

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**  
**FACULTAD DE MEDICINA**



**TESIS DOCTORAL**

**Estudio comparativo de la eficacia del tratamiento con bicarbonato sódico versus Intralipid en la reversión de la cardiotoxicidad inducida por bupivacaína en un modelo experimental porcino**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR**

**PRESENTADA POR**

**David Callejo Crespo**

**Directores**

**Matilde Zaballos García**  
**M<sup>a</sup> José Anadón Baselga**  
**Jesús Almendral Garrote**

**Madrid**

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**  
**FACULTAD DE MEDICINA**



**TESIS DOCTORAL**

Estudio comparativo de la eficacia del tratamiento con bicarbonato sódico versus Intralipid en la reversión de la cardiotoxicidad inducida por bupivacaína en un modelo experimental porcino

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

DAVID CALLEJO CRESPO

DIRECTORES

MATILDE ZABALLOS GARCÍA  
M<sup>a</sup> JOSÉ ANADÓN BASELGA  
JESÚS ALMENDRAL GARROTE



**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**  
**FACULTAD DE MEDICINA**

Programa de Ciencias Médico-Quirúrgicas



**TESIS DOCTORAL**

Estudio comparativo de la eficacia del tratamiento con bicarbonato sódico versus Intralipid en la reversión de la cardiotoxicidad inducida por bupivacaína en un modelo experimental porcino

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

DAVID CALLEJO CRESPO

DIRECTORES

MATILDE ZABALLOS GARCÍA  
M<sup>a</sup> JOSÉ ANADÓN BASELGA  
JESÚS ALMENDRAL GARROTE





## DIRECTORES DE LA TESIS

DRA. MATILDE ZABALLOS GARCÍA

**Profesora Asociada de Ciencias de la Salud**

**Departamento de Medicina Legal, Psiquiatría y Anatomía Patológica**

Facultad de Medicina

Universidad Complutense de Madrid

DRA. M<sup>a</sup> JOSÉ ANADÓN BASELGA

**Profesora Titular de Ciencias de la Salud**

**Jefe del Departamento de Medicina Legal, Psiquiatría y Anatomía Patológica**

Facultad de Medicina

Universidad Complutense de Madrid

JESÚS ALMENDRAL GARROTE

**Jefe de Sección de Cardiología en HM Hospitales**

**Profesor de Cardiología**

Facultad de Medicina

Universidad San Pablo CEU



*A mi madre...*



## AGRADECIMIENTOS

*A Matilde Zaballos, por saber contagiarme las ganas de investigar, de estudiar, de publicar, de ser mejor médico... En definitiva por ser una fuente continua de inspiración.*

*A María José Anadón y Jesús Almendral Garrote por acogerme bajo su dirección y por todo su cariño. Por enseñarme que se puede ser excepcional en lo profesional y tremendamente cercanos en lo personal.*

*A nuestro equipo del experimental: Alicia, Marta, Arturo, Sergio, Ramiro, Raúl, Nacho, Lucía... gracias por convertir cada tarde de estudio en lo más parecido a una tarde con amigos.*

*A mi padre, por animarme a ser médico cuando me mareaba la sangre. Por enseñarme que la diferencia entre el éxito y el fracaso suele estar en el trabajo duro.*

*A mi madre, por evitar que dejara la carrera de medicina. Por enseñarme con su ejemplo que la llave de la felicidad está en uno mismo.*

*A mis hermanas, por su amor y confianza incondicional.*



# ÍNDICE

**ABREVIATURAS, 19**

**RESUMEN, 21**

## **I. INTRODUCCIÓN 33**

---

### **I.1 ANESTÉSICOS LOCALES 35**

---

- I.1.1 Generalidades, 35
- I.1.2 Anestésicos locales y control del dolor, 35
- I.1.3 Estructura y clasificación de los anestésicos locales, 39
- I.1.4 Solubilidad y potencia de los anestésicos locales, 41
- I.1.5 Latencia y pKa del anestésico local, 41
- I.1.6 Capacidad de fijación a proteínas y toxicidad de los anestésicos locales, 42
- I.1.7 Farmacocinética, 43
  - I.1.7.1. Absorción, 43
  - I.1.7.2. Distribución, 44
  - I.1.7.3. Metabolismo y eliminación, 44
- I.1.8 Mecanismo de acción, 45
- I.1.9 Acciones farmacológicas, 47

### **I.2 BUPIVACAÍNA 48**

---

- I.2.1 Estructura química, 48
- I.2.2 Propiedades físicoquímicas, 49
- I.2.3 Farmacocinética, 50
  - I.2.3.1. Absorción, 50
  - I.2.3.2. Distribución, 50
  - I.2.3.3. Metabolismo, 51
  - I.2.3.4. Eliminación, 51
- I.2.4 Farmacodinamia, 52
- I.2.5 Indicaciones clínicas de la bupivacaína, 52
- I.2.6 Modo de administración, 52
- I.2.7 Estabilidad de la bupivacaína, 54
- I.2.8 Estabilidad en mezclas, 54
- I.2.9 Interacciones, 54
- I.2.10 Precauciones, 55
- I.2.11 Contraindicaciones y usos con extremo cuidado, 56

<b>I.3</b>	<b>TOXICIDAD POR ANESTÉSICOS LOCALES</b>	<b>56</b>
I.3.1	Toxicidad del sistema nervioso central, 61	
I.3.2	Toxicidad cardíaca, 62	
I.3.3	Reacciones alérgicas, 69	
I.3.4	Toxicidad por bupivacaína, 71	
I.3.4.1.	Estrecho margen terapéutico, 71	
I.3.4.2.	Mayor toxicidad cardíaca de la bupivacaína en comparación con otros AL, 71	
<b>I.4</b>	<b>EMULSIONES LIPÍDICAS EN LA TOXICIDAD POR AL</b>	<b>72</b>
I.4.1	Introducción, 72	
I.4.2	Mecanismo de acción, 72	
I.4.2.1.	Mecanismos scavenging y shuttle (barrido y transporte), 72	
I.4.2.2.	Efectos cardiovasculares, 74	
I.4.2.3.	Acondicionamiento, 74	
I.4.3	Guías americanas de intoxicación por AL, 76	
I.4.4	Guías británicas para el tratamiento de intoxicación por AL, 78	
<b>I.5</b>	<b>BICARBONATO SÓDICO</b>	<b>80</b>
I.5.1	Generalidades, 80	
I.5.2	Bicarbonato sódico como antídoto de los agentes bloqueantes de los canales de sodio, 81	
I.5.2.1.	Efectos relacionados con la sobrecarga de sodio, 85	
I.5.2.2.	Efectos de la alcalinización, 85	
I.5.2.3.	Efectos combinados de la alcalinización y de la sobrecarga de sodio, 86	
I.5.3	Bicarbonato sódico y tratamiento con sobrecarga de sodio en la intoxicación por AL, 87	
-	<b>JUSTIFICACIÓN</b>	<b>89</b>
-	<b>HIPÓTESIS</b>	<b>95</b>
-	<b>OBJETIVOS</b>	<b>99</b>
<b>2.</b>	<b>MATERIAL Y MÉTODOS</b>	<b>103</b>
<b>2.1</b>	<b>LEGISLACIÓN</b>	<b>105</b>
<b>2.2</b>	<b>MATERIAL</b>	<b>106</b>
2.2.1	Animales, 106	
2.2.2	Instalaciones, 107	
2.2.3	Material fungible e inventable, 108	

<b>2.3</b>	<b>MÉTODOS</b>	<b>109</b>
2.3.1	Diseño experimental, 109	
<b>2.4</b>	<b>PROTOCOLO DE ESTUDIO</b>	<b>113</b>
2.4.1	Premedicación, 113	
2.4.2	Inducción y mantenimiento anestésico, 114	
2.4.3	Monitorización, 115	
2.4.4	Evaluación de los parámetros biológicos, 117	
2.4.4.1.	Grupo experimental 1: evaluación del efecto de los antídotos (bicarbonato sódico e Intralipid) en la cardiotoxicidad de la bupivacaína, 117	
2.4.4.2.	Grupo experimental 2: evaluación de los antídotos bicarbonato e Intralipid (sin bupivacaína) en la electrofisiología cardíaca, 123	
2.4.4.3.	Grupo experimental 3: evaluación de la dosis letal de bupivacaína, 123	
<b>2.5</b>	<b>DETERMINACIÓN DE LOS NIVELES DE BUPIVACAÍNA</b>	<b>124</b>
<b>2.6</b>	<b>EUTANASIA DE LOS ANIMALES</b>	<b>125</b>
<b>2.7</b>	<b>ANÁLISIS ESTADÍSTICO Y DETERMINACIÓN DEL TAMAÑO MUESTRAL</b>	<b>125</b>
<b>3.</b>	<b>RESULTADOS</b>	<b>129</b>
<b>3.1</b>	<b>RESULTADOS DEL GRUPO EXPERIMENTAL 1</b>	<b>131</b>
3.1.1	Resultados generales, 131	
3.1.2	Resultados de los niveles plasmáticos de bupivacaína en el grupo experimental 1, 133	
3.1.3	Resultados hemodinámicos, 134	
3.1.4	Resultados electrocardiográficos y electrofisiológicos en el grupo experimental 1, 135	
3.1.5	Resultados de la evaluación del efecto frecuencia-dependiente de la bupivacaína y su recuperación con los antídotos, 140	
<b>3.2</b>	<b>RESULTADOS DEL GRUPO EXPERIMENTAL 2</b>	<b>144</b>
<b>3.3</b>	<b>RESULTADOS EN EL GRUPO EXPERIMENTAL 3</b>	<b>147</b>
<b>4.</b>	<b>DISCUSIÓN</b>	<b>151</b>
<b>4.1</b>	<b>PRINCIPALES HALLAZGOS</b>	<b>153</b>
<b>4.2</b>	<b>ADECUACIÓN DEL MODELO</b>	<b>153</b>

4.3	<b>COMPARACIÓN CON ESTUDIOS PREVIOS DEL USO DE INTRALIPID COMO ANTÍDOTO EN LA REVERSIÓN DE LOS PARÁMETROS ELECTROFISIOLÓGICOS EN LA INTOXICACIÓN POR BUPIVACAÍNA Y OTROS ANESTÉSICOS LOCALES</b>	154
4.4	<b>COMPARACIÓN CON ESTUDIOS PREVIOS DEL USO DE BICARBONATO SÓDICO, SOBRECARGA DE SODIO Y ALCALINIZACIÓN EN LA REVERSIÓN DE LOS PARÁMETROS ELECTROFISIOLÓGICOS EN LA INTOXICACIÓN POR ANESTÉSICOS LOCALES Y OTROS FÁRMACOS BLOQUEANTES DE CANALES DE SODIO</b>	159
4.5	<b>COMPARACIÓN CON ESTUDIOS PREVIOS DEL USO DE BICARBONATO SÓDICO O SOLUCIONES SALINAS HIPERTÓNICAS VERSUS EMULSIONES LIPÍDICAS EN LA INTOXICACIÓN POR ANESTÉSICOS LOCALES Y OTROS FÁRMACOS BLOQUEANTES DE LOS CANALES DE SODIO</b>	162
4.6	<b>COMPARACIÓN CON ESTUDIOS PREVIOS DEL EFECTO DEPENDIENTE DE LA FRECUENCIA CARDIACA O “USEDEPENDENT EFFECT” DE LA BUPIVACAÍNA Y SU REVERSIÓN CON BICARBONATO SÓDICO O SOLUCIONES SALINAS HIPERTÓNICAS VERSUS EMULSIONES LIPÍDICAS</b>	167
5.	<b>LIMITACIONES</b>	171
6.	<b>CONCLUSIONES</b>	175
7.	<b>BIBLIOGRAFÍA</b>	179
8.	<b>ANEXOS</b>	181
8.1	<b>HOJA DE RECOGIDA DE DATOS</b>	191
8.2	<b>ARTÍCULO: Comparative Effects of Sodium Bicarbonate and Intravenous Lipid Emulsions on Reversing Bupivacaine-Induced Electrophysiological Toxicity in a Porcine Experimental Model</b>	199





# ABREVIATURAS

<b>A:</b> Abierto	<b>Na<sup>+</sup>:</b> Sodio
<b>ABC:</b> Área bajo la curva	<b>ng:</b> Nanogramo
<b>AH:</b> Intervalo aurícula haz de His	<b>PaCO<sub>2</sub>:</b> Presión arterial de dióxido de carbono en sangre
<b>AL:</b> Anestésico local	<b>PaO<sub>2</sub>:</b> Presión arterial de oxígeno en sangre
<b>AR:</b> Anestesia regional	<b>PVC:</b> Presión venosa central
<b>ATC:</b> Antidepresivos tricíclicos	<b>R:</b> Reposo
<b>Bi:</b> Bicarbonato sódico	<b>RIQ:</b> Rango intercuartílico
<b>BNP:</b> Bloqueo nervioso periférico	<b>Rpm:</b> Revoluciones por minuto
<b>Bupi:</b> Bupivacaína	<b>RPP:</b> Presión sistólica x frecuencia cardíaca
<b>C:</b> Control	<b>s:</b> Segundos
<b>Ca<sup>+</sup>:</b> Calcio	<b>SatO<sub>2</sub>:</b> Saturación de oxígeno
<b>CAM:</b> Concentración alveolar mínima	<b>SNC:</b> Sistema nervioso central
<b>CL:</b> Aclaramiento	<b>SSF:</b> Suero salino fisiológico
<b>Cmax:</b> Concentración máxima	<b>t<sub>1/2</sub>:</b> Vida media
<b>ECG:</b> Electrocardiograma	<b>TAD:</b> Tensión arterial diastólica
<b>ELI:</b> Emulsión lipídica intravenosa	<b>TAM:</b> Tensión arterial media
<b>FC:</b> Frecuencia cardíaca	<b>TAS:</b> Tensión arterial sistólica
<b>HV:</b> Intervalo haz de His – ventrículo	<b>Tmax:</b> Tiempo de concentración máxima
<b>Hz:</b> Hercios	<b>TSAL:</b> Toxicidad sistémica por anestésicos locales
<b>I:</b> Inactivado	<b>Vm:</b> Voltaje transmembrana
<b>IV:</b> Intravenoso	<b>Vmax:</b> máximo cambio de la pendiente de la fase 0, máximo cambio de voltaje por unidad de tiempo del potencial de acción
<b>K<sup>+</sup>:</b> Potasio	<b>VSS:</b> Volumen de distribución en equilibrio estacionario
<b>Kg:</b> Kilogramos	
<b>L:</b> Litros	
<b>Lpm:</b> Latidos por minuto	
<b>mA:</b> Miliamperios	
<b>mcg:</b> Microgramos	
<b>ml:</b> Mililitros	
<b>mmol:</b> milimoles	



# RESUMEN



## TÍTULO

**Estudio comparativo de la eficacia del tratamiento con bicarbonato sódico versus Intralipid en la reversión de la cardiotoxicidad inducida por bupivacaína en un modelo experimental porcino**

## INTRODUCCIÓN

En los últimos años la anestesia regional se está convirtiendo en uno de los pilares de la anestesiología. Este auge se traduce en un mayor uso de los anestésicos locales aumentando a su vez sus potenciales efectos adversos siendo la toxicidad cardiológica la más temida.

