anestésicos locales, y el uso de bretilium tampoco se recomienda. El uso de lidocaína es controversial ya que aunque algunos estudios relacionan su uso con el cese de arritmias ventriculares, otros muestran un efecto tóxico aditivo ⁵³.

Tabla 6. Nivel de evidencia de cada estrategia de manejo indicada en Guías ASRA 2012.

Estrategia	Descripción	Nivel de evidencia
<i>Manejo de vía aérea</i>	Un manejo pronto y efectivo de la vía aérea es crucial.	IB
<i>Tratamiento anticonvulsivo</i>	Administrar benzodiazepinas de inmediato; si no hay BZD disponibles aplicar pequeñas dosis de propofol o tiopental.	IB
	Considerar succinilcolina u otro relajante neuromuscular si las benzodiazepinas son ineficaces.	IC
<i>Arresto cardíaco</i>	1. Si se requiere epinefrina, utilizar dosis bajas (10-100mcg en adultos).	IIA
	2. Vasopresina no se recomienda.	IIIB
	3. Evitar bloqueadores de canales de calcio y beta bloqueadores.	IIIC
	4. Si arritmias ventriculares utilizar amiodarona.	IIA
	5. No utilizar lidocaína o procainamida.	IIIC
<i>Emulsión Lipídica</i>	<p>Considere su administración de inmediato</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bolo de emulsión lipídica al 20% 1,5ml/kg • Infusión de 0,25 ml/kg/min mantener por 10 minutos posterior a la estabilidad circulatoria. • Si no se ha logrado la estabilidad circulatoria, repetir otro bolo de emulsión lipídica e incrementar la infusión a 0,5 ml/kg/min. • 10ml/Kg en 30 minutos es el límite superior recomendado. 	IIA
<i>Propofol</i>	Evite dosis altas al usar como anticonvulsivante.	IIIB
	No sustituir propofol por la emulsión lipídica.	IIIC
<i>Bypass cardiopulmonar</i>	Iniciar de inmediato si no hay respuesta a la terapia lipídica y vasopresora. Notificar al centro más cercano que provea bypass cardiopulmonar tan pronto se identifica el compromiso cardiovascular.	IIA, IIIB

Nota. Fuente: Adaptado de Neal J, Bernards C, Butterworth B, et al. ASRA Practice Advisory on Local Anesthetic Systemic Toxicity. Reg Anesth Pain Med. 2010; 35: 152,161.

En caso de presentar paro cardíaco, la perfusión coronaria debe ser restablecida inmediatamente ⁶³. Las compresiones torácicas deben iniciarse de forma precoz. Además de “lavar” el anestésico local del tejido cardíaco con las compresiones, el soporte cardíaco adecuado logra perfundir las coronarias, dotando de sustrato para la contracción de los miocitos. La reanimación puede tomar más tiempo de lo esperado. Al ser altamente lipofílicos, los anestésicos locales requieren de más tiempo para su redistribución. La ASRA recomienda soporte cardiovascular avanzado standard, con pequeñas modificaciones. La cardioversión y desfibrilación deben realizarse cuando estén indicadas. El mantenimiento del gasto cardíaco también evita más acidosis.

Es importante reconocer que los casos de arresto cardíaco difieren mucho de los arrestos extra hospitalarios o aquellos en los que los anestésicos locales no están involucrados ⁶⁸. Las guías de la AHA del 2015 recomiendan el manejo de “circunstancias especiales en reanimación” en el apartado no. 10 ⁶⁸.

A pesar que en el soporte cardiovascular avanzado en las guías se recomienda el uso de epinefrina 1mg por cada ciclo de RCP para restaurar la circulación y mejorar la presión arterial, la epinefrina también es potencialmente arritmogénica, aumenta la demanda y consumo de oxígeno, reduce la perfusión subendocárdica y puede provocar edema pulmonar ^{68,69}. Estudios en modelos animales han demostrado una mejor respuesta a la emulsión de lípidos que a la epinefrina. Aún más, cuando se ha usado epinefrina a altas dosis los resultados han sido peores. Se recomienda entonces el uso de dosis más bajas de epinefrina, a razón de menos de 1 mcg/kg de peso. Existen trabajos en los que se ha usado epinefrina en modelos de animales, además de reportes de casos de toxicidad por anestésicos locales, en los que inmediatamente después de la dosis alta de vasopresor, se presenta un ascenso transitorio de la presión arterial, seguida por hipotensión y edema pulmonar, con cese de la respuesta vasopresora ⁷⁰.

El uso de vasopresina tampoco demuestra beneficio en los modelos animales y por el contrario se asocia a hemorragia pulmonar.

En ausencia de respuesta se debe considerar seriamente la implementación del bypass cardiopulmonar, o el eventual traslado a un centro que disponga de esta facilidad.

SECCIÓN 3. EMULSIÓN DE LÍPIDOS

Después de un periodo de casi dos décadas, y luego del rechazo inicial que suele acompañar la implementación de un nuevo tratamiento, los lípidos finalmente ganaron aceptación como tratamiento. La emulsión de lípidos intravenosa es una droga que salva vidas. Ha demostrado su eficacia no solo como antídoto en las intoxicaciones graves por anestésicos locales, sino también en intoxicaciones por drogas altamente lipofílicas^{70,71} El uso de emulsión de lípidos ha ido en aumento conforme aparecen nuevas evidencias sobre su eficacia y sus mecanismos de acción. Gracias al reporte de casos dramáticos que han sido publicados, con muy buenos resultados, las dudas y los detractores de su empleo son cada vez menores.

Los lípidos deberían solicitarse ante la primer sospecha de toxicidad, y no esperar a presenciar un eventual colapso cardiovascular para comenzar su infusión⁵⁶. En una revisión sistemática reciente de reportes de casos en humanos, la mayoría (81 de 103), reportaron mejoría clínica, como retorno a la circulación espontánea

El primer reporte de un caso tratado con lípidos de forma exitosa, fue hecho por Rosenblatt y colaboradores en el año 2006³⁷. Su uso aumentó de 0.02% a 0,26% en cirugías ortopédicas desde el año 2006 al 2014⁵⁰. Fettiplace y colaboradores publicaron en el 2017 un meta análisis que apoya el uso de los lípidos en intoxicación por anestésicos locales, especialmente por bupivacaína. En el Reino Unido, la adopción de los lípidos como antídoto de intoxicación por anestésicos locales pasó de un 10% en el año 2006 a casi el 90% en el año 2008⁷². En el 2014, Cevik y colaboradores publicaron una serie de casos de intoxicaciones que fueron tratadas exitosamente con emulsión de lípidos. Entre los 10 casos, figuraban intoxicaciones por amitriptilina, metoprolol, alprazolam, quetiapina, lamotrigina y olanzapina^{40,71}. Dentro de los parámetros que evaluaban como mejoría se encontraba la escala de coma de Glasgow (GCS), la presión arterial y la frecuencia cardíaca. Existen 3 reportes de resucitación exitosa en parturientas con lípidos intravenosos⁷³. Tierny y colaboradores reportaron el primer caso de resucitación exitosa en el servicio de emergencias, en un paciente intoxicado con dosis iatrogénicas excesivamente altas de

lidocaína⁵⁶. Hoshino reportó un caso de resucitación exitosa con lípidos en un paciente intoxicado con 20 ml de ropivacaína al 0.75% en un bloqueo de escalpe³⁹.

