

Toxicidad Cardíaca por Bupivacaína y su Reversión con Intralipid: Estudio en un Modelo Experimental Porcino

Cardiac Toxicity by Bupivacaína and its Reversion with Intralipid: A Study in an Experimental Porcine Model

Yaiza García Aránguez, Elena Martínez Arias e Iris Pérez Nadador

Facultad de CC. Biológicas. Universidad Complutense de Madrid

Tutora:

Matilde Zaballos

Facultad de Medicina. Universidad Complutense de Madrid

Resumen

La cardiotoxicidad de la bupivacaína (B) se debe fundamentalmente al bloqueo de canales de sodio, que induce alteraciones electrocardiográficas (ECG). Estudios experimentales sugieren que el Intralipid (IL) revierte la toxicidad de la B. Nuestro objetivo fue evaluar la reversión de las alteraciones ECGs inducidas por la B con el IL. Doce cerdos (Large-White) recibieron B (4-6 mg/kg), para inducir una toxicidad definida como incremento del 150% del intervalo QRS. El grupo IL recibió 1,5 mL/kg de IL y 0,25 mL/kg/min- y el control salino. Se registraron parámetros ECG tras la infusión de B y en intervalos tras el Intralipid/salino. La administración de B indujo cambios tóxicos en el ECG similares en ambos grupos, no existiendo diferencias en el incremento de los intervalos QRS, PR y QT corregido (QTc). El IL revirtió el ensanchamiento del QRS y del PR, aunque no hubo diferencias en el intervalo QTc.

Palabras clave: bupivacaína, intervalo QRS, intervalo PR, intervalo QT, intralipid.

Abstract

The cardiotoxicity of B (bupivacaine) is relates to the blockade of sodium, channels, that induces electrocardiographic abnormalities (ECG). Experimental studies suggest that Intralipid (IL) reverses B toxicity. Our aim was to evaluate the recovery of ECG alterations induced by B with IL Twelve pigs received B(4-6 mg/kg), to induce an toxicity determined as a 150% increase in the QRS interval. IL group received 1,5 mL/kg of IL and 0,25 mL/kg/min- and control saline. ECG parameter were registered after B administration and in Intralipid/saline intervals. B administration induced similar toxic ECG changes in both groups. They were not differences between groups in the increase in QRS, PR and QTc intervals IL reversed QRS and PR interval, QTc didn't change.

Keywords: bupivacaine, QRS interval, PR interval, QT interval, Intralipid.

Introducción

La bupivacaína (B) es uno de los anestésicos locales (AL) más utilizado en la práctica de la anestesia regional, debido a su eficacia, bajo coste y larga duración. (Corcoran et al., 2006). A pesar de las mejoras en el control de los efectos adversos de los AL, son múltiples los casos descritos de toxicidad, tanto cardíaca como neurológica. La toxicidad cardíaca de la B se debe a una depresión profunda de la contractilidad miocárdica, asociada a una disminución intensa de la conducción ventricular, que facilitaría la aparición de arritmias por reentrada. Varios mecanismos electrofisiológicos justifican estas acciones, siendo el bloqueo de los canales del sodio uno de los más relevantes. Esta inhibición se expresa a nivel ECG con un ensanchamiento del intervalo QRS, PR, e importantes cambios en la repolarización.

Se ha sugerido que la administración de lípidos como el intralipid (IL) en el contexto de una intoxicación por AL funcionaría como un antídoto con reducción potencial de la morbilidad (Weinberg, Ripper, Feinstein y Hoffman, 2003; Weinberg *et al.*, 2006) ya que actuarían absorbiendo el AL, reduciendo así el contenido tisular del tóxico.

El objetivo de nuestro estudio fue evaluar si la administración del IL revertía las alteraciones cardíacas inducidas por una dosis no letal de B, pero que indujera una depresión intensa de la conducción eléctrica del corazón. Nuestra hipótesis fue que la administración de IL revertiría los efectos depresores de la conducción cardíaca inducidos por la B.

