

Cardiotoxicidad de la Bupivacaína relacionada con Fenómeno *use-dependence* y su Reversión con el Antídoto Intralipid

Bupivacain's Cardiotoxicity related to Use-Dependence Phenomena and its Reversion with Intralipid Antidote

Estefanía Ruíz Guerrero, Lina M. Candia Montero y Mario Sierra Pérez

Tutora:

Matilde Zaballos García

Universidad Complutense de Madrid

Resumen

Introducción. La Bupivacaína (B), agente extremadamente cardiotoxico, agrava su toxicidad con el incremento de la frecuencia cardiaca. El antídoto Intralipid (IL) parece revertir la toxicidad de la B. Desconocemos sus acciones con elevadas frecuencias de estimulación.

Materiales y Métodos. 16 cerdos fueron instrumentalizados y aleatorizados: grupo IL, que recibió IL tras una dosis tóxica no letal de B; grupo control (C), recibió salino. Se evaluó la conducción ventricular (QRS) en ritmo sinusal y con estimulación (150 lpm).

Resultados. La B produjo un intenso efecto frecuencia-dependiente ($\Delta 207\%$ y $\Delta 376\%$ QRS sinusal y estimulado). El IL revirtió estos efectos. A los 10 minutos el QRS- sinusal descendió a 106 ± 18 (IL) vs. 139 ± 3 ms (C) ($P=0.018$). El QRS-estimulado descendió a 215 ± 57 (IL) vs. 371 ± 79 ms (C) ($P=0.010$).

Conclusión. El IL revirtió los efectos frecuencia-dependientes de la B. A los 10 minutos del IL persistirán la cardiotoxicidad frecuencia-dependiente. Se recomienda vigilancia hasta recuperación cardiaca completa.

Palabras clave: bupivacaína, cardiotoxicidad, intralipid, frecuencia-dependiente.

Abstract

Background and Goal of Study. Bupivacaine (B), an extremely cardiotoxic agent, increases its toxicity increasing heart rate. Intralipid (IL) seems to reverse B's toxicity. We unknow its actions with high stimulated heart rates.

Material and methods. 16 pigs were instrumented and aleatory assigned into: group IL, which received IL after a toxic non-lethal dose of B; group control (C), which received saline. We evaluated the ventricular conduction (QRS) in sinusal and stimulated (150 bpm) rhythm.

Results. B induced an intense use-dependence effect ($\Delta 207\%$ y $\Delta 376\%$). IL reversed these effects. 10 minutes later sinusal QRS decreased to 106 ± 18 (IL) vs. 139 ± 3 ms (C) ($P=0.018$). Stimulated QRS decreased to 215 ± 57 (IL) vs. 371 ± 79 ms (C) ($P=0.010$).

Conclusion. IL reversed use-dependent of B effects. However, 10 minutes after IL heart rate- dependent cardiotoxicity will persist. Suitable monitoring should be continued until complete heart recovery.

Keywords: bupivacaine, cardiotoxicity, intralipid, use-dependence.

Introducción

La intoxicación por anestésicos locales (AL) como la bupivacaína (B) puede producir complicaciones muy graves produciendo un colapso cardiovascular, o incluso la muerte. Tras los primeros casos clínicos de pacientes que no pudieron ser resucitados tras una intoxicación por AL de larga duración como la B, se desarrollaron innumerables estudios para averiguar los mecanismos implicados y las medidas más eficaces para la reanimación. Los dos órganos más vulnerables ante una intoxicación por AL son el sistema nervioso central (SNC) y el corazón (Mulroy, 2002). Los mecanismos causantes de la toxicidad cardiaca se relacionan fundamentalmente con el bloqueo de los canales iónicos del corazón, que a su vez son responsables de los efectos observados en la electrofisiología cardiaca. El bloqueo de los canales de sodio es el de mayor relevancia y en menor medida el bloqueo de los canales de calcio y de potasio (Heavner, 2007). Una de las características del bloqueo de los canales del sodio inducido por la B es que éste bloqueo se magnifica si la frecuencia cardiaca aumenta. Así al aumentar la frecuencia de estimulación existe un menor tiempo para la recuperación de los canales del sodio bloqueados por la B lo que se denomina como bloqueo frecuencia-dependiente o uso-dependiente (Clarkson y Hondeghem, 1985). La implicación clínica de este hecho es que ante una situación de toxicidad por B ligeros aumentos de la frecuencia cardiaca, puede empeorar considerablemente el grado de cardiotoxicidad.