3.1 CONSTITUCIÓN

El rescate lipídico o lípidos al 20% es una mezcla estéril de mini emulsiones (0,4-0,5µm) de aceite de soja (predominantemente triglicéridos neutros), glicerol y fosfolípidos de yema de huevo al 1%. Estos fosfolípidos actúan como agente emulsificador creando partículas de 0,5 µm de diámetro⁶⁹. Existen otras formulaciones como el *Intralipid*[®] 20%⁴². Esta es una emulsión a base de soja, con ácidos grasos de cadena larga predominantemente. *Intralipid*[®] 20% es una fuente de calorías y ácidos grasos esenciales, que contiene 20% de aceite de soja, 1.2% de fosfolípidos de yema de huevo, 2.25% de glicerina, agua para inyección e hidróxido de sodio para ajustar el pH final a 8. Otras formulaciones son el *Lyposin*[®] a base de soja y *Medialipid*[®] mezcla de cadenas largas y medias de triglicéridos. Existen nuevas formulaciones que incluyen aceite de oliva, pescado, coco y cártamo. En el Hospital Calderón Guardia se cuenta con *Lipovenoes*[®] MCT 20%, que consiste en una emulsión de lípidos de cadena media y larga al 20%, como parte de los componentes de las fórmulas para nutrición parenteral. El *Lipovenoes*[®] actualmente es distribuido por Nutricare, y se comercializa en frascos de vidrio de 100, 250 y 500mL. Debe conservarse a temperatura ambiente, a no más de 25° C. El valor calórico es de 2000 kcal/L. El pH de las formulaciones varía entre 6 y 9, con una osmolaridad de 270 mOsm/L. Se pueden administrar por vías periféricas. Tienen fecha de caducidad de alrededor de 2 años y son relativamente baratas⁴².

3.2 MECANISMO DE ACCION

El mecanismo de acción es complejo y tal vez (aún) no del todo entendido. Algunos autores (detractores) han criticado su uso⁷⁴, lo cierto es que muchos de las drogas usadas en la anestesia tienen también un mecanismo con teorías que quedan aún por ser comprobadas. El mejor ejemplo de esto, son los

anestésicos inhalados.^{8,10,12,74}. Dentro de sus efectos y posibles mecanismos de acción destacan:

3.2.1 HUNDIMIENTO EN LÍPIDOS (LIPID SINK)

La alta solubilidad de los anestésicos locales de larga duración en la emulsión de lípidos y la gran capacidad de unión de las emulsiones podría explicar la respuesta positiva al tratamiento de intoxicaciones por anestésicos locales y otras drogas altamente lipofílicas⁷⁵. La primera teoría que explicaba cómo actuaban las emulsiones lipídicas como antídoto fue el efecto de “hundimiento de lípidos”, descrita por Weinberg y colaboradores en 1998⁴².

De una forma simple, el efecto de partición establece que, al infundir grandes cantidades de lípidos al espacio intravascular, actuando similar a los quilomicrones. Estos lípidos se unen al anestésico local en cantidades suficientes para evitar que se unan a otros tejidos, logrando extraer más moléculas desde tejidos sensibles como el cerebro y el miocardio, logrando así revertir la toxicidad⁷⁶.

Las partículas de lípidos forman un compartimento en el que las drogas lipofílicas teóricamente se particionan, cuando se administran en un medio acuoso como la sangre. Las sustancias lipofílicas como los anestésicos locales se “hunden” en el pool de lípidos y se forma un gradiente de concentración entre el tejido y la sangre, favoreciendo de esta forma la movilización (efecto “lipid subway”) hacia la sangre desde el corazón y el cerebro, y de alguna forma, hace “desaparecer” la droga del plasma^{70,71}. Weinberg confirmó esta teoría con experimentos con bupivacaína marcada radioactivamente⁷⁵.

Existe basta evidencia indirecta que apoya esta teoría. Se han realizado estudios in vitro, ex vivo e in vivo durante los últimos veinte años⁴². La reversión de los síntomas neurológicos no depende del metabolismo de los ácidos grasos como sí ocurre en la cardiotoxicidad. Esto apoya favorablemente la teoría del secuestro lipídico. Además, como se ha mencionado anteriormente, la emulsión de lípidos también se ha usado de forma exitosa para el tratamiento de la toxicidad por otras drogas que los único que comparten es que son altamente lipofílicas, indicado por un Log P (coeficiente de partición octanol: agua) mayor a 2. También existe evidencia directa en

análisis experimentales que demuestran concentraciones menores de bupivacaína en grupos tratados con emulsión de lípidos versus grupos controles, en los que la concentración de la fase acuosa de la bupivacaína era mucho mayor en los casos control. Dureau y colaboradores realizaron un estudio en voluntarios sanos en los que les administraba una infusión controlada de bupivacaína. Ellos encontraron concentraciones de bupivacaína de 26% a 30% menores en el grupo que fue tratado con emulsión de lípidos ⁷⁷.

3.2.2 EFECTO INOTROPICO POSITIVO

La emulsión de lípidos tiene un efecto inotrópico positivo, que muchos autores incluso han llegado a cuestionar y plantear su uso en otros escenarios de paro y tejido cardíaco contundido. El miocardio es dependiente de los lípidos para la mayoría de sus procesos que requieren energía. Muchos trabajos experimentales han demostrado la superioridad en el rescate de animales con toxicidad cardiovascular asociada a anestésicos locales, en el grupo en que se administró epinefrina y emulsión de lípidos versus epinefrina sola, o asociada a vasopresina ^{70,78}. En los experimentos realizados por Stehr y colaboradores, la emulsión de lípidos significó un aumento en la presión arterial de animales pre tratados con bupivacaína ⁵⁷. Esto asociado al efecto de secuestro del anestésico local (con inotropismo negativo) por parte de los lípidos en la circulación coronaria, se traduce en una mejor contractilidad, o inotropismo. Indirecto.