La bupivacaína es uno de los anestésicos locales, más utilizados pero es también uno de los fármacos con mayor potencial de toxicidad cardiológica. El mecanismo de toxicidad electrofisiológica de la bupivacaína se relaciona con el bloqueo de los canales iónicos de sodio miocárdicos que se manifiesta con un incremento de la duración del intervalo QRS en el electrocardiograma. De forma característica esta toxicidad se incrementa con el aumento de la frecuencia cardíaca, efecto frecuencia-dependiente.

Recientemente diversos estudios experimentales y casos clínicos sugieren que la administración de emulsiones lipídicas como el Intralipid, en el contexto de una intoxicación sistémica por anestésicos locales funcionarían como un antídoto con reducción potencial de la morbilidad de la intoxicación. Estas investigaciones demuestran que el Intralipid es eficaz, sin embargo sus efectos en la reversión de la toxicidad electrofisiológica son controvertidos, y su administración no está exenta de presentar efectos adversos.

El bicarbonato de sodio representa el tratamiento estándar de las intoxicaciones por fármacos bloqueantes de los canales de sodio, y se ha utilizado con éxito para revertir las alteraciones de

la conducción y las arritmias asociadas a la intoxicación por agentes antiarrítmicos como la flecaínida, y muy intensamente en la intoxicación por tóxicos como los antidepresivos tricíclicos y la cocaína. Considerando que uno de los mecanismos implicados en la cardiotoxicidad de la bupivacaína se relaciona con el bloqueo de los canales de sodio miocárdicos, parecería lógico pensar que un tratamiento con un agente como el bicarbonato sódico, que incrementa la concentración extracelular del Na, además de sus efectos en el pH, desplazaría a la bupivacaína del canal de sodio miocárdico y de esta forma podría ser útil como antídoto. Sin embargo no hay estudios que hayan evaluado su eficacia en el contexto de una intoxicación por bupivacaína.

Considerando lo anteriormente expuesto, el objetivo de nuestra investigación fue valorar la eficacia del bicarbonato sodio en la intoxicación por bupivacaína analizando sus efectos en la recuperación de los parámetros electrofisiológicos cardiacos y compararlos con el Intralipid en el mismo contexto.

## **HIPÓTESIS**

La administración de bicarbonato sódico se asociará con una recuperación de los parámetros electrofisiológicos previamente afectados por la administración de una dosis tóxica de bupivacaína de forma más rápida que el Intralipid.

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo primario:**

Investigar si los efectos electrocardiográficos y hemodinámicos de la bupivacaína en dosis tóxicas son contrarrestados con la administración de bicarbonato sódico intravenoso como potencial antídoto de los efectos cardiotóxicos de la bupivacaína.

### **Objetivos secundarios:**

- Comparar la eficacia del bicarbonato sódico versus el Intralipid en la recuperación de los parámetros electrocardiográficos inducidos por la administración de una dosis tóxica no letal de bupivacaína.
- Comparar la eficacia del bicarbonato sódico versus el Intralipid en la recuperación de los parámetros hemodinámicos inducidos por la administración de una dosis tóxica no letal de bupivacaína.

## MÉTODOS

Tras la aprobación por el comité de ética, se estudiaron 24 cerdos que fueron premedicados, anestesiados e instrumentalizados mediante la inserción a través de las venas femorales de tres catéteres cuadripolares intracavitarios que se ubicaron en la aurícula y ventrículo derecho y en la región del registro del haz de His. Tras la instrumentalización se administró una dosis no letal de 4 mg/kg de bupivacaína. Transcurridos 3 minutos de la infusión de la bupivacaína los animales fueron aleatorizados en 3 grupos: Grupo Intralipid: los animales recibieron Intralipid en dosis de 1,5 ml/kg seguido de una perfusión a 0,25 ml/kg/min. Grupo Bicarbonato sódico: Se administraron 2 mEq/kg de bicarbonato sódico seguido de una infusión de 1 mEq/kg/h. Grupo control: los animales recibieron 50 ml de suero salino al 0,9% seguido de una perfusión de 1 ml/kg/h. Se estudiaron los parámetros electrocardiográficos y electrofisiológicos en ritmo sinusal y en ritmo ventricular estimulado a diferentes frecuencias cardiacas (para evaluar el efecto frecuencia-dependiente) durante 30 minutos tras la administración de la bupivacaína. Se recogieron muestras de sangre en tiempos definidos para la determinación de niveles de bupivacaína, gasometrías e iones durante todo el estudio. Análisis estadístico: Se comparó el área bajo la curva (AUC) en los primeros 10 min (AUC-10) y en los primeros 30 min (AUC - 30) tras la administración de los antídotos.

## RESULTADOS

La bupivacaína afectó a la mayoría de los parámetros electrofisiológicos evaluados: incrementó el ciclo sinusal, el intervalo PR y la duración del intervalo QRS tanto en ritmo sinusal como en ritmo estimulado. Hubo diferencias significativas entre los tres grupos en la evaluación del AUC-30 de la duración del intervalo QRS con la administración de los antídotos ( $p=0,003$ ). El grupo de bicarbonato de sodio tuvo una recuperación más rápida que el grupo control (AUC-10,  $p=0,003$ ; AUC-30,  $p=0,003$ ) y que el grupo Intralipid (AUC-10,  $p=0,0018$ ). De forma relevante, tras el primer minuto de la administración de los antídotos, el 50% de los animales del grupo bicarbonato recuperaron más del 30% de la duración del intervalo QRS previamente alargado por la bupivacaína ( $p=0,011$ ), sin embargo, esto no sucedió en ningún animal del grupo control o del grupo Intralipid. En nuestro estudio, el Intralipid no mostró diferencias significativas en la rapidez de la recuperación de los parámetros electrofisiológicos comparado con el grupo control (AUC-10,  $p=0,23$ ; AUC-30,  $p=0,06$ ). Los efectos en la recuperación del QRS estimulado a 150 latidos por minuto fueron menos intensos, pero con resultados similares a favor del bicarbonato: Bicarbonato vs. Control: AUC-10,  $p=0,009$ ; AUC-30,  $p=0,009$ ; Bicarbonato vs Intralipid:

AUC-10,  $p=0,015$ ; AUC-30,  $p=0,024$ ). La recuperación del intervalo QRS estimulado fue más lenta con todos los antídotos.

## **CONCLUSIONES**

En este modelo porcino a tórax cerrado, el bicarbonato sódico ha mostrado ser un tratamiento eficaz en revertir las alteraciones electrofisiológicas provocadas por una intoxicación no letal por bupivacaína. En nuestro estudio, el bicarbonato sódico ha sido más rápido en corregir las alteraciones cardiotóxicas que el Intralipid. Así mismo en nuestra investigación los efectos frecuencia dependientes de la intoxicación por bupivacaína fueron muy intensos y su recuperación muy lenta con ambos antídotos.

# SUMMARY



## TITLE

**A comparative study of the effectiveness of sodium bicarbonate treatment vs. Intralipid treatment in reversing bupivacaine-induced cardiotoxicity in an experimental swine model**

## INTRODUCTION

Over the past years, regional anaesthesia has progressively become one of the key pillars of anaesthesiology. This rise translates into a greater use of local anaesthetics, which in turn increases its potential adverse effects, of which cardiac toxicity is the most concerning.

Bupivacaine is one of the most frequently used local anaesthetics, but it is also one of the drugs with the highest potential for cardiac toxicity. Bupivacaine's mechanism of electrophysiological toxicity is linked to the blockage of the myocardial sodium ion channels which is manifested by increased QRS interval duration in electrocardiograms (ECG). This toxicity characteristically increases with increased cardiac frequency, thus it is frequency-dependent.

Various experimental studies and clinical trials have recently suggested that in the context of systemic intoxication by local anaesthetics, the administration of lipid emulsions such as Intralipid may serve as an antidote with the potential to decrease morbidity from intoxication. The research shows that Intralipid is effective, nevertheless, there is debate regarding its effects on reversing electrophysiological toxicity, and its administration is not free of adverse effects.

Sodium bicarbonate constitutes the standard treatment in cases of intoxication due to sodium channel blockers, and it has been successfully used to reverse altered conduction and arrhythmias linked to intoxication due to antiarrhythmic agents such as flecainide. It has also been intensively used in cases of intoxication by toxins such as tricyclic antidepressants and cocaine. Since

one of the mechanisms involved in bupivacaine cardiotoxicity is linked to myocardial sodium channel blockage, it would appear logical to consider that treatment with an agent such as sodium bicarbonate, which increases the extracellular concentration of Na in addition to its effects on pH, would shift bupivacaine from the myocardial sodium channel and thus may be useful as an antidote. However, there are no studies that have assessed its effectiveness within the context of bupivacaine intoxication.

Considering the above, the goal of our research was to assess the effectiveness of sodium bicarbonate in treating bupivacaine toxicity by analysing its effects on the recovery of cardiac electrophysiological parameters and comparing them with Intralipid for the same context.

## **HYPOTHESIS**

Administering sodium bicarbonate will recover electrophysiological parameters previously affected by the administration of a toxic dose of bupivacaine at a faster rate than Intralipid.

## **GOALS**

### **Primary goal:**

To research whether the electrocardiographic and haemodynamic effects of bupivacaine are countered by the intravenous administration of sodium bicarbonate as a potential antidote to the cardiotoxic effects of bupivacaine.

### **Secondary goals:**

- To compare the effectiveness of sodium bicarbonate versus Intralipid in the recovery of electrocardiographic parameters induced by the administration of the non-lethal toxic dose of bupivacaine.
- To compare the effectiveness of sodium bicarbonate versus Intralipid in the recovery of electrocardiographic parameters induced by the administration of a non-lethal toxic dose of bupivacaine.

## METHODOLOGY

After receiving the approval of the Ethics Committee, 24 pigs were pre-medicated, anaesthetised and prepared by inserting three quadripolar intracavitary catheters through the femoral veins into the auricle and right ventricle and the His bundle recording region. After preparation, a non-lethal dose of 4 mg/kg of bupivacaine was administered. After 3 minutes of the bupivacaine infusion, the animals were randomly assigned into 3 groups: Intralipid Group: the animals received an Intralipid dose of 1.5 ml/kg followed by a perfusion of 0.25 ml/kg/min. Sodium Bicarbonate Group: 2 mEq/kg of sodium bicarbonate was administered, followed by an infusion of 1 mEq/kg/h. Control Group: the animals received 50 ml of 0.9% saline, followed by a perfusion of 1 ml/kg/h. The electrocardiographic and electrophysiological parameters in the sinus rhythm and the ventricular rhythm stimulated at different cardiac frequencies (to assess the frequency-dependent effect) were studied for 30 minutes after bupivacaine administration. Blood samples were collected at set times to determine levels of bupivacaine, arterial blood gas and ions throughout the study. Statistical analysis: The area under the curve (AUC) for the first 10 mins (AUC-10), and the first 30 mins (AUC-30) after administering the antidotes, were compared.

## RESULTS

Bupivacaine affected most of the assessed electrophysiological parameters: it increased the sinus node cycle length, the PR interval and the QRS interval duration, both in sinus rhythm and in stimulated rhythm. There were significant differences between the three groups in the AUC-30 assessment of the QRS interval length with the administration of the antidotes ( $p=0.003$ ). The sodium bicarbonate group had a faster recovery than the control group (AUC-10,  $p=0.003$ ; AUC-30,  $p=0.003$ ) and the Intralipid group (AUC-10,  $p=0.0018$ ). Significantly, after the first minute of antidote administration, 50% of the animals in the bicarbonate group recovered more than 30% of the QRS interval duration previously prolonged by the bupivacaine ( $p=0.011$ ), however, this did not happen in any animal in the control group or the Intralipid group. In our study, Intralipid administration did not display significant differences in the rapid recovery of electrophysiological parameters when compared to the control group (AUC-10,  $p=0.23$ ; AUC-30,  $p=0.06$ ). The effects on the recovery of QRS stimulated to 150 beats per minute were less intense, but with similar results in favour of bicarbonate: Bicarbonate vs. Control: AUC-10,  $p=0.009$ ; AUC-30,  $p=0.009$ ; Bicarbonate vs Intralipid: AUC-10,  $p=0.015$ ; AUC-30,  $p=0.024$ ). The recovery of the stimulated QRS interval was slower for all antidotes.