En los últimos años, estudios de laboratorio y de casos clínicos aislados, han mostrado, que la administración de emulsiones lipídicas como el intralipid (IL) en el contexto de una intoxicación grave por AL, funcionaría como un antídoto con reducción potencial de la morbilidad y mortalidad (Weinberg, 2012). Hasta ahora, en nuestro conocimiento, ningún estudio ha evaluado los efectos de la administración del intralipid en la conducción ventricular dependientes de la frecuencia de estimulación cardiaca.

El objetivo de nuestro estudio fue caracterizar el efecto cardiotóxico frecuencia-dependiente de la B y evaluar si la administración del IL revertía dichas alteraciones inducidas por una dosis cardiotóxica no letal de B en un modelo experimental porcino.

Material y métodos

Se realizó un estudio prospectivo y aleatorizado, llevado a cabo en la Unidad de Medicina y Cirugía Experimental (UMCE) del Hospital Universitario Gregorio Marañón de Madrid. El protocolo fue aprobado por el comité de ética de investigación animal.

La conducción ventricular en ritmo sinusal y tras estimulación ventricular se evaluó midiendo la duración del intervalo QRS. Se realizaron medidas basales, después de la administración de Bupivacaína y al 1, 5, 10 y 30 min tras

la administración de IL o S. Se realizaron tomas de sangre venosa y arterial para realizar valoración en los diferentes tiempos del estudio de las gasometrías arteriales, y determinación de niveles de Bupivacaína.

El análisis estadístico se realizó con el programa estadístico SPSS versión 20.0. Los resultados se expresan como mediana y rango inter-cuartil. Se realizó un análisis descriptivo de los datos generales del estudio y características de los animales. Las comparaciones entre los valores de QRS, niveles de Bupivacaína, parámetros hemodinámicos y de gasometrías entre el grupo IL y el grupo C se realizaron con la prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes. Las comparaciones entre los valores del QRS antes de administrar la Bupivacaína, en el momento de máxima toxicidad y tras la administración del IL se hicieron con el test de Wilcoxon para datos relacionados. No se realizaron correcciones del nivel de significación para contrastes múltiples. Al finalizar el procedimiento los animales fueron sacrificados con una dosis de 200 mg de Propofol y a continuación se administró cloruro potásico 100 milimoles, con ello se producía a los segundos la parada cardiaca del animal. Tras el registro de la parada cardiaca en el monitor, se procedía a la desconexión del ventilador del animal y a su retirada de la mesa del animalario.

Resultados

No hubo diferencias en las características basales de los animales en ambos grupos. La B indujo un intenso efecto *use-dependent* que se manifestó tanto en ritmo sinusal como en el complejo QRS estimulado (sin diferencias entre ambos grupos). Los resultados se reflejan en la Tabla 1. La duración del QRS en ritmo sinusal y con estimulación a 400 ms aumentó significativamente en ambos grupos después de la infusión de Bupivacaína. Tras la administración del Intralipid, se observó una disminución significativa en ambos parámetros en el grupo IL vs. el grupo control. A los 10 minutos se observaron diferencias significativas entre ambos grupos en la duración del QRS en ritmo sinusal. A los 5 min de la administración de IL se observaron diferencias significativas entre ambos grupos en el QRS estimulado. A los 30 minutos no hubo diferencias en la duración del QRS entre ambos grupos. No hubo diferencias en los niveles de Bupivacaína entre ambos grupos, que se mantuvieron por encima de 6 µg/mL hasta el final del estudio.

Discusión

El principal hallazgo de nuestro estudio ha sido que los efectos en la conducción ventricular frecuencia-dependientes inducidos por la B han sido revertidos eficazmente con la administración de IL. Es relevante la cinética del inicio del bloqueo de los canales y también como es la recuperación del

Tabla 1
Evolución de los parámetros electrofisiológicos.