3.2.3 INTERACCIÓN CON CANALES DE CALCIO

Otro mecanismo que ha sido propuesto, es la acción sobre los canales de calcio. La emulsión de lípidos ha demostrado abrir los canales de calcio dependientes de voltaje, aumentando su paso dentro de la célula, lo cual podría incrementar la contractilidad en el miocito. Es posible que los efectos hemodinámicos positivos sean en parte justificados por este mecanismo, sin embargo, hay trabajos que han demostrado la inhibición de los canales de calcio. La evidencia experimental es conflictiva y se necesitan más estudios sobre este mecanismo ⁴².

3.2.4 METABOLISMO MITOCONDRIAL

Los lípidos son el principal sustrato energético del corazón bajo condiciones aeróbicas normales⁷⁸¹³. La bupivacaína inhibe la respiración mitocondrial del miocito, que se basa en la β - oxidación de ácidos grasos, específicamente por inhibición del intercambio de acilcarnitina en la membrana mitocondrial⁵⁹.

La transferencia de ácidos grasos de cadena larga dentro de la mitocondria, es un proceso dependiente de carnitina. La eficacia aparente de la emulsión de lípidos en la cardiotoxicidad por anestésicos locales apoya la hipótesis que la deprivación de sustrato energético contribuye con la toxicidad, y que la emulsión de lípidos sirve como sustrato con efecto metabólico directo.

En corazones experimentales donde se usó carbohidratos como sustrato energético en lugar de ácidos grasos, la sensibilidad a la toxicidad por bupivacaína fue menor, así como la respuesta a los lípidos⁷⁸.

Wong y colaboradores condujeron un estudio experimental en roedores en el que administraban D- carnitina (fisiológicamente inactiva), a un grupo de ratas durante 10 días para inducir una deficiencia de L- carnitina. A estas ratas se les administró una infusión de bupivacaína i.v. a 2mg/kg/min hasta producir asistolia. El tiempo hasta la asistolia se tomó como resultado objetivo primario, y como resultados secundarios, el tiempo necesario para la aparición de complejos de QRS anchos, aumento del intervalo P-R, y aparición de arritmias. También se registró el tiempo en que la presión arterial media y frecuencia cardíaca disminuían en un 50%. En el grupo con deficiencia de carnitina (o con carnitina fisiológicamente inactiva), el tiempo para alcanzar la asistolia fue 22% menor comparado con los controles. En un grupo en el que se había depletado la carnitina, pero antes de la infusión de bupivacaína se les repletó con L – carnitina, el tiempo para encontrar asistolia fue 35% mayor. En cuanto a los resultados secundarios también se observó una clara diferencia en la aparición de arritmias y disminución de la presión arterial media, encontrando un efecto protector de los niveles de carnitina adecuados.

3.2.5 EFECTO VASOPRESOR

Recientemente se demostró el papel de la emulsión de lípidos en la reversión de la vasodilatación arterial producida por la bupivacaína por medio de la activación de una vía que involucra Tirosina- Quinasa en aortas de ratas ⁷⁹.

3.3 DOSIS

La dosis inicial de emulsión de lípidos debe ser de 1.5 ml/kg de peso ideal, intravenosa, seguido de una infusión de 0.25 ml/kg/min hasta lograr la estabilidad hemodinámica. En caso de no obtener una respuesta adecuada, se puede repetir el bolo inicial y hasta un máximo de 3 bolos, separados entre sí cada 3 o 5 minutos. La infusión también se puede incrementar a 0.5 ml/kg/min en caso de recurrencia o agravamiento de la hipotensión, o de síntomas refractarios. No se debe sobrepasar la dosis máxima de 12 ml/kg durante la primera media hora. Se debe detener la infusión una vez alcanzada la dosis máxima, o al tener un resultado satisfactorio y sin recurrencias en los 30 minutos posteriores al inicio de síntomas ⁸⁰.

3.4 REACCIONES ADVERSAS DE LA EMULSIÓN DE LÍPIDOS

El efecto adverso más común es la alteración de algunas pruebas de laboratorio. Entendiendo que la lipemia es el objetivo de la emulsión intravenosa. La hipertrigliceridemia dura aproximadamente 14 horas ³⁵. Se han reportado reacciones relacionadas con la contaminación de nutriciones parenterales que contienen emulsión de lípidos ⁶⁹..

Las complicaciones graves relacionadas con la administración de emulsión de lípidos son raras ³⁵, ya que la dosis total no suele exceder los 500 ml. Los pacientes que tienen función pulmonar normal, y sin diagnóstico de distrés respiratorio del adulto no demuestran cambios en oxigenación o en la presión pulmonar. En cambio, los pacientes con distrés respiratorio podrían presentar

cambios pulmonares transitorios cuando la velocidad de administración y dosis son excesivas. Se han reportado casos esporádicos de pancreatitis en pacientes sistémicamente comprometidos ⁶⁹.

Existe un reporte de caso donde se le administró emulsión de lípidos a un joven que desarrolló convulsiones secundarias a anestesia local con 1.8 ml de mepivacaína al 3%, que recibió en total 3670 ml de Intralipid (66 ml/kg), con niveles de triglicéridos de mayores a 16 000, 10 horas después del tratamiento ⁸¹. El paciente presentó dolor somático, somnolencia excesiva y cefalea persistente. En la resonancia magnética sin contraste se observó aumento de la resonancia de los senos venosos, producto de la dosis extremadamente alta de lípidos. Cevik y colaboradores encontraron en una serie de 10 casos tratados con lípidos, y encontraron signos de pancreatitis leve en un paciente e infiltración pulmonar por lípidos en otro ⁷¹. Hiller y colaboradores buscaron la dosis letal 50 (LD50) en modelos animales con varias dosis, superiores a las usadas clínicamente ⁸². Observaron el comportamiento por 48 horas de ratas sobredosificadas con lípidos. Ningún animal presentó signos neurológicos como convulsiones o trastornos motores, sin embargo, en el grupo en que se aplicó 80 ml de lípidos por kg, estuvieron letárgicos por varias horas, sin cambios hemodinámicos. Todos presentaron hipertrigliceridemia, así como elevaciones en la amilasa sérica, aspartato amino transferasa (AST), y nitrógeno ureico que corrigieron a las 48 horas (por lo que sería conveniente y recomendable su monitoreo por 48 horas). Se examinaron los hepatocitos y microscópicamente mostraban esteatosis microvesicular en 80% de las células en la primera hora de infusión. Sólo 10% de los hepatocitos continuaban con esteatosis a las 24 horas.