## **CONCLUSIONS**

In this closed-chest pig model, sodium bicarbonate has proved to be an effective treatment for reversing electrophysiological alterations provoked by a non-lethal bupivacaine intoxication. In our study, sodium bicarbonate was quicker to correct cardiotoxic alterations than Intralipid. Likewise, in our study, the frequency-dependent effects of bupivacaine intoxication were highly intense and recovery was much slower for both antidotes.

# I. INTRODUCCIÓN



# I. INTRODUCCIÓN

## I.1 ANESTÉSICOS LOCALES

---

### I.1.1. Generalidades

Los anestésicos locales (AL) como concepto occidental son reportados en la bibliografía científica desde 1884. Un oftalmólogo austríaco, Carl Koller (1857-1944) probó las propiedades anestésicas de la cocaína en el ojo de un perro. Como curiosidad, el experimento fue sugerido por Sigmund Freud (1857-1944) y consistió en realidad la enucleación del ojo de un perro. Durante el experimento se observó que el perro no sufrió dolor, por lo que se consideró como un gran éxito. En 1885, un neurólogo de Nueva York, James Leonard Corning (1855-1923) realizó nuevos estudios con la cocaína. En este caso administró cocaína al 2% en el espacio epidural de un perro y esta técnica se consideró como el primer bloqueo neuroaxial. Sin embargo, estos son hallazgos relativamente recientes pues existen datos que hacen pensar que el pueblo inca ya conocía las propiedades medicinales de la cocaína. (1) (2) Hoy en día, los AL se usan prácticamente a diario, tanto en técnicas de anestesia regional como en protocolos de analgesia multimodal combinados con la anestesia general. Su uso se ha generalizado en los protocolos destinados al control del dolor.

### I.1.2. Anestésicos locales y control del dolor

El dolor es definido por la International Association for the Study of Pain (IASP) como una experiencia sensorial y emocional no placentera, asociada con daño tisular real o potencial, o descrita en términos de ese daño. (3)

A pesar de los continuos avances de la medicina es evidente que muchos de los pacientes que se someten a actos médicos o quirúrgicos presentan dolor en mayor o menor medida durante

la evolución de su procedimiento quirúrgico. Es por ello de gran relevancia un adecuado manejo del dolor siendo un gran reto tanto en su control durante el acto quirúrgico como en el periodo postoperatorio para los especialistas en Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor. Destacar que muchos pacientes pueden llegar a cronificar el dolor agudo postquirúrgico presentando dolor crónico postoperatorio; condición que no solo empeora la calidad de vida del paciente, sino que multiplica los costes sanitarios. (3)

La presencia de dolor agudo postoperatorio asocia alteraciones neuroendocrinas sistémicas e induce una respuesta inflamatoria local que se relaciona directamente con la intensidad del trauma quirúrgico, y es modulada por la técnica anestésica. Esta respuesta se acompaña de modificaciones de numerosos órganos y sistemas, entre los que destacan la alteración de la coagulación, sistema inmune, sistema cardiorrespiratorio, tracto gastrointestinal y sistema nervioso central. El estado de hipercoagulabilidad típico del periodo postoperatorio se produce por una disminución de los niveles de anticoagulantes naturales, e incremento concomitante de la actividad de las plaquetas, de la viscosidad del plasma, de los niveles de sustancias procoagulantes y de la inhibición de la fibrinólisis. La etiología precisa de la hipercoagulabilidad postoperatoria no es conocida al completo, aunque el estrés postoperatorio puede ser un factor potenciador importante. En este contexto la presencia de dolor, con la consiguiente inhibición del movimiento, y la situación de estrés que genera, puede favorecer la formación de trombos en las extremidades inferiores. (3) (4)

El dolor afecta a la respuesta inmune como consecuencia del estrés postoperatorio, aunque se desconoce la etiología exacta de esta modificación. La inmunidad es afectada de forma proporcional al grado de agresión quirúrgica y este hecho incide en el desarrollo de las infecciones, el crecimiento tumoral e impacta en los costes sanitarios y sociales. La técnica analgésica puede modular la respuesta inmunológica y ser potencialmente beneficiosa en el paciente oncológico sometido a cirugía. La estimulación del sistema nervioso simpático como consecuencia del dolor, aumenta la frecuencia cardiaca, la presión arterial, y la contractilidad con aumento de la demanda miocárdica de oxígeno. La activación simpática puede asociar además vasoconstricción coronaria, y se puede comprometer el aporte miocárdico de oxígeno. Las técnicas analgésicas pueden modular el sistema simpático y conseguir un efecto favorable en las complicaciones cardiovasculares. Sin embargo, existe cierta controversia en los efectos protectores cardiacos como consecuencia de la heterogeneidad de los estudios realizados. (4) (5)

Un buen manejo del dolor agudo postoperatorio no solo mejorará la morbimortalidad de los pacientes, también influirá de forma muy relevante en los ámbitos sanitarios y económicos, ya

que su adecuado control se asocia con una reducción de la estancia hospitalaria y por consiguiente de los costes.

El control del dolor es uno de los aspectos clave para la recuperación precoz de los enfermos. Es por ello por lo que en los últimos años se han introducido grandes mejoras en el tratamiento anestésico y analgésico de los pacientes con el claro objetivo de facilitar una recuperación más rápida, así como un mayor grado de bienestar durante el periodo perioperatorio.

La rehabilitación multimodal quirúrgica, también denominada como “Programa de Recuperación Intensificada y conocida en inglés como “Fast-track Surgery” o “Enhanced Recovery After Surgery” (“ERAS”), consiste en la aplicación de una serie de medidas y estrategias perioperatorias destinadas a los pacientes que van a ser sometidos a un procedimiento quirúrgico con el objetivo de disminuir el estrés secundario originado por la intervención quirúrgica (Tabla I) y así lograr una mejor recuperación del paciente y una disminución de las complicaciones y de la mortalidad. (6)

Tabla I. Visión general del diagrama de flujo típico de los protocolos ERAS

<b>Protocolos ERAS</b> Recuperación intensificada en cirugía. Diagrama de flujo			
	<b>Cirugía</b>	<b>Anestesia</b>	<b>Enfermería</b>
<b>Preadmisión</b>	Apoyo nutricional.	Optimización de la medicación.  Evitar el consumo de alcohol y tabaco	Información preoperatoria.
<b>Preoperatorio</b>	Seleccionar si se precisa preparación intestinal.	Carbohidratos preoperatorios (hasta 2 h antes de anestesia)  Profilaxis de las NVPO.	
<b>Intraoperatorio</b>	Cirugía mínimamente invasiva.  Minimizar los drenajes quirúrgicos	Analgesia regional.  Anestesia con ahorro de opioides.  Optimización de la fluidoterapia.  Control de la temperatura.	
<b>Postoperatorio</b>	Retirada precoz de los drenajes.  Control de los fluidos intravenosos.	Control multimodal del dolor. Técnicas ahorradoras de opioides.  Control del dolor.	Movilización temprana.  Ingesta oral de líquidos y sólidos.  Seguimiento posterior al alta.

**NVPO:** náuseas y vómitos postoperatorios.

Estos protocolos de recuperación intensificada precoz se están implantando de forma rápida y progresiva en todo el mundo siendo evidente que una parte común a todos ellos es mejorar el control analgésico de los pacientes. El uso avanzado de las técnicas de anestesia regional es sin duda una de las medidas más eficaces para controlar el dolor durante la cirugía y en el postoperatorio. Esto es debido a que en estos protocolos se incorpora una estrategia de analgesia multimodal que consiste en utilizar agentes analgésicos con diferentes mecanismos de acción durante el periodo preoperatorio, intraoperatorio y postoperatorio para generar sinergias farmacológicas y maximizar los efectos beneficiosos de los fármacos o intervenciones, a la vez que se minimizan los efectos secundarios.

Uno de los pilares principales de la analgesia multimodal será la anestesia regional con el uso de los AL por la multitud de ventajas que aportan:

- reducción del dolor perioperatorio.
- disminución del íleo postoperatorio.
- facilitan la movilización precoz.
- reducción de eventos tromboembólicos y de eventos coronarios.
- reducción de la estancia en las unidades de Reanimación y estancia hospitalaria total.
- mejor satisfacción del usuario.
- disminución global de las complicaciones perioperatorias.
- disminución de los costes.

La anestesia regional asociada a la anestesia general disminuye los requerimientos de agentes anestésicos y el consumo de opiáceos, hecho de especial interés en los pacientes frágiles como pueden ser los ancianos o aquellos con factores de riesgo concomitante. La anestesia regional tiene un impacto positivo en favorecer la homeostasis del paciente y su uso está en gran auge en los últimos años. (7) Recientemente se ha observado que la anestesia regional se ha asociado con una disminución de la recidiva de algunos tumores. Estudios in vitro han mostrado como los AL parecen inhibir el crecimiento de las células malignas. Sin embargo en relación a los estudios en pacientes autores como Sekandarzad et al (8) consideran que aún es necesario realizar investigaciones más completas y evaluar el impacto de los AL para cada tipo de tumor. Sin embargo, es posible que los anestesiólogos, puedan tener un papel crucial en la evolución del cáncer, incluso años después de realizar una única intervención en el paciente habiendo utilizado AL como parte de la técnica anestésica.

Sin embargo, como cualquier medida en medicina, los AL y la anestesia regional no están exentas de contraindicaciones y de complicaciones.

Dentro de las contraindicaciones principales tenemos:

- Alergia a los AL.
- Ciertas neuropatías y cardiopatías.
- Presencia de coagulopatía si se van a realizar ciertas técnicas regionales como la anestesia espinal, epidural o bloqueos nerviosos en ciertas localizaciones anatómicas.
- Infección en la zona de punción.

De las posibles complicaciones de la anestesia regional, sin duda la más temida es la toxicidad sistémica por AL (TSAL); cuadro potencialmente mortal con múltiples manifestaciones sistémicas, neurológicas y cardíacas.

La bupivacaína es uno de los AL más empleados debido a su efecto duradero, su potencia anestésica y su escaso coste. Sin embargo, al mismo tiempo es uno de los fármacos con mayor toxicidad a nivel cardiovascular.

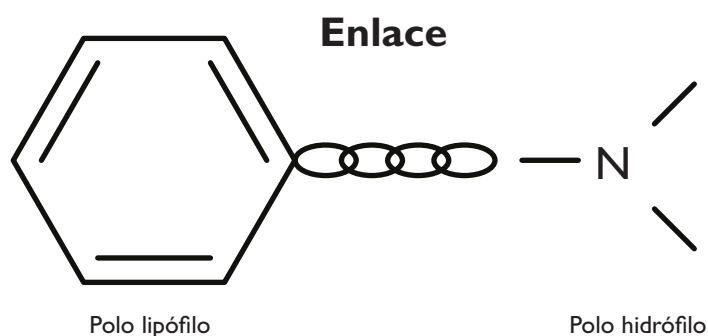
### **1.1.3. Estructura y clasificación de los anestésicos locales**

Los AL son bases débiles poco solubles en agua. Por este motivo se comercializan como sales de clorhidrato.

La estructura química de los AL es de un grupo hidrófilo, un grupo lipófilo y una cadena intermedia. El grupo hidrófilo condiciona la hidrosolubilidad, y por tanto la difusión sanguínea del fármaco y la ionización de la molécula (Figura 1).

El grupo lipófilo, también llamado núcleo aromático, está formado por el anillo benzoico o paraminobenzoico y es responsable de la fijación y difusión del anestésico.

La cadena intermedia es la responsable de la liposolubilidad, cuanto más larga sea esta cadena, más liposoluble será el AL, y por tanto también será más potente y tóxico.



**Figura 1.** Estructura general de las moléculas de todos los anestésicos locales. Se muestran las tres partes que las moléculas tienen en común.

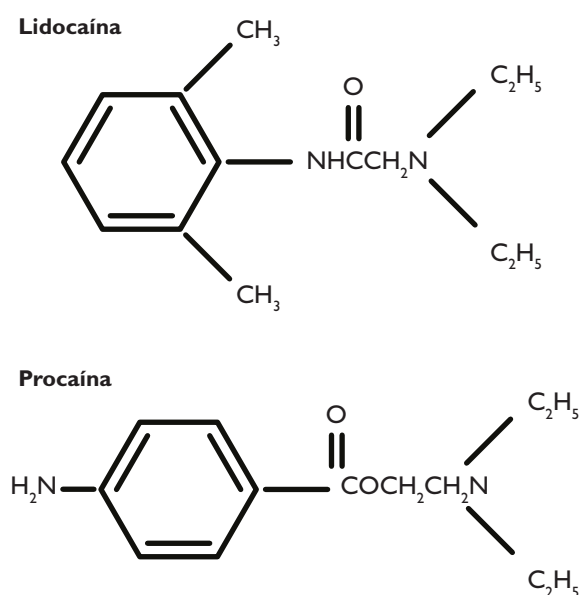
Las dos posibles uniones entre el grupo lipófilo y la cadena intermedia dan lugar a las dos grandes familias de AL que disponemos en la actualidad: el grupo de los anestésicos aminoamidas y el grupo de los aminoésteres (Figura 2). Estas dos grandes familias de AL se diferencian de forma muy específica en su metabolización. Mientras que los AL del grupo amida son metabolizados mediante degradación hepática, los AL del grupo éster son hidrolizados mediante enzimas plasmáticas. La metabolización hepática de los AL del grupo amida, los convierte en sustancias más estables a nivel fisicoquímico, esto permite mezclarlas mejor con ácidos y bases fuertes y por tanto soportar mejor los cambios de luz y temperatura.