Material y métodos

Se realizó un estudio experimental, aleatorizado y controlado. El protocolo fue aprobado por el comité de ética de investigación animal del Hospital Universitario Gregorio Marañón (ACTA CEEA nº 1. 2013). Se utilizaron 12 animales de la raza Large-White de ambos sexos, con un peso medio de 37 ± 10 kg, que fueron asignados a uno de los dos grupos de forma aleatoria. Los animales fueron premedicados con ketamina intramuscular previamente a su traslado a quirófano, donde se canalizó una vena del pabellón auricular y se realizó una inducción anestésica con tiopental sódico (5mg/kg). Seguidamente se realizaba la intubación orotraqueal del animal, utilizándose sevoflurano al 2,6%, para el mantenimiento anestésico. A continuación, se canalizaron los vasos femorales para la monitorización invasiva y las determinaciones analíticas durante el procedimiento. Al finalizar la instrumentalización se procedía a la administración de una dosis inicial de B de 4 mg/kg para inducir una toxicidad cardiológica relevante que definimos como un incremento en el intervalo QRS del 150%. Tras constatar el efecto tóxico se procedió a la administración de IL con una dosis de carga de 1,5 ml/Kg seguido de una perfusión de 0,25 ml/kg⁻¹·min⁻¹. En el grupo C se sustituyó el IL por suero salino.

Se realizaron registros del ECG continuos de 12 derivaciones mediante electrocardiógrafo, grabados en un ordenador, midiéndose los parámetros ECG de forma basal y tras la administración de B, cada minuto hasta alcanzar el objetivo tóxico y al minuto 1, 5, 10 y 30 tras la administración de IL. Se realizaron tomas de sangre venosa y arterial para realizar gasometrías arteriales, y determinación de los niveles de B. La determinación de los niveles de B en plasma se realizó mediante cromatografía de líquidos acoplada a espectrometría de masas en tándem (LC-MS/MS), usando en el modo de trabajo MRM (multiple reaction monitoring).

Para la medida de la duración del intervalo QRS se siguieron los criterios estándares sugeridos por la AHA (American Heart Association), y se consideraron los intervalos globales medidos en 12 derivaciones. La duración del QRS se midió en la derivación donde este se iniciaba más precozmente, hasta la derivación donde finalizaba de forma más tardía (Chik, Lee, Holt, Johnston y Tucker, 2006).

El análisis estadístico se realizó con el programa estadístico SPSS 20 (SPSS Inc. Chicago, Illinois, USA). Las comparaciones entre los valores de QRS, niveles de B, parámetros hemodinámicos, y de gasometrías entre el grupo IL y control, se realizaron con la prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes. Las comparaciones entre los valores del QRS antes de administrar la B, en el momento de máxima toxicidad y tras la administración del IL se hicieron con el test de Wilcoxon para datos relacionados.

Se estimó que la prolongación media del intervalo QRS con la dosis de B administrada sería superior a 150% del valor basal. Se consideró que una diferencia en la recuperación del valor del QRS superior al 50% entre el grupo IL y el grupo C ya sería clínicamente relevante. Se estimó que 6 animales por grupo serían suficientes, aceptando un riesgo alfa de 0,05 y un riesgo beta de 0,2.

Resultados

La dosis media de B que produjo el efecto requerido en el intervalo QRS, fue de $4,33 \pm 0,81$ mg/kg en el grupo IL y de $4,66 \pm 1,15$ mg/kg en el grupo C, ($P=0,59$).

Desde el punto de vista hemodinámico los animales se mantuvieron estables durante todas las fases del estudio

Hubo un incremento significativo en el valor del intervalo QRS con la administración de B tanto en el grupo IL como en el C sin diferencias entre ambos grupos ($P=0,43$). Tras la infusión del IL dicho ensanchamiento revirtió en el grupo IL, pero no en el grupo C ($P<0,05$). El intervalo PR, se prolongó con la administración de B en ambos grupos, corrigiéndose parcialmente tras el IL, aunque en el grupo C se mantenía significativamente prolongado a los 10 minutos ($P=0,002$). El intervalo QTc también aumentó tras la administración de B, sin embargo, no se recuperaron los valores basales con el IL y a los 30 minutos eran similares en ambos grupos. Tabla 1.

Tabla 1

Tabla que muestra las significaciones entre grupo control e Intralipid.