SECCIÓN 4. RECOMENDACIONES

4.1 CONSEJOS PRÁCTICOS:

La *American Society of Regional Anesthesia ASRA*, ha elaborado una serie de recomendaciones y consejos prácticos para la prevención y tratamiento de la toxicidad por anestésicos locales.⁶³

- Solicita ayuda

- Acciones iniciales
 - Manejo de la vía aérea: ventilar con oxígeno al 100 %
 - Control de las convulsiones: utiliza benzodiazepinas preferiblemente.
 - Soporte vital Básico y Avanzado: puede requerir esfuerzos de reanimación prolongados

- Infusión de Emulsión de Lípidos al 20% (los valores en paréntesis son para un paciente de 70kg)
 - Bolo inicial 1.5 mg/kg (masa corporal magra) administrado endovenoso en 1 minuto (~100 mL)
 - Infusión continua a 0.25 mL/kg/min
 - Repita el bolo una o dos veces en caso de colapso cardiovascular persistente.
 - Duplique la tasa de infusión a 0.5 mL/kg por minuto si persiste la hipotensión arterial
 - Continúe la infusión 10 minutos posterior a alcanzar la estabilidad circulatoria.
 - Dosis máxima recomendada: 10 mL/kg de emulsión de lípidos durante los primeros 30 minutos

- Evite vasopresina, bloqueadores de los canales de calcio, beta-bloqueadores o anestésicos locales.

- Alerta: al centro más cercano capaz de ofrecer bypass cardiovascular o ECMO

- Evite el uso de propofol en pacientes con signos de inestabilidad cardiovascular.
- Posterior a un evento de toxicidad sistémica: reporte el evento y el uso de emulsión lipídica a www.lipidrescue.org y a www.lipidregistry.org

4.2 DEFINICIONES Y GRADOS DE EVIDENCIA

Definiciones para la clasificación de Recomendaciones y grados de evidencia

Clasificación de Recomendaciones

Clase I	Condiciones para las cuales existe evidencia y/o acuerdo general de que procedimiento o tratamiento dado es útil y efectivo.
Clase II	Condiciones para las que existe evidencia contradictoria y/o divergencia de opinión sobre la utilidad/eficacia de un procedimiento o tratamiento <ul style="list-style-type: none"> Ila. El peso de la evidencia/opinión está a favor de la utilidad/eficacia. Ilb. La utilidad/eficacia es menos bien establecida por evidencia/opinión
Clase III	Condiciones para las que existe evidencia y/o acuerdo general de que el procedimiento/tratamiento no es útil/efectivo, y en algunos casos puede ser perjudicial

Grado de evidencia

Grado A	Datos derivados de ensayos clínicos aleatorios
Grado B	Datos derivados de estudios no aleatorios de laboratorio, por ejemplo, estudios en animales mediante informes de casos múltiples o series de casos.
Grado C	Opinión en consenso de los expertos

El esquema anterior es una modificación del esquema de la AHA para el desarrollo y clasificación de las directrices.

4.3 RECOMENDACIONES PARA LA PREVENCIÓN DE LA TOXICIDAD SISTÉMICA POR ANESTÉSICOS LOCALES

No hay una única medida que por sí sola, pueda prevenir toxicidad sistémica en la práctica clínica.

Use la dosis efectiva más baja de anestésicos locales (dosis= volumen del producto por concentración) (I; C)

Utilizar inyecciones incrementales de anestésicos locales --administrar 3 - a 5mL alicuotas, pausando 15-30s entre cada inyección. Cuando se realiza abordaje con aguja fija, por ejemplo un punto de referencia, la búsqueda de parestesia o estimulación eléctrica, el tiempo entre inyecciones debe abarcar un tiempo de circulación (~30-45s);

Sin embargo, este ideal puede ser equilibrado contra el riesgo del movimiento de la aguja entre las inyecciones. El tiempo de circulación puede incrementarse con los bloques de las extremidades inferiores. El uso de mayores incrementos en la dosificación dictaría la necesidad de intervalos más largos para reducir la dosis acumulada de inyecciones antes de un evento de toxicidad sistémica. La inyección incremental puede ser menos importante con la guía de ultrasonido, dado que los movimientos frecuentes de la aguja se usan a menudo con la técnica (I; C)

- Aspirar la aguja o el catéter antes de cada inyección, reconociendo que hay una tasa de falsos negativos del 2% para esta intervención diagnóstica
- Cuando se inyectan dosis potencialmente tóxicas de anestésico local, se recomienda el uso de un marcador intravascular. Aunque la epinefrina es un marcador imperfecto y su uso está abierto al juicio de los médicos, sus beneficios probablemente superan sus riesgos en la mayoría de los pacientes. (IIa, B)
- La inyección intravascular de epinefrina 10-15 µg/Kg en adultos produce un aumento de la frecuencia cardíaca ≥ 10 latidos o un aumento de la

- presión arterial sistólica ≥ 15 mmHg en ausencia de β -bloqueadores, labor activa, edad avanzada o anestesia general/neuraxial.
- La inyección intravascular de epinefrina 0.5 $\mu\text{g}/\text{Kg}$ en niños produce un aumento ≥ 15 mmHg en la presión arterial sistólica.
 - Las dosis subtóxicas apropiadas de anestésico local pueden producir síntomas subjetivos de toxicidad sistémica leve (alteraciones auditivas, excitación, gusto metálico, etc.) en los pacientes sin medicación previa.
 - El fentanilo 100 μg produce sedación inyectada intravascularmente en pacientes en labor de parto.

La guía por ultrasonido puede reducir la frecuencia de la inyección intravascular, pero la reducción real de toxicidad sistémica sigue sin probarse en humanos. Informes individuales describen toxicidad sistémica, a pesar del uso de ultrasonido. La efectividad global de la guía de ultrasonido en la reducción de la frecuencia de toxicidad sistémica queda pendiente a determinar. (IIa;C) .

La clase de recomendaciones y grados de evidencia para cada intervención son dados en paréntesis.

4.4 RECOMENDACIONES PARA EL DIAGNÓSTICO DE LA TOXICIDAD SISTÉMICA POR ANESTÉSICOS LOCALES

- Las descripciones clásicas de toxicidad sistémica representan una progresión de los síntomas subjetivos y la excitación del SNC (agitación, cambios auditivos, gusto metálico o inicio abrupto de síntomas psiquiátricos) seguidos por convulsiones y luego depresión del SNC (somnolencia, coma o paro respiratorio). Seguidamente, luego de los síntomas iniciales de toxicidad cardíaca (hipertensión, taquicardia o arritmias ventriculares) son suplantados por depresión cardíaca (bradicardia, bloqueo del sistema de conducción, asistolia, disminución de la contractilidad). Sin embargo, hay una variación sustancial en esta descripción clásica, incluyendo:
 - Presentación simultánea de toxicidad cardíaca y del SNC
 - Toxicidad cardíaca sin signos prodrómicos y síntomas de toxicidad del SNC
 - Por lo tanto, el practicante debe estar atento para la presentación atípica o inesperada de toxicidad sistémica (I;B)
- El momento de la última presentación es variable. La presentación inmediata (<60s) sugiere la inyección intravascular de anestésico local con acceso directo al cerebro, mientras que la presentación que se retrasa de 1 a 5 minutos sugiere inyección intravascular intermitente, inyección en las extremidades inferiores o absorción tardía del tejido. Debido a que toxicidad sistémica puede presentarse 15 minutos después de la inyección, los pacientes que reciben dosis potencialmente tóxicas de anestésico local deben ser vigilados de cerca durante al menos 30 minutos después de la inyección. (I;B)
- Los informes de casos asocian toxicidad sistémica con cardiopatía subyacente, neurológica, pulmonar, renal, hepática o metabólica. Una

mayor vigilancia puede justificarse en estos pacientes, particularmente si están en los extremos de edad. (IIa;B)