Los principales AL del grupo aminoéster son: la cocaína, la benzocaína, la procaína, la tetracaína y la cloroprocaína.

Los principales AL del grupo aminoamida son: la cincocaína, la lidocaína, la mepivacaína, la prilocaína, la bupivacaína, la etidocaína, la procainamida, la ropivacaína, la articaína y la levobupivacaína.

Con relación a los anestésicos amino-amidas disponemos de varias subfamilias dependiendo del ácido del cual se derivan: derivados del ácido acético (lidocaína), derivados del ácido propiónico (prilocaína) y derivados del ácido piperídico (mepivacaína, ropivacaína, bupivacaína racémica y su forma L o levobupivacaína).

Cuando aplicamos o inyectamos los AL en la proximidad de un tejido nervioso conseguimos una pérdida transitoria de la sensibilidad, la fuerza y las funciones autonómicas. Esto permite la realización de técnicas de anestesia local y regional. Los AL actúan produciendo un bloqueo reversible de la propagación de los potenciales de acción de la membrana. (1) (2)



**Figura 2.** Anestésicos locales de tipo éster y de tipo amida. Se muestran las estructuras de la lidocaína (prototipo de anestésico tipo amida) y de la procaína (prototipo de anestésico tipo éster).

#### 1.1.4. Solubilidad y potencia de los anestésicos locales

Lo que condiciona la facilidad de un AL para atravesar los tejidos perineurales y las membranas neuronales es su liposolubilidad. En líneas generales, se considera que un fármaco más liposoluble suele ser también más potente y con mayor duración de acción. Los AL más liposolubles son la bupivacaína racémica y la levobupivacaína, considerándose fármacos muy potentes. Son ligeramente más potentes que la ropivacaína y hasta 3-4 veces más potentes que la lidocaína. (2)

#### 1.1.5. Latencia y pKa del anestésico local

El pKa es una propiedad intrínseca de los AL que condicionará en gran medida su inicio de acción siendo su valor en la mayoría de estos agentes alrededor de 7,5-9. El pKa es el valor de pH en el cual el 50% de la solución se encuentra en su forma ionizada y la otra mitad no. El porcentaje de porción no ionizada es inversamente proporcional al pKa del anestésico. Los AL están ionizados parcialmente a pH fisiológico. Así, cuanto mayor sea el valor del pKa, mayor distancia deberá recorrer el pH del anestésico para que aparezcan las formas no ionizadas liposolubles. Recordemos que estas formas del AL son las que atraviesan las membranas lipídicas y así llegar al axón

del nervio y ejercer su función. Una vez en el lugar de acción en el interior de la célula es la forma ionizada la que actúa y bloquea los canales de sodio en su interior.

Por todo esto, el pKa condicionará en gran medida el inicio de acción del anestésico. Tenemos que saber que el pKa se verá influenciado de forma importante por parámetros como el pH y la temperatura. Esto hace que el inicio de acción de los AL pueda variar de forma importante en función de la temperatura de conservación del AL. Además, cambios en el pH como los que se producen si se administra bicarbonato de forma concomitante en la disolución del AL también variarán el inicio de acción del fármaco. (2)

### **1.1.6. Capacidad de fijación a proteínas y toxicidad de los anestésicos locales**

Al introducirse en nuestro organismo, un porcentaje importante de los AL se unirán a proteínas, tisulares o plasmáticos. Estos conglomerados de unión proteínas-AL son formas no activas farmacológicamente. Esta unión a la proteína tendrá por tanto implicaciones en la actividad, la toxicidad y el metabolismo de los AL. Las dos principales proteínas a las que se unen los AL son:

- Albúmina: Una proteína por la que los AL tienen escasa afinidad, pero con una gran capacidad de fijación debido a su gran volumen en nuestro organismo.
- Alfa-glicoproteínas: Son proteínas con una alta afinidad para los AL pero con una baja capacidad de fijación por su pequeño volumen en el organismo. Al presentar un escaso volumen son las primeras en saturarse.

Habrà, por tanto, una clara relación entre la duración del efecto anestésico de un determinado AL y su capacidad de fijación a las proteínas plasmáticas. La unión a estas proteínas determina el porcentaje de la forma ionizada libre y de la forma no ionizada, siendo esto un determinante fundamental en la acción del AL. Además, sabemos que existen semejanzas estructurales entre la conformación creada por el complejo anestésico-proteína plasmática y la secuencia aminoácida producida por la unión del anestésico en la región específica del canal iónico.

Esta fijación a proteínas podría condicionar así mismo la toxicidad del AL. Esto puede ser especialmente relevante en poblaciones con hemodilución o escasas proteínas como podrían ser los neonatos, las embarazadas o los pacientes con estados hipoproteicos. En estos pacientes se puedan originar episodios de toxicidad por disminución de la reserva de la unión a proteínas plasmáticas y, por lo tanto, aumento de las formas activas.

Un parámetro que puede condicionar el porcentaje de fijación a las proteínas de los anestésicos es el pH. Así, la acidosis produce una disminución de la fijación de los AL a las proteínas, aumentando la fracción libre y por tanto la toxicidad del fármaco. Durante las intoxicaciones por AL es frecuente encontrar estos estados de acidosis que podrán por tanto empeorar la intoxicación. (2)

### **I.1.7. Farmacocinética**

Es necesario conocer la farmacocinética de los AL para entender sus mecanismos de acción y sus potenciales toxicidades.

#### **I.1.7.1. Absorción**

La absorción sistémica del AL es multifactorial estando implicados factores como el flujo sanguíneo, el cual está determinado a su vez por el lugar de aplicación, la presencia de vasoconstrictores y por el tipo de AL. (9)

La región de aplicación del AL es un condicionante fundamental en su tasa de absorción sistémica. Hay situaciones clínicas en las que la absorción plasmática del AL puede ser más rápida, siendo el pico de AL más precoz; un ejemplo de lo anterior sería el embarazo, produciéndose esto a causa de la circulación hiperdinámica típica de la embarazada. Esto tiene relevancia clínica, y sin duda es uno de los motivos por los que en el embarazo es más frecuente la intoxicación por AL. (9)

Hay regiones anatómicas en las que, tras la aplicación de los AL, se pueden observar concentraciones muy altas en el plasma. Esto sucede en general en regiones muy vascularizadas como pueden ser la pleura, la mucosa bronquial o la zona del cuero cabelludo. Este mismo fenómeno se ha observado tras la administración de AL en la vejiga urinaria. En líneas generales, el patrón descrito muestra la aparición de mayores niveles plasmáticos tras una única dosis de AL en el siguiente orden: intravenosa > traqueal > pleural > intercostal > espinal > paracervical > epidural > braquial > subcutánea > intradural. (2) (9)

Sin embargo, en general hay limitados estudios que hayan evaluado la concentración plasmática de una dosis única de AL tras realizar distintos bloqueos nerviosos.

En algunos casos los AL se administran combinados con adrenalina. Esto es así porque la adrenalina disminuye la absorción del AL, aumentando su permanencia en el tejido nervioso, prolongando su duración de acción y limitando sus efectos adversos. Los efectos de la adición de vasoconstrictores son más intensos en los AL de corta duración. El uso de esta combinación de AL y adrenalina además nos ayuda a detectar una administración inadvertida intravascular de AL, debido a que la adrenalina en la concentración utilizada en las mezclas con los AL producirá taquicardia que será detectada en los monitores habituales. Esto hará que detengamos de forma precoz la administración del AL y así podamos minimizar los potenciales efectos adversos que podríamos tener tras una inyección intravascular de AL. (10)

Los AL que poseen una fuerte unión a proteínas tendrán una absorción mucho más lenta. Las propiedades vasoactivas intrínsecas de cada AL pueden condicionar su capacidad de absorción. Por ejemplo, mientras que la ropivacaína disminuye el flujo capilar; la bupivacaína y la lidocaína lo aumentarán. (9)

#### 1.1.7.2. Distribución

Los principales órganos responsable de la captación inicial de los AL son los mejor perfundidos, este es el caso de órganos como el cerebro, pulmón, hígado, riñón y corazón. Posteriormente el AL se distribuirá a los tejidos con una perfusión más moderada.

Los pulmones son capaces de extraer cantidades muy significativas del AL de la circulación sistémica, sin duda, este es uno de los motivos por los que se necesita una dosis menor para alcanzar intoxicación sistémica en las inyecciones arteriales que en las venosas. Es por esto por lo que debemos tener especial cuidado cuando hagamos bloqueos nerviosos periféricos (BNP) en la proximidad de alguna arteria.

Otro factor que influye de forma determinante en la distribución de AL es el coeficiente de partición tejido/sangre. La alta liposolubilidad de un AL facilitará su captación tisular mientras que una alta unión a proteínas plasmáticas retendrá el AL en la sangre.

#### 1.1.7.3. Metabolismo y eliminación

La forma en la que se metabolizan los AL así como su velocidad de degradación, tendrá una gran importancia en la práctica clínica, tanto a nivel de la eficacia del fármaco como de su seguridad.

El metabolismo es diferente según el grupo al que pertenece el AL:

- Grupo aminoéster: El metabolismo se realiza a nivel sanguíneo a través de las enzimas colinesterasas plasmáticas. La hidrólisis de este grupo de fármacos es muy rápida. Además, los metabolitos hidrosolubles se excretarán por la orina.
- Grupo aminoamida: El metabolismo de este grupo de fármacos es a nivel hepático mediante una N-desalquilación e hidroxilación por enzimas microsomales y citocromo P-450. El citocromo P-450 es el principal implicado en esta metabolización.

Esto hace que la tasa de metabolismo de los AL del grupo aminoamida sea mucho más lenta que los de tipo aminoéster, aunque dependerá de cada AL (prilocaína > lidocaína > mepivacaína > ropivacaína). (1)

### **1.1.8. Mecanismo de acción**

Los AL actúan bloquean tanto la génesis como la propagación de los impulsos eléctricos en los tejidos eléctricamente excitables, pudiéndose utilizar mediante aplicación tópica, inyección o infiltración directa de los tejidos o incluso por vía intravenosa para producir efectos en diversas localizaciones. A pesar de las múltiples vías de administración, el objetivo de su administración es interrumpir reversiblemente la conducción nerviosa en un determinado territorio.

Según donde empleemos el AL podemos hablar de:

- Bloqueo de un nervio periférico: Cuando se aplican sobre un nervio. (ejemplo bloqueo del nervio mediano en el antebrazo en la cirugía del tunel del carpo)
- Bloqueo de plexos: Cuando se aplican sobre un grupo de nervios. (ejemplo bloqueo del plexo braquial a nivel axilar para una cirugía de creación de una fístula arterio-venosa)
- Bloqueo epidural: Cuando se aplican en el espacio epidural. (ejemplo en la analgesia del parto)
- Bloqueo subaracnoideo: Cuando se aplican en el espacio intradural. (ejemplo en cirugía de tobillo)
- Anestesia tópica: Cuando se aplican de forma tópica. (ejemplo para la canalización de una vía periférica en el paciente pediátrico)

La acción de la bomba de  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPasa hace que las neuronas sean células excitables que mantienen un potencial de membrana en reposo (70-90 mV). Distintos estímulos como pueden

ser los estímulos mecánicos, químicos o eléctricos pueden producir una despolarización de la membrana neuronal debido a la presencia de canales de  $\text{Na}^+$  dependientes de voltaje. En ocasiones, esta despolarización es lo suficientemente potente como para alcanzar el potencial umbral, cuando esto sucede, se abren los canales de  $\text{Na}^+$  dependientes de voltaje produciéndose un flujo súbito de iones de  $\text{Na}^+$  al interior de la célula. Este flujo de iones provocará un potencial de acción nervioso, que se conducirá como un impulso a lo largo del axón nervioso.

Los AL actúan a nivel de los canales de  $\text{Na}^+$ , bloquean el flujo del ión  $\text{Na}^+$  a través de estos canales inhibiendo la génesis y la propagación de los potenciales de acción de las fibras nerviosas.

La forma no ionizada del anestésico actúa como un transportador para atravesar la fase lipídica de la membrana neuronal, pues el lugar de acción de los AL está situado en la porción interna de la región transmembrana del canal. Sin embargo, una vez que el AL ha alcanzado el interior del canal, será la forma ionizada del AL la que interactúe con el receptor, siendo por tanto la responsable de la actividad farmacológica. Una característica fundamental de los AL es que la fracción ionizada y activa del AL solo puede acceder a su lugar de fijación desde el interior de la célula, a través del poro axoplásmico del canal cuando éste se encuentra en estado abierto.

Los canales de  $\text{Na}^+$  serán los receptores donde actúan los AL. Son proteínas de membrana compuesta por una ó dos subunidades  $\beta$  pequeñas y una subunidad  $\alpha$  grande, a través de la cual pasan los iones  $\text{Na}^+$ . Los canales de  $\text{Na}^+$  dependientes de voltaje se van a encontrar en tres estados en nuestro organismo:

1. Estado de reposo
2. Estado activado o abierto
3. Estado inactivado

La mayoría de los AL van a actuar uniéndose a la subunidad  $\alpha$  y bloqueando por tanto los canales de  $\text{Na}^+$  dependientes de voltaje desde el interior de la célula. Este bloqueo evita la activación o apertura del canal, impidiendo el flujo de  $\text{Na}^+$  a su través y por tanto la despolarización de la membrana y el potencial de acción. Es importante aclarar que esto no alterará el potencial de membrana en reposo, pero con el aumento progresivo de las concentraciones de AL, la conducción de los impulsos se enlentece, disminuye la velocidad de ascenso y por tanto la magnitud del potencial de acción. Así, se irá elevando de forma progresiva el umbral excitatorio y esto hará que no se puedan generar potenciales de acción. Sin potenciales de acción, por la ley del todo o nada, no habrá propagación del impulso eléctrico.