	Grupo Intralipid	Grupo Control	P
FC Basal lpm	106 (93-107)	102(80-108)	0,39
PR Basal (ms)	100(80-128)	119(98-135)	0,37
QRS Basal (ms)	60(58-71)	56(50-68)	0,43
QTc Basal (ms)	502(489-523)	515(455-550)	0,96
FC Bupivacaína lpm	92 (81-99)	83 (69-97)	0,31
PR Bupivacaína (ms)	160(146-170)	200(178-206)	0,10
QRS Bupivacaína (ms)	171(155-206)	198(176-207)	0,43
QTc Bupivacaína (ms)	579(531-625)	590(563-635)	0,63
FC 10 min Intralipid/salino lpm	87(61-103)	98 (68-114)	0,69
PR 10 min Intralipid/salino (ms)	130(120-155)	200(185-230)	0,002
QRS 10 min Intralipid/salino (ms)	88(75-128)	170(144-219)	0,03
QTc 10 min Intralipid/salino (ms)	560(439-597)	569(486-620)	0,63
FC 30 min Intralipid/salino lpm	97 (54-102)	100 (84-113)	0,54
PR 30 min Intralipid/salino (ms)	126(114-140)	157(113-185)	0,34
QRS 30 min Intralipid/salino (ms)	74(60-77)	92(88-128)	0,04
QTc 30 min Intralipid/salino (ms)	550(530-560)	550(525-590)	0,78

Discusión

El principal hallazgo de este estudio ha sido que la administración de IL ha corregido de forma eficaz e intensa, los efectos tóxicos que la B ejerce en el sistema de conducción cardiaco, evaluados como el alargamiento de los intervalos PR, QRS y QTc. Este estudio mostró que la infusión precoz de lípidos contrarrestaba los efectos ECG inducidos por la B. Sin embargo, se debe enfatizar que a los 10 minutos de la administración del IL, los efectos de la B en el ECG todavía persistían, incluso a los 30 minutos las alteraciones de la repolarización (QTc) se mantenían similares en ambos grupos. Esto sugiere que se debe mantener una vigilancia clínica continua por persistir una situación de vulnerabilidad eléctrica cardíaca.

Nuestros resultados son coincidentes con los de estudios previos que han mostrado que el IL revertía la parada cardiaca y depresión miocárdica inducida por la B (Weinberg et al., 2003; Weinberg et al., 2006). En perros intoxicados con dosis más elevadas de B que las utilizadas por nosotros, el tratamiento con IL, resultó en una mayor supervivencia de los animales con respecto a un grupo C que no recibió lípidos (Weinberg et al., 2003). En general, la mayoría de los autores coinciden en que la administración de lípidos aumenta la eficacia de la resucitación y la supervivencia en modelos in vivo.

El fenómeno de *lipid sink* propuesto por Weinberg es el mecanismo protector de lípidos en intoxicaciones por AL más aceptado, mediante el cual se establecería un gradiente de concentración entre los tejidos y la sangre que desviaría el AL desde el corazón y otros tejidos hacia la sustancia lipídica. Sin embargo, actualmente el mecanismo por el que las soluciones lipídicas son eficaces en el tratamiento de la intoxicación por AL precisa de subsecuentes clarificaciones.

Conclusiones

El presente estudio ha mostrado que la administración de IL ha revertido eficazmente la toxicidad cardiaca inducida por una dosis tóxica no letal de B. Estos hallazgos justifican su empleo, sin olvidar las medidas de resucitación cardiopulmonar que deben de instaurarse concomitantemente en casos de intoxicación grave por estos agentes.

Referencias

- Corcoran, W., Butterworth, J., Weller, R. S., Beck, J. C., Gerancher, J. C., Houle, T. T., & Groban, L. (2006). Local anesthetic-induced cardiac toxicity: A survey of contemporary

- practice strategies among academic anesthesiology departments. *Anesthesia & Analgesia*, *103*, 1322-1326.
- Weinberg, G., Ripper, R., Feinstein, D. L., & Hoffman, W. (2003). Lipid emulsion infusion rescues dogs from bupivacaine-induced cardiac toxicity. *Regional Anesthesia and Pain Medicine*, *28*, 198-202. <https://doi.org/10.1053/rapm.2003.50041>
- Weinberg, G. L., Ripper, R., Murphy, P., Edelman, L. B., Hoffman, W., Strichartz, G., & Feinstein, D. L. (2006). Lipid infusion accelerates removal of bupivacaine and recovery from bupivacaine toxicity in the isolated rat heart. *Regional Anesthesia and Pain Medicine*, *31*, 296-303. <http://doi.org/10.1016/j.rapm.2005.02.011>