- La variabilidad general de los signos y síntomas de toxicidad sistémica, el momento de inicio y la asociación con diversos estados de enfermedad sugiere que los médicos deben mantener un umbral bajo para considerar el diagnóstico de toxicidad sistémica en pacientes con presentación atípica o inesperada de SNC o signos y síntomas cardíacos después de recibir más que una dosis mínima de anestésico local. (IIa;B)

La clase de recomendaciones y grados de evidencia para cada intervención son dados en paréntesis.

4.4 RECOMENDACIONES PARA EL TRATAMIENTO DE LA TOXICIDAD SISTÉMICA POR ANESTÉSICOS LOCALES

- Si los signos y síntomas de toxicidad sistémica ocurren, el control rápido y eficaz de las vías respiratorias es crucial para prevenir la hipoxia y la acidosis, que se sabe que potencian toxicidad sistémica.
- Si ocurren convulsiones, deben detenerse rápidamente con benzodiazepinas. Si las benzodiazepinas no están fácilmente disponibles, pequeñas dosis de propofol o tiopental son aceptables. Los datos futuros pueden apoyar el uso temprano de la emulsión de lípidos para tratar las convulsiones. (I; B)
- Aunque el propofol puede detener las convulsiones, grandes dosis deprimen la función cardíaca; El propofol debe ser evitado cuando hay signos de compromiso CV (III, B). Si las convulsiones persisten a pesar de las benzodiazepinas, se deben considerar pequeñas dosis de succinilcolina o un bloqueador neuromuscular similar para minimizar la acidosis y la hipoxemia. (I; C)
- Si ocurre un paro cardíaco, recomendamos el Soporte de Vida Cardíaca Avanzado con las siguientes modificaciones:
 - Si se utiliza epinefrina, se prefieren pequeñas dosis iniciales (10-100 microgramos, bolos en el adulto). (IIa;C)
 - Vasopresina no se recomienda (III,C)
 - Evitar los bloqueadores de los canales de calcio y los bloqueadores de los receptores beta-adrenérgicos (III,C)
 - Si se desarrollan arritmias ventriculares, se prefiere la amiodarona (IIa;B)
- Terapia de emulsión de lípidos (IIa;B)
 - Considere administrar a los primeros signos de toxicidad sistémica, después del manejo de la vía aérea
 - Dosificación:
 - 1,5 ml / Kg bólus de emulsión lipídica al 20%

- 0,25 ml / kg de por minuto de infusión, se continúa durante al menos 10 minutos después de que se alcanza la estabilidad circulatoria
- Si la estabilidad circulatoria no se alcanza, considere el un nuevo bolo y el aumento de la infusión a 0,5 ml / Kg por minuto
- Aproximadamente 10mL/Kg de emulsión lipídica por 30 minutos es recomendada como límite superior para la dosificación inicial.
- El propofol no es un sustituto de la emulsión lipídica (III; C)
- La falta de respuesta a la emulsión de lípidos y al tratamiento con vasopresores debe alertar sobre la instauración del bypass cardiopulmonar (CPB) (IIa; B). Debido a que puede haber un retraso considerable en CPB inicial, es razonable notificar a la instalación más cercana capaz de proporcionarlo cuando el compromiso CV se identifica por primera vez durante un episodio de TOXICIDAD SISTÉMICA

La clase de recomendaciones y grados de evidencia para cada intervención son dados en paréntesis.

CONCLUSIONES

1. A pesar de los esfuerzos por sintetizar nuevas moléculas, con mejores perfiles de seguridad, 120 años después de la aparición de la procaína, no se ha logrado crear una molécula que bloquee los canales de sodio de los axones de forma selectiva, sin afectar otros sistemas.
2. Los anestésicos locales actúan bloqueando la transmisión del impulso nervioso por los axones, al bloquear los canales de sodio dependientes de voltaje.
3. Es importante conocer las bases farmacológicas sobre la farmacocinética y farmacodinamia de los anestésicos locales, y cómo se relacionan con el estado actual de los pacientes y sus comorbilidades, para mantener un perfil seguro.
4. Las dosis máximas de los anestésicos locales constituyen una guía y no deben tomarse como un dato exacto, ya que existen muchos factores que intervienen al momento de utilizar un anestésico local.
5. Existe, a nivel global y nacional, un subregistro de eventos de intoxicación sistémica por anestésicos locales.
6. La incidencia de la intoxicación aguda grave, es baja, pero potencialmente letal.
7. A pesar que en la literatura se describe una secuencia de presentación clínica con síntomas prodrómicos, luego convulsiones, coma y colapso cardiovascular, lo cierto es que existe un número no despreciable de presentaciones consideradas atípicas que el anestesiólogo debe saber reconocer.
8. Existen factores de riesgo que pueden requerir modificaciones en la dosis y técnica analgésica.
9. Tres de cada cuatro médicos no conocen las dosis tóxicas de los anestésicos locales, y menos de un 3% de los médicos conocen el tratamiento o han leído sobre la emulsión de lípidos.
10. Ninguna intervención por sí sola disminuye en gran manera la incidencia de toxicidad sistémica, como lo puede hacer una combinación de todas las medidas de seguridad.