Sin embargo, el AL se une de forma acumulativa, y este bloqueo necesitará que los canales estén abiertos. Esto se conoce como bloqueo frecuencia-dependiente o más comúnmente por su nombre en inglés, bloqueo use-dependent. El efecto use-dependent tendrá una gran relevancia en las intoxicaciones por AL y será explorado en nuestro estudio.

El anestésico local se unirá a los canales de sodio cardiacos, y como consecuencia de este efecto use-dependent la intoxicación será mayor cuanto mayor frecuencia cardiaca tenga el paciente intoxicado. Esto es debido a que una mayor frecuencia cardiaca disminuye el tiempo para que los AL se disocien del canal y se acumula el fármaco, provocando una mayor intoxicación. (1) (2) (9)

A nivel electrofisiológico, los AL modificarán la velocidad de conducción a través de la disminución de la velocidad de despolarización; todo esto lo harán sin modificar el potencial de reposo. Los AL bloquean el canal en su forma inactiva, esto prolongará el periodo refractario y debido a esto el nervio podrá producir menos potenciales de acción por unidad de tiempo. A medida que aumenta la concentración de anestésico, el bloqueo irá aumentando hasta hacerse completo e impidiendo cualquier despolarización del nervio. La interacción del AL con el canal es reversible y termina cuando su concentración disminuye a un nivel crítico (concentración bloqueante mínima).

En concentraciones elevadas, los AL pueden bloquear otros canales además de los canales de  $\text{Na}^+$  dependientes de voltaje. Se ha descrito el bloqueo en diferente grado de canales de calcio ( $\text{Ca}^+$ ) y de potasio ( $\text{K}^+$ ) así como los receptores N-metil-D-aspartato (NMDA). Esto es debido a que los AL pueden interactuar de forma inespecífica con los fosfolípidos de la membrana de forma similar a los anestésicos generales, originando alteraciones conformacionales que interfieren en el funcionamiento de los canales iónicos.

### **1.1.9. Acciones farmacológicas**

La acción de los AL será objetivable en cualquier membrana excitable con canales de  $\text{Na}^+$ . Podremos por tanto ver sus efectos en cualquier punto de la neurona (soma, dendritas, axón, terminación sináptica y terminación receptora); pero también en cualquier centro o grupo neuronal (ganglios, núcleos y áreas) e, incluso, en la membrana muscular y en el miocardio. Esto último condicionará la toxicidad cardiaca. (11) (12)

Los nervios periféricos son nervios mixtos que contienen fibras aferentes y eferentes que pueden ser mielínicas (poseen un diámetro mayor de 1  $\mu\text{m}$ ) o amielínicas (con un diámetro inferior

a 1  $\mu\text{m}$ ). Los nervios individuales o fibras nerviosas se agrupan en fascículos envueltos por una capa de tejido conectivo denominada perineuro. Existen además capas protectoras alrededor de los fascículos que dificultan la llegada del AL al nervio. Las fibras nerviosas se clasifican por su diámetro, velocidad de conducción, presencia o ausencia de mielina y por su función. No todas las fibras nerviosas se afectan por igual por los AL. La sensibilidad al bloqueo está determinada por el diámetro axonal y por el grado de desmielinización. Los diámetros reducidos y la falta de mielina favorecen la sensibilidad a los AL, por lo que las fibras C son las más sensibles y las A las menos sensibles. Se ha descrito un orden de pérdida de la sensibilidad siendo primero la pérdida de sensibilidad al dolor seguida de la temperatura, tacto y propiocepción. Típicamente se ha observado que las fibras motoras son muy resistentes al bloqueo. Sin embargo, hay que tener en cuenta que, en el bloqueo de los nervios periféricos importantes, la afectación de las fibras motoras se desarrolla con frecuencia antes que las sensitivas, ya que, en los haces nerviosos, las fibras motoras se sitúan de forma externa a las sensitivas. (1) (11)

## 1.2 BUPIVACAÍNA

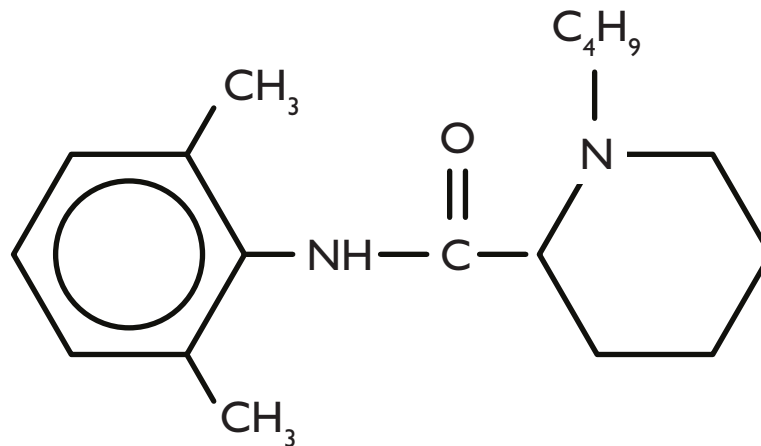
---

La bupivacaína es un AL de tipo amida con un efecto más duradero comparado con otros AL aunque su inicio de acción también es más lento. Su composición química es la de un compuesto racémico que está formado por la unión de los enantiómeros dextrógiros o (R) y levógiros o (S). (11)

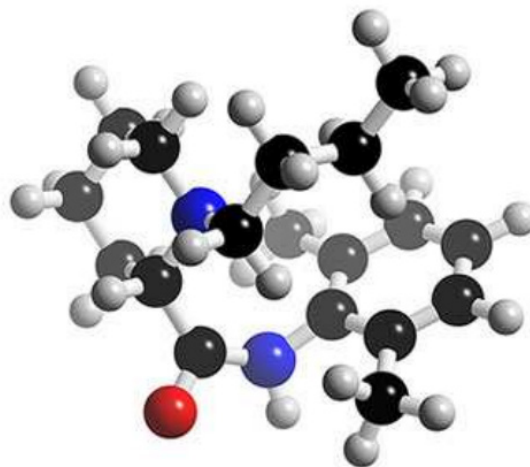
### 1.2.1. Estructura química

La bupivacaína se sintetizó por primera vez en 1957. Tiene una clara relación química con la familia de los AL tipo amida como por ejemplo con la lidocaína. Se diferencia de la mepivacaína en que la bupivacaína tiene un grupo butilo y la mepivacaína un grupo metilo. La fórmula de la bupivacaína es  $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}$  (Figura 3). Es un compuesto anfótero con dos partes muy diferenciadas unidas por una cadena intermedia con un enlace de tipo amida (Figura 4):

1. Grupo hidrofílico, amina terciaria, anillo piperidínico con un grupo butilo unido.
2. Grupo hidrofóbico, anillo bencénico



**Figura 3.** Estructura química de la bupivacaína.



**Figura 4.** Imagen tridimensional de la bupivacaína

### I.2.2. Propiedades fisicoquímicas

Su presentación habitual suele ser en polvo blanco cristalino o cristales incoloros. Es típico que en las presentaciones comerciales esté ya diluida. Es soluble en alcohol y agua. La bupivacaína tiene un pKa de 8,2 y una solubilidad 3420. El pH es variable, así la solución de bupivacaína 1 mg/ml en agua estéril tiene un pH de 4,5-6; mientras que la bupivacaína para inyección acuosa tiene un pH de entre 4 y 6,5. (13)

### 1.2.3. Farmacocinética

#### 1.2.3.1. Absorción

La bupivacaína se absorbe casi en su totalidad desde el lugar de administración sin embargo esta absorción es muy variable dependiendo de la vascularización del lugar de administración. Es conocido que alcalinizar la bupivacaína con bicarbonato sódico disminuye el tiempo de inicio de acción y prolonga el efecto analgésico, sin embargo no aumentará su absorción sistémica.

En la Tabla 2 podemos ver parámetros farmacocinéticos relacionados con la absorción de bupivacaína por vía epidural. (14) (15)

Tabla 2. Parámetros farmacocinéticos de la absorción de la bupivacaína

VÍA DE ADMINISTRACIÓN	Dosis	Cmax (mg/dl)	Tmax (min)	Referencia
EPIDURAL	100mg 0,5%	0,42 – 1,18	21	(Burm et al. 1987) Clinical Pharmacokinetics
EPIDURAL	100mg 0,5%	0,55 + - 0,11	26	(Emanuelsson et al. 1995) Anesthesiology

**Cmax:** Concentración plasmática pico. / **Tmax:** Tiempo hasta la concentración plasmática pico.

#### 1.2.3.2. Distribución

La bupivacaína presenta una gran unión a proteínas plasmáticas (95%), estas proteínas principalmente son la albúmina sérica y la glicoproteína ácida. Tras la administración de bupivacaína se objetiva estereoespecificidad en la unión a proteínas plasmáticas, así el isómero R (+) se une a proteínas en menor medida que el isómero S (-). Sin embargo, el aclaramiento de la fracción libre de la forma S (-) es más rápido que el de la fracción libre en forma R (+). Por tanto tendremos mayor fracción libre del isómero R (+). (16)

La bupivacaína tiene limitada capacidad para atravesar la barrera placentaria, haciéndolo por difusión simple. El volumen de distribución de este fármaco es de 2,5 l/kg. (17)

### I.2.3.3. Metabolismo

La bupivacaína posee metabolismo hepático a través de la enzima citocromo P450 CYP3A4, los procesos que sufre son los de oxidación, N-desalquilación y glucuronidación. Su metabolismo genera 3 metabolitos con actividad inespecífica: pipecolilxilidina, desbutibupivacaína y 4-hidroxi-bupivacaína. El fármaco presenta una tasa de extracción hepática baja o moderada, así que su aclaramiento hepático será en función de la fracción libre de bupivacaína. El aclaramiento plasmático es de 0,6 L/min aproximadamente.

### I.2.3.4. Eliminación

Se estima que, de la dosis total administrada, aproximadamente solo un 4-10% se excretará de forma inalterada en la orina. La vida media de la bupivacaína oscila de entre 1,5 y 5,5 horas en adultos y aproximadamente 8 horas en neonatos.

En la Tabla 3 se muestran parámetros farmacocinéticos tras la administración de bupivacaína por vía epidural o intravenosa en voluntarios sanos (18) (19) (20)

Tabla 3. Parámetros farmacocinéticos de la administración de bupivacaína por vía epidural e intravenosa

Sujetos	Vía de administración	CI total (ml/min/kg)	t1/2 (h)	Vss (L/Kg)	Referencia
		<b>IV</b>	<b>P.C.E</b>		
<b>Pacientes</b>	Intravenosa	6,9		0,85	(Burm et al. 1987) Clinical Pharmacokinetics
<b>Voluntarios</b>	Epidural		5,1		(Emanuelsson et al. 1995) Anesthesiology
<b>Voluntarios</b>	Intravenosa	8	1,8	0,85	(Burm et al. 1992) Biopharm. Drug Dispos.
<b>Voluntarios</b>	Intravenosa	5,2		1,3	(Veering et al. 1992) Clinical Pharmacokinetics
<b>Pacientes</b>	Epidural		10,6		(Morrison et al. 1994) British Journal of Anaesthesia

**t1/2:** Vida media. / **Vss:** Volumen de distribución del equilibrio estacionario. / **CI:** Aclaramiento total. / **IV:** Intravenoso / **P.C.E:** Perfusión continua epidural

#### **I.2.4. Farmacodinamia**

La bupivacaína tiene actividad anestésica gracias al bloqueo de los canales de sodio de las membranas celulares de las fibras nerviosas, este bloqueo provocará que disminuya la excitabilidad nerviosa lo que causará una insuficiente propagación del impulso nervioso, bloqueándose la conducción nerviosa con efectos a nivel sensitivo, vegetativo y motor.

Las fibras con menor contenido en mielina como son las sensoriales y las vegetativas se bloquearán en mayor medida que las fibras motoras ricas en mielina. Así, en algunos casos será posible conseguir un bloqueo diferencial.

Esto significa que con la bupivacaína podremos conseguir que el paciente no tenga dolor, pero conservar la capacidad motora en mayor o menor grado.

Es importante individualizar según el paciente y la intervención quirúrgica para elegir la posología y vía de administración más adecuada. La bupivacaína es un fármaco con un estrecho margen terapéutico, considerándose concentraciones tóxicas plasmáticas las que superen los 2-4 mcg/ml. (9) (21)

#### **I.2.5. Indicaciones clínicas de la bupivacaína**

La bupivacaína utilizada en concentraciones al 0,25% y 0,5% esta indicada en:

- Anestesia por infiltración
- Anestesia epidural
- Anestesia espinal
- Bloqueos diagnósticos y terapéuticos (muy específico para tratamiento del dolor)
- Anestesia epidural en obstetricia y parto vaginal

#### **I.2.6. Modo de administración**

La bupivacaína puede administrarse por vía numerosas vías: intracutánea, subcutánea, intramuscular, epidural, espinal, periarticular, intraarticular, perineural y periostial.

La administración en dosis única referida a adultos de 70 Kg de peso se hará teniendo presente las dosis máximas de 2,5 mg/kg, y se planteará reducir la dosis en pacientes con comorbilidad,

en pediatría y en la paciente obstétrica. Como se ha referido previamente al igual que con otros AL, una forma de aumentar de forma segura las dosis de bupivacaína es administrar una mezcla de bupivacaína y adrenalina. La adrenalina provocará una vasoconstricción local disminuyendo su absorción sistémica y por tanto su toxicidad. Con esta mezcla de adrenalina y bupivacaína podremos aumentar la dosis total hasta 3 mg/kg.