	Ciclo sinusal		QRS en ritmo sinusal		QRS estimulado a 400 ms	
	Intralipid	Control	Intralipid	Control	Intralipid	Control
Basal	565(529-682)	589(547-655)	78(75-86)	68(62-85)	102(96-107)	95(89-105)
Bupivacaína	608(592-764)	690(584-741)	162 (116-202)*	168 (150-211)*	400 (343-400)*	400(376-433)*
1 min IL/salino	612 (582-776)	617(561-728)	170 (124-200)*	179 (150-214)*	400 (340-400)*	400 (382-405)*
5 min IL/salino	576(572-662)	604(541-708)	130(116-190)*	160 (140-219)*	300 (235-373)* †	400 (380-430)* †
10 min IL/salino	666(556-688)	572(511-684)	102(93-118)* †	139 (114-161)* †	240 (164-251)*	243 (194-408)*
30min IL/salino	671 (606-751)	600(523-716)	79 (74-86)†	96(92-107)†	112 (98-133)	122(111-127)

IL: intralipid. *P<0,05 comparaciones con datos basales, †P<0,05 comparaciones entre el grupo intralipid y el grupo control.

bloqueo. En este sentido estudios previos han mostrado que la bupivacaína tiene un efecto muy intenso en los parámetros que evalúan la conducción, como el intervalo QRS. Destacando que se manifiesta incluso con frecuencias cardiacas de estimulación muy lentas o fisiológicas y que puede observarse desde concentraciones de 0,2 µg/ml (Clarkson y Hondeghem, 1985). Este efecto en la conducción se incrementa extensamente cuando la frecuencia de estimulación aumenta, tal y como hemos observado en nuestro experimento. Este fenómeno se debe a que la Bupivacaína se disocia muy lentamente de los canales de sodio, no permitiendo la recuperación del bloqueo. Estos efectos se han relacionado con la implicación de la bupivacaína en el desarrollo de arritmias ventriculares cuando ocurre una inyección accidental. Debemos destacar que la recuperación del intervalo QRS en ritmos sinusal se observó a los 10 minutos de la administración de IL, sin embargo el QRS estimulado persiste ensanchado con un Δ del 135%. Otros autores han constatado que el IL revierte los efectos tóxicos cardiacos de la B en ritmo sinusal (Candela et al., 2010). Sin embargo, la originalidad de nuestro experimento es que hemos investigado un fenómeno de cardiotoxicidad que permanece oculto y que también ha sido revertido por el IL, aunque con una cinética más lenta en comparación con los efectos tóxicos en ritmo no estimulado.

Conclusiones

El Intralipid ha revertido eficazmente los efectos frecuencia dependientes relacionados con la intoxicación gra-

ve por Bupivacaína. Sin embargo, ante una intoxicación grave por Bupivacaína, y aunque los datos clínicos sugieran recuperación aparente, se deben prolongar y establecer medidas de vigilancia hasta que los parámetros de intoxicación se hayan restaurado por completo.

Referencias

- Candela, D., Louart, G., Bousquet, P.-J., Muller, L., Nguyen, M., Boyer, J. C., ... de La Coussaye, J. E. (2010). Reversal of bupivacaine-induced cardiac electrophysiologic changes by two lipid emulsions in anesthetized and mechanically ventilated piglets. *Anesthesia & Analgesia*, *110*, 1473-1479. <http://doi.org/10.1213/ANE.0b013e3181d53c8d>
- Clarkson, C. W., & Hondeghem, L. M. (1985). Mechanism for bupivacaine depression of cardiac conduction: Fast block of sodium channels during the action potential with slow recovery from block during diastole. *Anesthesiology*, *62*, 396-405.
- Heavner, J. E. (2007). Local anaesthetics. *Current Opinion in Anaesthesiology*, *20*, 336-342. <http://doi.org/10.1097/ACO.0b013e3281c10a08>
- Mulroy, M. F. (2002). Systemic toxicity and cardiotoxicity from local anaesthetics: Incidence and preventive measures. *Regional Anesthesia and Pain Medicine*, *27*(6), 556-561.
- Weinberg, G. L. (2012). Lipid resuscitation: More than a sink. *Critical Care Medicine*, *40*(8), 2521. <http://doi.org/10.1097/CCM.0b013e318258e930>