11. Todo espacio físico donde se realicen bloqueos con anestésicos locales, debe existir un carro de paro con emulsión de lípidos disponible inmediatamente
12. El manejo de la vía aérea en el algoritmo de intoxicación por anestésicos locales es de vital importancia, con el objetivo de evitar la hipoxia y la acidosis
13. El anticonvulsivante de elección es el midazolam. Otros anticonvulsivantes como el propofol y el tiopental no son preferidos por su potencia hipotensora y miocardio depresora.
14. Una estrategia en la prevención es la aspiración con la jeringa cada 5ml inyectados, inyectar en tractos de 40 segundos cada 5 ml.
15. Se debe considerar el uso de la emulsión de lípidos ante un evento de toxicidad grave. La dosis inicial es de 1.5 cc/kg en bolus, y luego una dosis de mantenimiento de 0.25ml/kg/min
16. Existen varias teorías que sostienen el uso de la emulsión de lípidos en la intoxicación aguda por anestésicos locales, las más importantes es el hundimiento de lípidos, y los ácidos grasos como sustrato de la respiración celular.
17. Se debe trabajar en el establecimiento de un protocolo institucional para la unificación de medidas y tratamiento de las intoxicaciones por anestésicos locales

BIBLIOGRAFIA

1. Deichmann WB, Henschler D, Holmstedt B, Keil G. **What is there is not poison? A study of the Third defense by Paracelsus.** *Arch Toxicol.* 1986;58:207-213.
2. Calatayud J, González A. **History of the development and evolution of local anesthesia since the coca leaf.** *Anesthesiology.* 2003;98(6):1503-1508. doi:10.1097/00000542-200306000-00031.
3. Hadzic A, Allen M, Barczewska-Hillel A, Barron A, Beckman J, Benzon HT. ***Textbook of Regional Anesthesia and Acute PAin Management.*** (Hadzic A, ed.). McGraw-Hill; 2007.
4. Koller C. **History of cocaine as a local anesthetic.** *JAMA.* 1941;117(15):1284.
5. Il EIE, Saidman LJ, Westhorpe RN. ***The Wondrous Story of Anesthesia.*** Springer; 2014.
6. Ruetsch Y a, Böni T, Borgeat a. **From cocaine to ropivacaine: the history of local anesthetic drugs.** *Curr Top Med Chem.* 2001;1(3):175-182. doi:10.2174/1568026013395335.
7. Weinberg GL, VadeBoncouer T, Ramaraju GA, Garcia-Amarro MF, Cwik MJ. **Pretreatment or resuscitation with lipid infusion shift the dose response to bupivacaine induced asystole in rats.** *Anesthesiology.* 1998;88(4):1071-1075.
8. Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK, Cahalan MK, Stock MC, Ortega R. ***Clinical Anesthesia. 7th ed.*** (Dernoski NT, ed.). Lippincott Williams & Wilkins; 2013.
9. Baratti C, Girolano G Di, Hernandez RH, Dominguez A, Alemán FJR. ***Goodman & Gilman Las Bases Farmacologicas de La Terapeutica. Vol 53.*** (Brunton LL, ed.). McGraw-Hill; 2006. doi:10.1017/CBO9781107415324.004.
10. Butterworth JF, Mackey DC, Wasnick JD. ***Morgan & Mikhail's Clinical Anesthesiology.*** 5th ed. McGraw-Hill; 2013.
11. Tortora GJ, T.Nielsen M. ***Principles of Human Anatomy. 12th ed.*** John Wiley & Sons, Inc.; 2012.
12. Miller R, Cohen NH, Erickson LI, Fleischer LA, Wiener-Kronisch JP, Young

- WL. *Miller's Anesthesia*. 8th ed. (Miller R, ed.). Elsevier Inc.; 2015.
13. Guyton AC, Hall JE. *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology*. 12th ed. Elsevier; 2011.
 14. Florez J, Armijo JA, Mediavilla Á. *Farmacología Humana*. 6th ed. Barcelona España: Elsevier Masson SAS; 2014.
 15. Goyal R, Shukla RN. **Local anesthetic systemic toxicity (LAST) - should we not be concerned?** *Med J Armed Forces India*. 2012;68(4):371-375. doi:10.1016/j.mjafi.2012.02.011.
 16. Dillane D, Finucane BT. **Local anesthetic systemic toxicity.** *Can J Anaesth*. 2010;57(4):368-380. doi:10.1007/s12630-010-9275-7.
 17. Candido KD, Franco CD, Khan MA, Winnie AP, Raja DS. **Buprenorphine added to the local anesthetic for brachial plexus block to provide postoperative analgesia in outpatients.** *Reg Anesth Pain Med*. 2001;26(4):352-356. doi:10.1053/rapm.2001.23931.
 18. Bailard NS, Ortiz J, Flores RA. **Additives to local anesthetics for peripheral nerve blocks: Evidence, limitations, and recommendations.** *Am J Heal Pharm*. 2014;71(5):373-385. doi:10.2146/ajhp130336.
 19. Knezevic NN, Anantamongkol U, Candido KD. **Perineural dexamethasone added to local anesthesia for brachial plexus block improves pain but delays block onset and motor blockade recovery.** *Pain physician J*. 2015;18(1):1-14. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25675053>.
 20. Desmet M, Braems H, Reynvoet M, et al. **I.V. and perineural dexamethasone are equivalent in increasing the analgesic duration of a single-shot interscalene block with ropivacaine for shoulder surgery: A prospective, randomized, placebo-controlled study.** *Br J Anaesth*. 2013;111(3):445-452. doi:10.1093/bja/aet109.
 21. Cummings KC, Napierkowski DE, Parra-Sanchez I, et al. **Effect of dexamethasone on the duration of interscalene nerve blocks with ropivacaine or bupivacaine.** *Br J Anaesth*. 2011;107(3):446-453. doi:10.1093/bja/aer159.
 22. Jhons RA, Seyde WC, DiFazio CA, Longnecker DE. **Dose dependent effects of bupivacaine on rat muscle arterioles.** *Anesthesiology*.

- 1986;65(2):186-191. doi:10.1167/8.5.1.
23. Morrison LMM, Emanuelsson BM, McClure JH, et al. **Efficacy and kinetics of extradural ropivacaine: Comparison with bupivacaine.** *Br J Anaesth.* 1994;72(2):164-169. doi:10.1093/bja/72.2.164.
 24. Taheri S, Cogswell LP, Gent A, Strichartz GR. **Hydrophobic and ionic factors in the binding of local anesthetics to the major variant of human alpha1-acid glycoprotein.** *J Pharmacol Exp Ther.* 2003;304(1):71-80. doi:10.1124/jpet.102.042028.For.
 25. Albright GA. **Cardiac Arrest Following Regional Anesthesia with Etidocaine or Bupivacaine.** *Anesthesiology.* 1979;51(4):285-287.
 26. Di Gregorio G, Neal JM, Rosenquist RW, Weinberg GL. **Clinical Presentation of Local Anesthetic Systemic Toxicity.** *Reg Anesth Pain Med.* 2010;35(2):181-187. doi:10.1097/AAP.0b013e3181d2310b.
 27. Liu P, Feldman HS, Covino BM, Giasi R, Covino BG. **Acute cardiovascular toxicity of intravenous amide local anesthetics in anesthetized ventilated dogs.** *Anesth Analg.* 1982;61(4):317-322. doi:10.1213/00000539-198204000-00002.
 28. de Jong RH, Ronfeld RA, DeRosa RA. **Cardiovascular effects of convulsant and supraconvulsant doses of amide local anesthetics.** *Anesth Analg.* 1982;61(1):3-9. doi:10.1213/00000539-198201000-00002.
 29. Kotelko DM, Shnider SM, Daley PA, et al. **Bupivacaine induced Cardiac Arrhythmias in sheep.** *Anesthesiology.* 1984;60(1):10-18. doi:10.1167/8.5.1.
 30. Rosen MA, Thigpen JW, Shnider SM, Foutz SE, Levinson G, Koike M. **Bupivacaine-induced cardiotoxicity in hypoxic and acidotic sheep.** *Anesth Analg.* 1985;64(11):1089-1096.
 31. Morishima HO, Pedersen H, Finister M, et al. **Bupivacaine toxicity in pregnant and nonpregnant ewes.** *Anesthesiology.* 1985;63(2):134-139. doi:10.1167/8.5.1.
 32. Weinberg GL. **Lipid Rescue.** **Lipid Rescue Org.** <http://www.lipidrescue.org/>. Published 2012. Accessed December 11, 2016.
 33. Weinberg GL, Laurito CE, Geldner P, Pygon BH, Burton BK. **Malignant ventricular dysrhythmias in a patient with isovaleric acidemia**