En general se utiliza siempre la menor dosis requerida para producir la anestesia deseada y se ajusta individualmente de acuerdo con la técnica anestésica empleada y considerando otros factores como la edad, peso y características particulares del paciente. (21)

Por tanto, el tipo de bloqueo a realizar será muy relevante a la hora de calcular la dosis de bupivacaína (Tabla 4).

Tabla 4. Dosis de bupivacaína habituales empleadas en los diferentes bloqueos nerviosos

TIPO DE BLOQUEO	DOSIFICACIÓN DE BUPIVACAÍNA
<b>Intercostal por segmento</b>	4 – 8 ml (0,25%) o 3 – 5ml (0,5%)
<b>Bloqueo paravertebral</b>	5 – 10 ml (0,25%) o 5 – 8 ml (0,5%)
<b>Del compartimento del Psoas</b>	20 – 30 ml (0,5%)
<b>Bloqueo caudal</b>	15 – 20 ml (0,5%)
<b>Del ganglio estrellado</b>	5 – 10 ml (0,25%)
<b>Del nervio trigémino</b>	1 – 5 ml (0,25%) o 0,5 – 4 ml (0,5%)
<b>Bloqueo femoral 3 en 1</b>	10 – 30 ml (0,25% o 0,5%)

### 1.2.7. Estabilidad de la bupivacaína

La estabilidad en solución de la bupivacaína es la siguiente:

- Bupivacaína en concentración de 1mg/ml, en suero fisiológico es estable físicamente en jeringa de polipropileno durante 30 días en las condiciones de temperatura de 4°C, 21°C y 35°C
- Bupivacaína en concentración de 1,25mg/ml en suero fisiológico en jeringa de polipropileno es estable hasta 32 días en las condiciones de temperatura de 3°C o 23°C. (22)
- Bupivacaína en concentración de 1,5mg/ml en suero fisiológico en jeringa de polipropileno es estable en las condiciones de temperatura entre 2-8°C o 25°C hasta 28 días. (23)

### 1.2.8. Estabilidad en mezclas

La Tabla 5 muestra la estabilidad de las disoluciones de bupivacaína con otros agentes como epinefrina y fentanilo, con suero fisiológico como disolvente.

Los envases son de cloruro de polivinilo, a diferentes temperaturas. (24) (25)

Tabla 5. Estabilidad de las diluciones de bupivacaína

C bupivacaína (mg/ml)	C fármacos	Solvente	Envase	Temperatura °C	Estabilidad
0,43	Clorhidrato de Epinefrina 0,0006 mcg/ml	SSF	PVC	3	20 días
0,59	Citrato de Fentanilo 1,25 mcg/ml	SSF	PVC	30	48 horas

**C bupivacaína:** Concentración de bupivacaína. / **C fármacos:** Concentración de fármacos adyuvantes. / **SSF:** Suero salino fisiológico. / **PVC:** Policloruro de vinilo

### 1.2.9. Interacciones

La bupivacaína es un fármaco seguro administrado a las dosis recomendadas por las guías clínicas. Sin embargo, siempre que administremos bupivacaína, debemos tener en cuenta que se pueden producir interacciones con otros fármacos que se administren de forma concomitante.

Algunos ejemplos serían:

- Anestésicos generales: Podría incrementar el efecto hipnótico de algunos fármacos como el propofol. Esto tendría especial relevancia en pacientes ancianos.
- Otros AL: Puede producir una interacción a nivel de su unión a proteínas plasmáticas al administrarse con otros AL, esto variará el efecto de los fármacos al cambiar la proporción de fármaco libre y unido a proteínas. Su uso concomitante a nivel intradural y epidural con otros AL como la ropivacaína puede modificar la vida media de la bupivacaína aumentándola.
- Betabloqueantes. Fármacos como el propranolol alteran la eliminación de la bupivacaína haciéndola más lenta. Disminuirá su aclaramiento y esto puede aumentar sus efectos clínicos, pero también aumentar su toxicidad.
- Antihistamínicos-H<sub>2</sub>. Los resultados de los estudios son variables, la cimetidina disminuye el aclaramiento de la bupivacaína, mientras que la ranitidina no incrementa su concentración plasmática ni produce efectos adversos significativos.

Otros fármacos que se pueden ver alterados por la mezcla de bupivacaína y adrenalina son los fármacos de tipo ergotamina usados como uterotónicos. Esta combinación de fármacos también puede causar hipertensiones graves e incluso accidentes cerebrovasculares y cardiacos. (2) (11) (13)

### **1.2.10. Precauciones**

En pacientes debilitados, ancianos, con enfermedad grave o insuficiencia hepática y renal habría que plantearse si es necesario reducir las dosis de fármaco para evitar su acumulación por el riesgo de posibles efectos tóxicos para el paciente.

En pacientes con insuficiencia cardiaca hay que tener especial cuidado por el potencial efecto cardiodepresor de la bupivacaína. Podemos tener complicaciones al realizar una anestesia intradural o epidural por bloqueo del sistema vegetativo que puede llevar a colapso circulatorio.

Al ejecutar bloqueos regionales periféricos o infiltraciones puede sucederse una absorción elevada del fármaco lo que puede tener efectos fatales en el sistema cardiovascular; estos riesgos se ven incrementados en pacientes con insuficiencia cardiaca.

En pacientes epilépticos existe un riesgo potencial de producir temblores o convulsiones, siendo esta una de las principales manifestaciones neurológicas de la intoxicación por AL debido a un bloqueo de los canales de sodio de las neuronas inhibitorias.

En pacientes con insuficiencia renal hay que tener especial cuidado por riesgo incrementado de toxicidad debido a un menor aclaramiento del fármaco, la presencia de acidosis y por una concentración de proteínas plasmáticas baja.

No es aconsejable la aplicación de bupivacaína sobre áreas inflamadas o infectadas, ya que puede modificarse el pH del lugar de administración y modificar el efecto del anestésico.

Como ya hemos visto las soluciones que contienen adrenalina pueden ser muy útiles para aumentar la dosis máxima de bupivacaína sin embargo deben emplearse con precaución en ciertos pacientes como sería el caso de enfermos tratados con antidepresivos tricíclicos ya que tienen más riesgo de hipertensión prolongada y severa.

### **1.2.11. Contraindicaciones y usos con extremo cuidado**

La principal contraindicación absoluta de la bupivacaína sería su uso en pacientes alérgicos a los AL de tipo amida.

Son contraindicaciones relativas o debería usarse con extremo cuidado en:

- Miastenia gravis y otras patologías de la placa motora.
- Situaciones de shock hemodinámico.
- En la anestesia regional intravenosa, ya que al retirar el torniquete, la bupivacaína pasaría a la circulación general causando la temida toxicidad sistémica.

## **1.3 TOXICIDAD SISTÉMICA POR ANESTÉSICOS LOCALES**

---

La TSAL y la preocupación por sus consecuencias clínicas es conocida desde hace años. En 1979 Albright publicó una editorial en la que se describían hasta 6 casos de intoxicación muy grave por AL. En los 6 casos los pacientes sufrieron colapso cardiovascular súbito tras la realización de la anestesia regional con dosis clínicas de bupivacaína y de etidocaína. Albright describió la dificultad en la resucitación de estos pacientes, quienes presentaron de forma casi simultánea convulsiones y parada cardíaca tras una probable administración inadvertida de AL. (26)

Esta publicación alertó sobre la potencial toxicidad de la bupivacaína a nivel cardiaco; y su estrecho margen de seguridad en relación con la toxicidad neurológica de este fármaco. Por el contrario, otros AL, en situación de intoxicación primero manifiestan una clínica neurológica que permite al anestesiólogo suspender la administración del AL e iniciar medidas terapéuticas para evitar o tratar una posible toxicidad cardiaca.

Debido a que muchos de los casos que se fueron describiendo de toxicidad por bupivacaína se daban en pacientes embarazadas; la organización americana de Administración de Medicamentos y Alimentos conocida como “Food and Drug Administration” (FDA) años más tarde sancionó el uso de la bupivacaína al 0,75% en obstetricia. Además, se establecieron recomendaciones de seguridad que incluían el uso de una dosis test de adrenalina, la administración fraccionada del AL y mejorar la monitorización del paciente. (27)

La administración inadvertida de AL en el torrente circulatorio produce un espectro de complicaciones neurológicas y cardíacas con efectos potencialmente devastadores y que, en ocasiones, requieren de medidas de resucitación extremas.

En general, se sigue considerando como la causa más común de toxicidad sistémica la inyección intravascular accidental de una solución de AL durante la realización de un bloqueo nervioso periférico (BNP). Esto es debido a que estas técnicas requieren amplias dosis y concentraciones de AL. Además, muchas de estas técnicas se realizan en la proximidad de grandes vasos por motivos anatómicos, ya que muchos de los nervios a bloquear están cercanos a venas y arterias de gran calibre. (28)

Otra potencial posible causa de toxicidad sería la migración intravascular inadvertida de un catéter epidural produciéndose toxicidad al administrar un bolo de AL a través del catéter.

Debido a su mayor vascularización, así como a la presencia de un gran número de receptores para los AL, el sistema nervioso central y el sistema cardiovascular tienen más probabilidades de verse afectados por las concentraciones plasmáticas excesivas de los AL. (2) (27) (29)

La intoxicación sistémica por AL es un cuadro muy grave y que puede ser refractario a las medidas de resucitación convencionales por lo que puede ser potencialmente mortal. Por ello, lo fundamental en estos casos es la prevención. Adoptar medidas que eviten la aparición de intoxicación por AL y en caso de que aparezca esta temida toxicidad, poder diagnosticarla de forma precoz.

Por ello, es fundamental una vigilancia cuidadosa del paciente que debe estar monitorizado mediante ECG, pulsioxímetro y un monitor de presión arterial. Las medidas aconsejadas para evitar la toxicidad durante el uso de AL incluyen:

- La utilización de la menor dosis efectiva posible de AL.
- Realizar aspiración antes de inyectar la dosis de AL para intentar detectar una eventual localización intravascular inadvertida.
- Utilizar la ecografía en la práctica de los bloqueos. Las técnicas de ultrasonidos nos permiten visualizar las estructuras vasculares y nerviosas en tiempo real. Minimizando así las posibles punciones vasculares inadvertidas.
- Inyectar de forma fraccionada el anestésico al tiempo que se evalúa en el paciente la aparición de síntomas de toxicidad. Los efectos tóxicos a nivel sistémicos de los AL cuando se administran de forma intravascular y a altas dosis son muy rápidos. Podremos visualizar cambios en el ECG y en la presión arterial. Además de algunos signos clínicos de intoxicación del sistema nervioso como sensación de mareo, sabor metálico en la boca o aparición de acúfenos.
- Emplear AL con adrenalina como marcador para detectar la inyección intravascular, esto se conoce habitualmente como dosis test. La administración de pequeñas dosis de AL mezclados con adrenalina, permitirán diagnosticar una punción intravascular inadvertida. Esto es debido a que la adrenalina al entrar al torrente circulatorio provocara una taquicardia. Consideramos una dosis test positiva cuando la frecuencia cardiaca aumenta un 10% sobre la frecuencia basal del paciente.

Es importante remarcar que tal como refieren Rosenberg et al (9), las dosis de AL que se consideran tóxicas están basadas en estudios experimentales realizados en modelos animales, en la experiencia clínica derivada del uso de diferentes dosis de AL, de la medición de las concentraciones sanguíneas de los casos clínicos descritos de toxicidad y de resultados de estudios de farmacocinética. Como consecuencia, las referencias de las dosis tóxicas están más basada en la experiencia de los profesionales que en la evidencia científica. Por ello la consideración de dosis toxicas pueden ser muy variables para un mismo fármaco y bloqueo regional realizado en función de la región y el país. Para algunos autores no se debe considerar de forma absoluta la dosis de AL en mg/kg o una dosis total máxima cada 24 horas. En la tabla 6 podemos ver las diferencias entre países en las dosis máximas de AL para realizar anestesia regional en adultos. (9)

Tabla 6. Dosis máximas de anestésicos locales en distintos países

	Finlandia	Alemania	Japón	Suecia	Estados Unidos
<b>Clorprocaína</b>	-	-	-	-	800 mg
<b>Clorprocaína con epinefrina</b>	-	-	1000 mg	-	1000 mg
<b>Procaína</b>	-	500 mg	600 mg (epidural)	-	500 mg
<b>Procaína con epinefrina</b>	-	600 mg	-	-	-
<b>Articaína</b>	7 mg/kg	4 mg/kg	-	-	-
<b>Articaína con epinefrina</b>	7 mg/kg	4 mg/kg	-	-	-
<b>Bupivacaína</b>	175 mg (200 mg*) (400 mg/24 h)	150 mg	100 mg (epidural)	150 mg	175mg
<b>Bupivacaína con epinefrina</b>	175 mg	150 mg	-	150 mg	225 mg
<b>Levobupivacaína</b>	150 mg (400 mg/24 h)	150 mg	-	150 mg	150 mg
<b>Levobupivacaína con epinefrina</b>	-	-	-	-	-
<b>Lidocaína</b>	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	300 mg
<b>Lidocaína con epinefrina</b>	500 mg	500 mg	-	500 mg	500 mg
<b>Mepivacaína</b>	-	300 mg	400mg (epidural)	350 mg	400 mg
<b>Mepivacaína con epinefrina</b>	-	500 mg	-	350 mg	550 mg
<b>Prilocaína</b>	400 mg	-	-	400 mg	-
<b>Prilocaína con epinefrina</b>	600 mg	-	-	600 mg	-
<b>Ropivacaína</b>	225 mg (300 mg*) (800 mg/24 h)	No menciona	200 mg (epidural) 300 mg (infiltr.)	225 mg	225 mg (300 mg*)
<b>Ropivacaína con epinefrina</b>		No menciona	-	225mg	225 mg (300 mg*)

\* Para bloqueo del plexo braquial en adultos

La buena práctica clínica consistirá en individualizar la dosis analizando tres factores esenciales:

1. El tipo de AL utilizado, ya que cada uno de ellos tiene un nivel tóxico diferenciado.
2. Las características del paciente, así situaciones como la insuficiencia renal, la insuficiencia hepática, la senectud o la disfunción cardíaca disminuyen el aclaramiento de los AL y por tanto su dosis tóxica será menor.
3. El bloqueo regional utilizado así el bloqueo intercostal y la anestesia epidural caudal presentan un mayor grado de absorción sistémica de AL hecho que deberá tenerse en consideración a o que hará que tengamos que ajustar la dosis de bupivacaína teniendo presente todas las consideraciones referidas previamente.