- receiving general and local anesthesia for suction lipectomy. *J Clin Anesth.* 1997;9(8):668-670. doi:10.1016/S0952-8180(97)00187-6.
34. Drasner K. **Local Anesthetic Toxicity: Optimal Management to Avoid Neurotoxic Injury and Treat Cardiac Arrest.** *ASA Refresh Courses Anesthesiol.* 2011;39(1):33-40. doi:10.1097/ASA.0b013e3182289308.
 35. Weinberg GL. **Current evidence is not in support of lipid rescue therapy in local anaesthetic systemic toxicity.** *Acta Anaesthesiol Scand.* 2017;61(8):1029-1032. doi:10.1111/aas.12743.
 36. Weinberg G, Ripper R, Feinstein DL, Hoffman W. **Lipid emulsion infusion rescues dogs from bupivacaine-induced cardiac toxicity.** *Reg Anesth Pain Med.* 2003;28(3):198-202. doi:10.1053/rapm.2003.50041.
 37. Rosenblatt M a, 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(1):217-218. doi:10.1097/00000542-200607000-00033.
 38. Ludot H, Tharin JY, Belouadah M, Mazoit JX, Malinovsky JM. **Successful resuscitation after ropivacaine and lidocaine-induced ventricular arrhythmia following posterior lumbar plexus block in a child.** *Anesth Analg.* 2008;106(5):1572-1574. doi:10.1213/01.ane.0000286176.55971.f0.
 39. Hoshino R, Kamiya Y, Fujii Y, Tsubokawa T. **Lipid emulsion injection-induced reversal of cardiac toxicity and acceleration of emergence from general anesthesia after scalp infiltration of a local anesthetic: a case report.** *JA Clin Reports.* 2017;3 (1) (no(9):4-8. doi:http://dx.doi.org/10.1186/s40981-017-0077-6.
 40. Yurtlu BS, Hanci V, Gür A, Turan IO. **Intravenous lipid infusion restores consciousness associated with olanzapine overdose.** *Anesth Analg.* 2012;114(4):914-915. doi:10.1213/ANE.0b013e318213f377.
 41. Mithani S, Dong K, Wilmott A, et al. **A cohort study of unstable overdose patients treated with intravenous lipid emulsion therapy.** *CJEM.* 2016;0(0):1-9. doi:10.1017/cem.2016.396.
 42. Robben JH, Dijkman MA. **Lipid Therapy for Intoxications.** *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2016:1-9. doi:10.1016/j.cvsm.2016.10.018.
 43. Barrington MJ, Weinberg GL, Neal JM. **A call to all readers: educating**

- all surgeons on preventing and treatment of local anaesthetic systemic toxicity.** *ANZ J Surg.* 2016;86(9):636-637. doi:10.1111/ans.13667.
44. Liu SS, Ortolan S, Sandoval MV, et al. **Cardiac Arrest and Seizures Caused by Local Anesthetic Systemic Toxicity After Peripheral Nerve Blocks: Should We Still Fear the Reaper?** *Reg Anesth Pain Med.* 2016;41(1):5-21. doi:10.1097/AAP.0000000000000329.
 45. **Closed Claims Project and its registries.** <http://depts.washington.edu/asaccp/welcome-anesthesia-closed-claims-project-its-registries>. Accessed December 15, 2016.
 46. Mulroy MF. **Systemic toxicity and cardiotoxicity from local anesthetics: Incidence and preventive measures.** *Reg Anesth Pain Med.* 2002;27(6):556-561. doi:10.1053/rapm.2002.37127.
 47. Wong GK, Joo DT, McDonnell C. **Lipid resuscitation in a carnitine deficient child following intravascular migration of an epidural catheter.** *Anaesthesia.* 2010;65(2):192-195. doi:10.1111/j.1365-2044.2009.06131.x.
 48. Aljabri KS, Bokhari SA, Khan MJ. **Complications of Obstetric Epidural Analgesia and Anaesthesia: A Clinical Study.** *Ann Saudi Med.* 2010;30(December):10-12. doi:10.4103/0256-4947.72265.
 49. Scherrer V, Compere V, Loisel C, Dureuil B. **Cardiac arrest from local anesthetic toxicity after a field block and transversus abdominis plane block: a consequence of miscommunication between the anesthesiologist and surgeon. A A case reports.** 2013;1(5):75-76. doi:10.1097/ACC.0b013e3182973a3f.
 50. Mörwald EE, Zubizarreta N, Cozowicz C, Poeran J, Memtsoudis SG. **Incidence of Local Anesthetic Systemic Toxicity in Orthopedic Patients Receiving Peripheral Nerve Blocks.** *Reg Anesth Pain Med.* 2017;42(3):1. doi:10.1097/AAP.0000000000000544.
 51. Hayaran N, Sardana R, Nandinie H, Jain A. **Unusual presentation of local anesthetic toxicity.** *J Clin Anesth.* 2017;36:36-38. doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.jclinane.2016.08.039.
 52. Groban L. **Central nervous system and cardiac effects from long-acting amide local anesthetic toxicity in the intact animal model.** *Reg*