En la figura 5 se muestran de forma comparativa los niveles en sangre obtenidos tras la realización de diversos bloqueos anestésicos con diferentes AL.

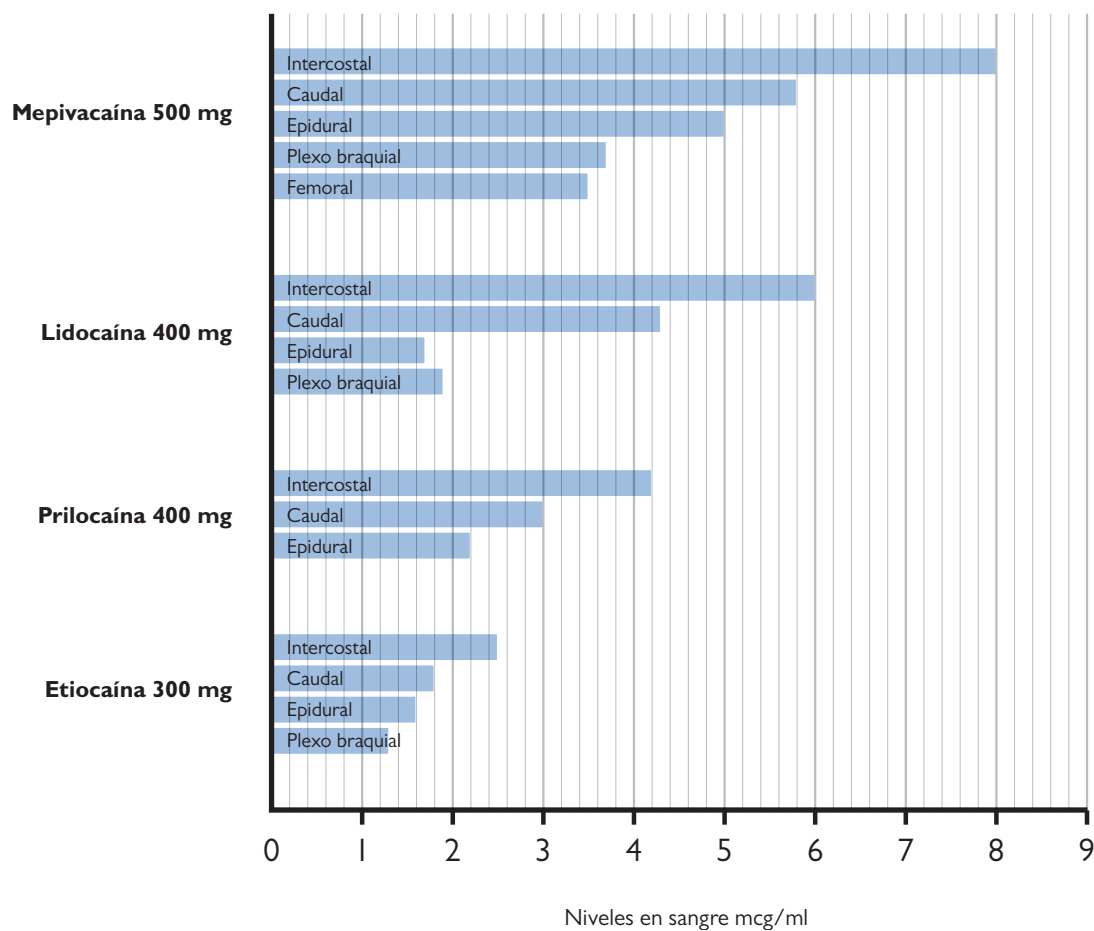


Figura 5. Niveles en sangre de anestésicos locales tras la realización de distintos bloqueos.

El tratamiento precoz de la intoxicación sistémica por AL condiciona que el profesional debe reconocer de forma temprana la sintomatología clásica de este cuadro clínico. Los dos sistemas principalmente afectados son el sistema nervioso central y el sistema cardiovascular.

### **I.3.1. Toxicidad del sistema nervioso central**

La clínica neurológica de la intoxicación por AL sigue una serie de fases según aumentan las concentraciones plasmáticas de estos fármacos:

- Fase 1: Pródromos, los primeros síntomas que suele describir el paciente son mareo, visión borrosa, entumecimiento perioral, hormigueo facial, inquietud y tinnitus.
- Fase 2: Con el aumento progresivo de las concentraciones plasmáticas aparecen contracciones musculares faciales, de las extremidades y temblores.
- Fase 3: Con concentraciones plasmáticas superiores aparecen convulsiones tónico-clónicas que parecen deberse a que en una primera fase los AL deprimen las vías inhibitorias de la corteza cerebral. Al tener las vías inhibitorias deprimidas, las vías de excitación actúan sin oposición provocando estas convulsiones.
- Fase 4: Por último, se inhiben también las vías excitatorias lo que conduce a una depresión global del SNC, reducción del nivel de conciencia y eventualmente coma y muerte.

Las convulsiones y posterior depresión del SNC no están exentos de complicaciones asociadas como pueden ser la hipoxemia arterial, la acidosis metabólica y la aspiración pulmonar del contenido gástrico. Ante esta toxicidad neurológica el tratamiento fundamental será de soporte y por tanto consistirá en asegurar la vía aérea, facilitar la ventilación garantizando el suministro de oxígeno a los pulmones. Debemos además evitar la broncoaspiración.

Las convulsiones, en general son tratadas benzodicepinas, principalmente con el diazepam, aunque se han empleado otros agentes como el midazolam, el propofol y el tiopental. Es importante tener en cuenta que tanto el propofol como el tiopental pueden ser importantes cardiodepresores, y por eso su uso debe realizarse con extrema precaución dada la probable situación de inestabilidad hemodinámica asociada a la intoxicación por AL. (30)

### 1.3.2. Toxicidad cardiaca

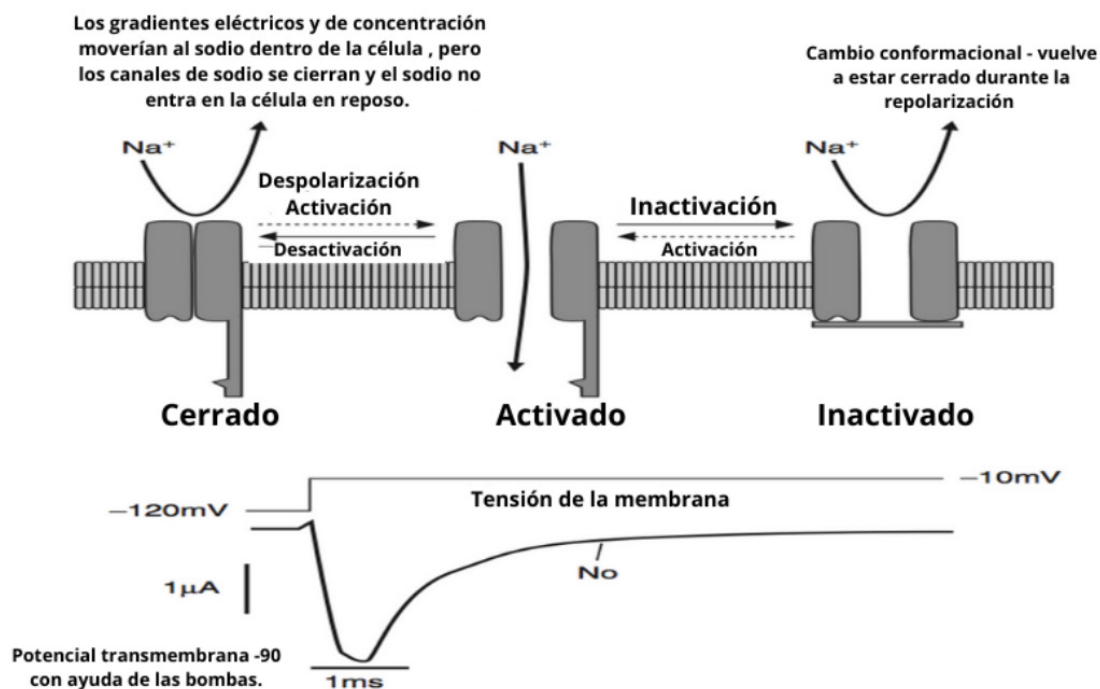
A pesar de ser la toxicidad que más preocupa a los anestesiólogos, por suerte, es mucho menos frecuente que la neurológica. Sin duda esto es debido a que la dosis de AL necesaria para producir toxicidad en el SNC es en general inferior a la dosis de AL requerida para producir cardiotoxicidad. Sin embargo, esta relación entre las dosis tóxicas cardiovasculares y neurológicas es variable con los distintos AL. En concreto, este margen se considera muy inferior en el caso de la bupivacaína en comparación con la lidocaína. Por ello ciertos estudios sugieren que la bupivacaína puede producir toxicidad cardiaca sin apenas clínica neurológica. (27)

Como ya hemos visto, los AL provocan su cardiotoxicidad debido a un bloqueo de los canales de  $\text{Na}^+$  dependientes de voltaje en el miocardio. La unión del AL al canal del  $\text{Na}^+$  depende su configuración, ya puede estar en estado abierto o en estado cerrado. En líneas generales, los AL se van a unir preferentemente a los canales de  $\text{Na}^+$  cuando las membranas están despolarizadas y los canales de  $\text{Na}^+$  hacen la transición del estado “abierto” a “estado inactivado”. Los AL tienen menos actividad cuando los canales de  $\text{Na}^+$  están en estado de “reposo” o cerrado. (2) (29) (31)

Los canales de sodio del miocardio son proteínas de membrana dependientes de voltaje que forman un canal. Estos canales tienen tres conformaciones:

- Reposo (cerrados)
- Activos (abiertos con una corriente de sodio en su interior)
- Inactivos (abiertos, pero sin flujo de sodio)

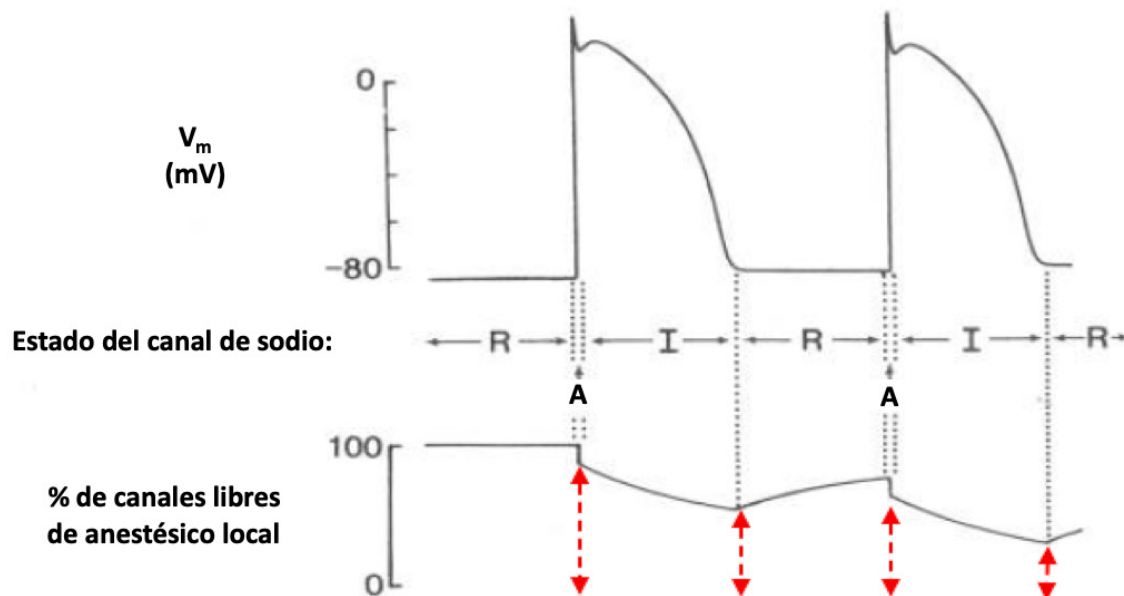
La despolarización cambia la conformación de estas proteínas abriendo el canal. Una vez que el canal está abierto el sodio puede entrar al interior de la célula generándose un flujo de sodio que desencadena una gran despolarización del miocito con múltiples cambios iónicos posteriores que provocan la contracción muscular. La duración del intervalo QRS en el ECG será consecuencia directa de estos cambios iónicos siendo la representación electrocardiográfica de la despolarización ventricular. Esta corriente de sodio sufre rápidamente un proceso de inactivación. Una vez que ha cesado la corriente de sodio (canal inactivo), la célula sufre cambios iónicos durante la repolarización para volver al potencial de membrana negativo y regresar a la situación de reposo (canal cerrado) en la que el canal está de nuevo disponible para abrirse y generar un nuevo potencial de acción. Figura 6.



**Figura 6.** Canales de sodio. Modificado de referencia Seger DL. A critical reconsideration of the clinical effects and treatment recommendations for sodium channel blocking drug cardiotoxicity. *Toxicol Rev* 2006;25:283–296.