- Anesth Pain Med.* 2003;28(1):3-11. doi:10.1053/rapm.2003.50014.
53. Weinberg GL. **Current concepts in resuscitation of patients with local anesthetic cardiac toxicity.** *Reg Anesth Pain Med.* 2002;27(6):568-575. doi:10.1053/rapm.2002.37126.
 54. G. Kiuchi M, Zapata-Sudo G, M. Trachez M, T. Sudo R. **Influence of age on bupivacaine cardiac arrhythmogenic effects.** *Cardiovasc Disord Med.* 2017;2(2). doi:10.15761/CDM.1000127.
 55. Mather LE, Ph D, Copeland SE. **Acute Toxicity of Local Anesthetics : Underlying Review Article Acute Toxicity of Local Anesthetics : Underlying Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Concepts.** *Reg Anesth Pain Med.* 2005;30(6):553-566. doi:10.1016/j.rapm.2005.07.186.
 56. 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. doi:10.1016/j.jemermed.2015.07.035.
 57. Stehr SN, Ziegeler JC, Pexa 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(1):186-192. doi:10.1213/01.ane.0000248220.01320.58.
 58. Irwin W, Fontaine E, Agnolucci L, et al. **Bupivacaine myotoxicity is mediated by mitochondria.** *J Biol Chem.* 2002;277(14):12221-12227. doi:10.1074/jbc.M108938200.
 59. Wong GK, Crawford MW. **Carnitine Deficiency Increases Susceptibility to Bupivacaine-induced Cardiotoxicity in Rats.** *Anesthesiology.* 2017;114(6):1417-1424.
 60. Sztark F, Malgat M, Dabadie P, Mazat J-P. **Comparison of the Effects of Bupivacaine and Ropivacaine on Heart Cell Mitochondrial Bioenergetics.** *Anesthesiology.* 1998;88(5):1340-1349. doi:10.1167/8.5.1.
 61. Copeland SE, Ladd LA, Gu XQ, Mather LE. **The effects of general anesthesia on the central nervous and cardiovascular system toxicity of local anesthetics.** *Anesth Analg.* 2008;106(5):1429-1439. doi:10.1213/ane.0b013e31816d12af.
 62. El-Boghdadly K, Chin KJ. **Local anesthetic systemic toxicity: Continuing Professional Development.** *Can J Anesth.* 2016;63(3):330-

349. doi:10.1007/s12630-015-0564-z.
63. Neal JM, Bernards CM, Butterworth JF, et al. **ASRA Practice Advisory on Local Anesthetic Systemic Toxicity.** *Reg Anesth Pain Med.* 2010;35(2):152-165. doi:10.1002/ejoc.201200111.
64. Mather LE, Copeland SE, Ladd LA. **Acute toxicity of local anesthetics: Underlying pharmacokinetic and pharmacodynamic concepts.** *Reg Anesth Pain Med.* 2005;30(6):553-566. doi:10.1016/j.rapm.2005.07.186.
65. Warren JA, Thoma RB, Georgescu A, Shah SJ. **Intravenous lipid infusion in the successful resuscitation of local anesthetic-induced cardiovascular collapse after supraclavicular brachial plexus block.** *Anesth Analg.* 2008;106(5):1578-1580. doi:10.1213/01.ane.0000281434.80883.88.
66. Wildsmith JAW. **Checks before bolus epidural injection: Correspondence.** *Anaesthesia.* 2010;65(6):650. doi:10.1111/j.1365-2044.2010.06355.x.
67. Sekimoto K, Tobe M, Saito S. Local anesthetic toxicity: acute and chronic management. *Acute Med Surg.* 2017:152-160. doi:10.1002/ams2.265.
68. Lavonas EJ, Drennan IR, Gabrielli A, et al. **Part 10: Special circumstances of resuscitation: 2015 American Heart Association guidelines update for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care.** *Circulation.* 2015;132(18):S501-S518. doi:10.1161/CIR.0000000000000264.
69. Berg AP, Rosenquist RW. **Complications of peripheral nerve blocks.** *Tech Reg Anesth Pain Manag.* 2007;11(3):133-140. doi:10.1053/j.trap.2007.05.004.
70. Weinberg GL. **Limits to lipid in the literature and lab: What we know, what we don't know.** *Anesth Analg.* 2009;108(4):1062-1064. doi:10.1213/ane.0b013e31819a8917.
71. Cevik SE, Tasyurek T, Guneyysel O. **Intralipid emulsion treatment as an antidote in lipophilic drug intoxications.** *Am J Emerg Med.* 2014;32(9):1103-1108. doi:10.1016/j.ajem.2014.05.019.
72. Picard J, Ward SC, Zumpe R, Meek T, Barlow J, Harrop-Griffiths W. **Guidelines and the adoption of "lipid rescue" therapy for local anaesthetic toxicity.** *Anaesthesia.* 2009;64(2):122-125.

- doi:10.1111/j.1365-2044.2008.05816.x.
73. Dun-Chi Lin J, Sivanesan E, Horlocker TT, Missair A. **Two for One: A Case Report of Intravenous Lipid Emulsion to Treat Local Anesthetic Systemic Toxicity in Term Pregnancy.** *A A Case Reports.* 2017;1. doi:10.1213/XAA.0000000000000477.
 74. Rosenberg PH. **Current evidence is not in support of lipid rescue therapy in local anaesthetic systemic toxicity.** *Acta Anaesthesiol Scand.* 2016;60(8):1029-1032. doi:10.1111/aas.12743.
 75. Rothschild L, Bern S, Oswald S, Weinberg G. **Intravenous lipid emulsion in clinical toxicology.** *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 2010;18(51):1-8.
 76. Weinberg GL. Lipid Emulsion Infusion: **Resuscitation for Local Anesthetic and other Drug Overdose Guy.** *Anesthesiology.* 2016;8(5):583-592. doi:10.1002/aur.1474.Replication.
 77. Dureau P, Charbit B, Nicolas N, Benhamou D, Mazoit J-X. **Effect of Intralipid® on the Dose of Ropivacaine or Levobupivacaine Tolerated by Volunteers.** *Anesthesiology.* 2016;125(3):474-483. doi:10.1097/ALN.0000000000001230.
 78. Edelman LB, Ripper R, Kelly K, Di Gregorio G, Weinberg GL. **Metabolic context affects hemodynamic response to bupivacaine in the isolated rat heart.** *Chem Biol Interact.* 2008;172(1):48-53. doi:10.1016/j.cbi.2007.10.007.
 79. Ok S-H, Lee S, Kwon S-C, et al. **A Lipid Emulsion Reverses Toxic-Dose Bupivacaine-Induced Vasodilation during Tyrosine Phosphorylation-Evoked Contraction in Isolated Rat Aortae.** *Int J Mol Sci.* 2017;18(2):394. doi:10.3390/ijms18020394.
 80. Gosselin S, Morris M, Miller-Nesbitt A, et al. **Methodology for AACT evidence-based recommendations on the use of intravenous lipid emulsion therapy in poisoning.** *Clin Toxicol (Phila).* 2015;53(6):557-564. doi:10.3109/15563650.2015.1052498.
 81. 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;0(0):1-8. doi:10.1080/15563650.2017.1294693.

82. Hiller DB, Di Gregorio G, Kelly K, et al. **Safety of High Volume Lipid Emulsion Infusion.** *Reg Anesth Pain Med.* 2010;35(2):140-144. doi:10.1097/AAP.0b013e3181c6f5aa.