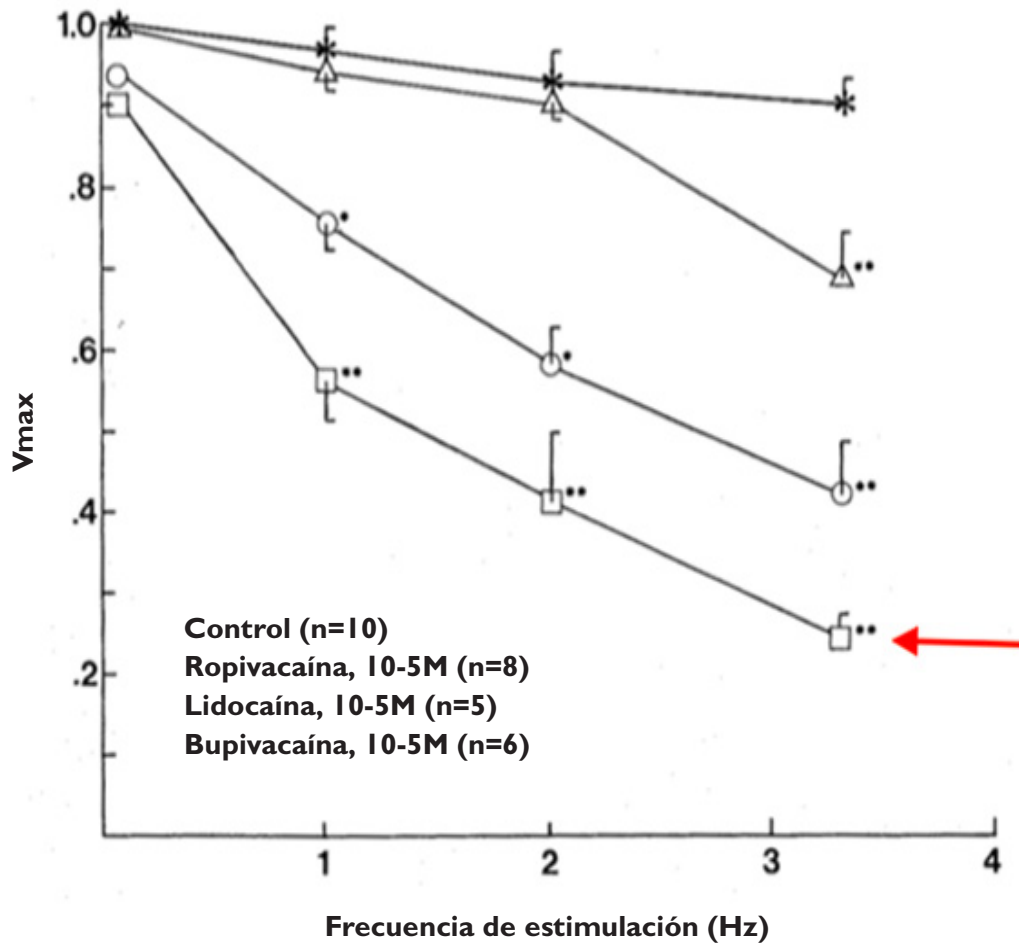
Los bloqueantes de los canales de sodio se unen a la conformación activa e inactiva del canal aumentando el tiempo de recuperación (tiempo desde que el canal está activo/inactivo hasta que vuelve a estar cerrado y listo para abrirse). Durante la recuperación el fármaco se separa del canal de sodio y entonces el canal vuelve a su estado cerrado y estará preparado para una nueva despolarización. Este incremento en el periodo de recuperación retrasará la entrada de sodio en el miocito y esto se manifestará en el electrocardiograma como un aumento del QRS.

Clarkson y Hondeghem en un modelo in vitro en ventrículo de cobaya, observaron que la lidocaína bloquea los canales de sodio con una cinética rápida tanto en el inicio de bloqueo como en su disociación del canal: “fast-in fast-out”. Sin embargo, la bupivacaína bloquea estos canales con un inicio lento y una disociación lenta en bajas concentraciones: “slow-in slow-out”; o con un inicio rápido, pero con disociación lenta en concentraciones más altas: “fast-in slow-out”. (31) En la Figura 7 podemos ver los cambios en la cinética de los canales de  $\text{Na}^+$  y su bloqueo por los AL.

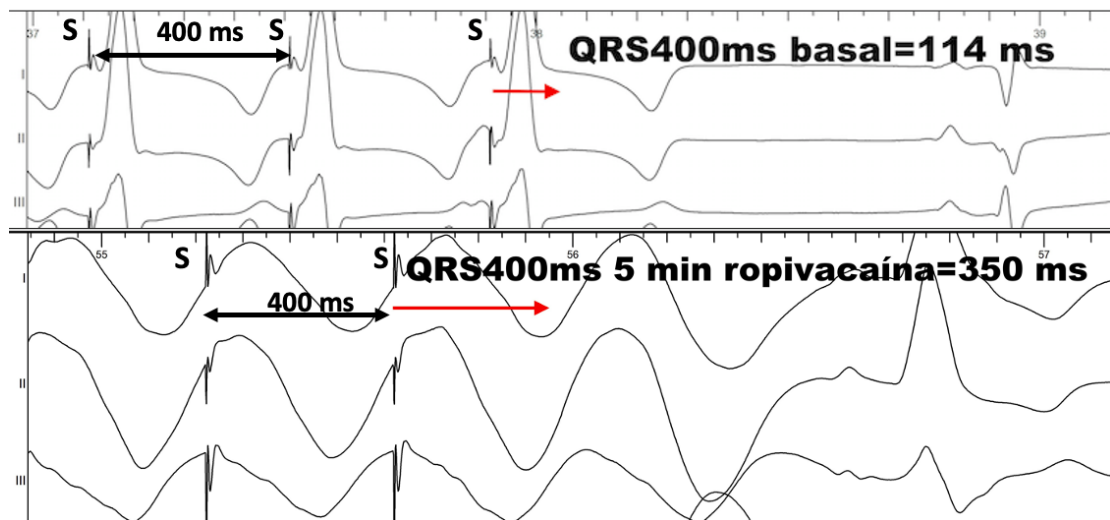


**Figura 7.** Se muestran los cambios en la cinética de los canales de sodio (en la zona central de la figura) y su bloqueo por los AL (parte inferior de la figura) y en la parte superior el potencial de acción ventricular.  $V_m$ : voltaje transmembrana. R: reposo; A: abierto; I: inactivado. El AL se une a los canales de sodio cuando están en estado abierto e inactivado, y tiene muy baja actividad por el canal de sodio en estado de reposo. Como se observa en la zona central del esquema, los canales de sodio están en estado de reposo en diástole, se abren transitoriamente durante la fase de despolarización rápida (fase 0) y están en estado inactivado (cerrados) durante la fase de meseta. En la parte inferior se muestra que tras un largo reposo todos los canales están libres de fármaco, pero durante el potencial de acción se unen al canal en estado abierto e inactivado. La disociación durante la diástole es dependiente del tiempo e incompleta, resultando en una acumulación de canales-bloqueados por el AL con los sucesivos latidos.

El concepto es que el bloqueo se inicia durante el desarrollo del potencial de acción y el AL se libera en el intervalo diastólico entre los latidos. Si el tiempo diastólico es corto, la disociación del AL de los canales es incompleta lo que resulta en una acumulación del fármaco con los latidos sucesivos. La consecuencia clínica es que los AL se disocian más lentamente del corazón cuando la frecuencia cardíaca es rápida, incrementándose así la cardiotoxicidad. En el caso de la bupivacaína, la recuperación del bloqueo es siempre lenta, y el bloqueo se acumula incluso con frecuencias muy bajas (60 lpm) esto justifica la gran potencia de la bupivacaína en deprimir la conducción incluso con frecuencias cardíacas fisiológicas. En la Figuras 8 y 9 se muestra un ejemplo del efecto de diferentes AL en la conducción cardíaca con frecuencias cardíacas elevadas ya descrito como efecto frecuencia/uso-dependiente o “use-dependent” en terminología anglosajona.



**Figura 8.** Gráfico que muestra los efectos de diferentes AL (ropivacaína, lidocaína y bupivacaína) en concentraciones equimolares en los canales de sodio y en la  $V_{max}$  dependiendo de la frecuencia de estimulación en una preparación de músculo papilar de cobaya. Se observa como a medida que se aumenta la frecuencia de estimulación desde 1 Hz (equivalente a 60 ciclos/min) hasta más de 3 Hz (180 ciclos/min), la ropivacaína y la bupivacaína, en mayor medida, disminuyen intensamente la  $V_{max}$ . Por el contrario, la lidocaína apenas modifica dicho parámetro con bajas frecuencias de estimulación y los efectos en la  $V_{max}$  son evidentes a altas frecuencias de estimulación, pero en mucha menor medida que la bupivacaína y la ropivacaína. La flecha roja señala el efecto de la bupivacaína con la máxima frecuencia de estimulación. Modificado de la referencia 8

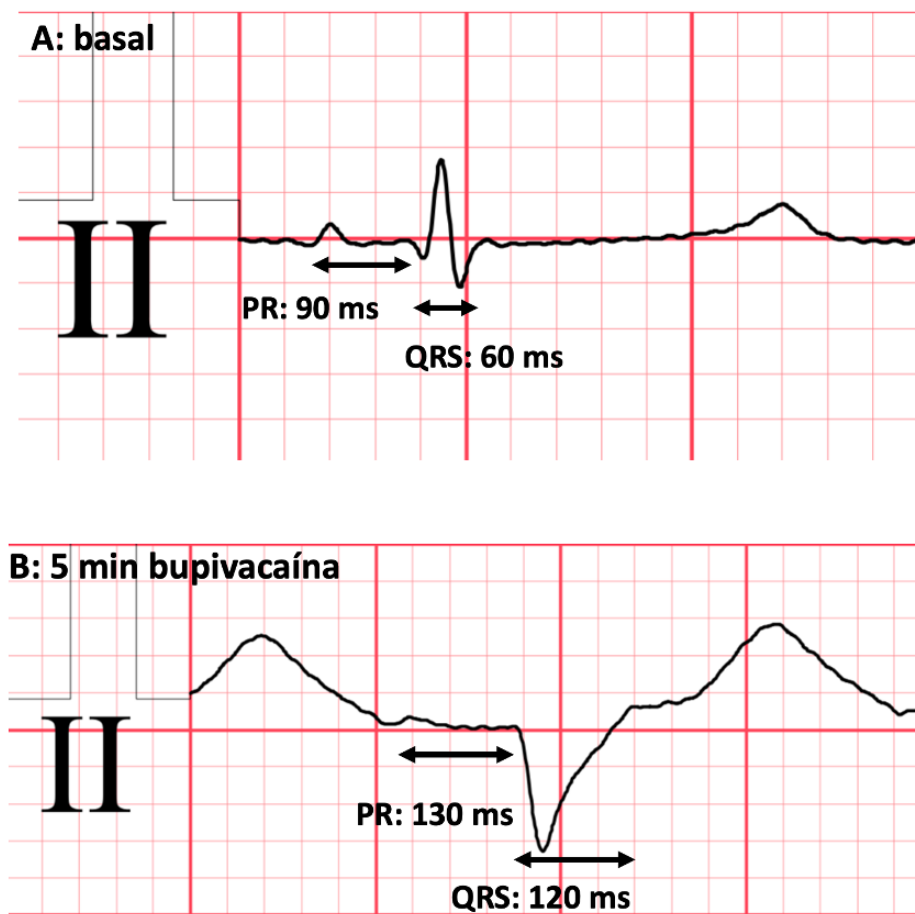


**Figura 9.** Registro electrocardiográfico realizado en un estudio de toxicidad por ropivacaína en un modelo porcino de nuestro grupo de investigación. El panel superior muestra las derivaciones I, II, III, antes de la administración de ropivacaína. Se muestra la duración del intervalo QRS (flecha roja) tras la aplicación de un tren de estimulación ventricular continua mediante un catéter intracavitario con una frecuencia de estimulación de 400 ms (equivalente a 150 lpm) (flecha negra), en este caso de 114 ms. En el panel inferior a los 5 minutos de la administración de la ropivacaína se observa el intenso efecto depresor de la conducción ventricular y como el QRS se ha ensanchado hasta 350 ms. S: extraestímulo.

La bupivacaína es un AL con mayor cardiotoxicidad que otros como la lidocaína. Para explicar esta mayor cardiotoxicidad debemos tener en cuenta, además, que la constante de disociación (entre ligando y receptor) de la bupivacaína es casi diez veces mayor que la de la lidocaína, lo que resulta en una depresión cardíaca prolongada y casi irreversible. (29) Existe una correlación positiva entre la solubilidad del AL en los lípidos y la inhibición de la contractilidad cardíaca, por ello la bupivacaína más liposoluble que otros AL, es más tóxica que la levobupivacaína o que la ropivacaína a pesar de una potencia casi idéntica en el bloqueo de los nervios periféricos. La cardiotoxicidad relativa de los AL se estima mediante el cálculo de la dosis (o concentración en plasma) necesaria para producir colapso cardiovascular.

Debido al bloqueo de los canales de  $\text{Na}^+$ , otra manifestación de la cardiotoxicidad de los AL es la depresión dosis dependiente del tiempo de conducción y de la actividad marcapaso espontánea. El bloqueo persistente de los canales de  $\text{Na}^+$  predispondrá a las arritmias por reentrada en caso de una intoxicación grave. (29) (32)

Algunas de las expresiones electrocardiográficas del bloqueo de los canales de  $\text{Na}^+$  son la prolongación del intervalo PR y de la duración del complejo QRS. En la figura 10 podemos ver las alteraciones electrocardiográficas de un cerdo intoxicado por bupivacaína.

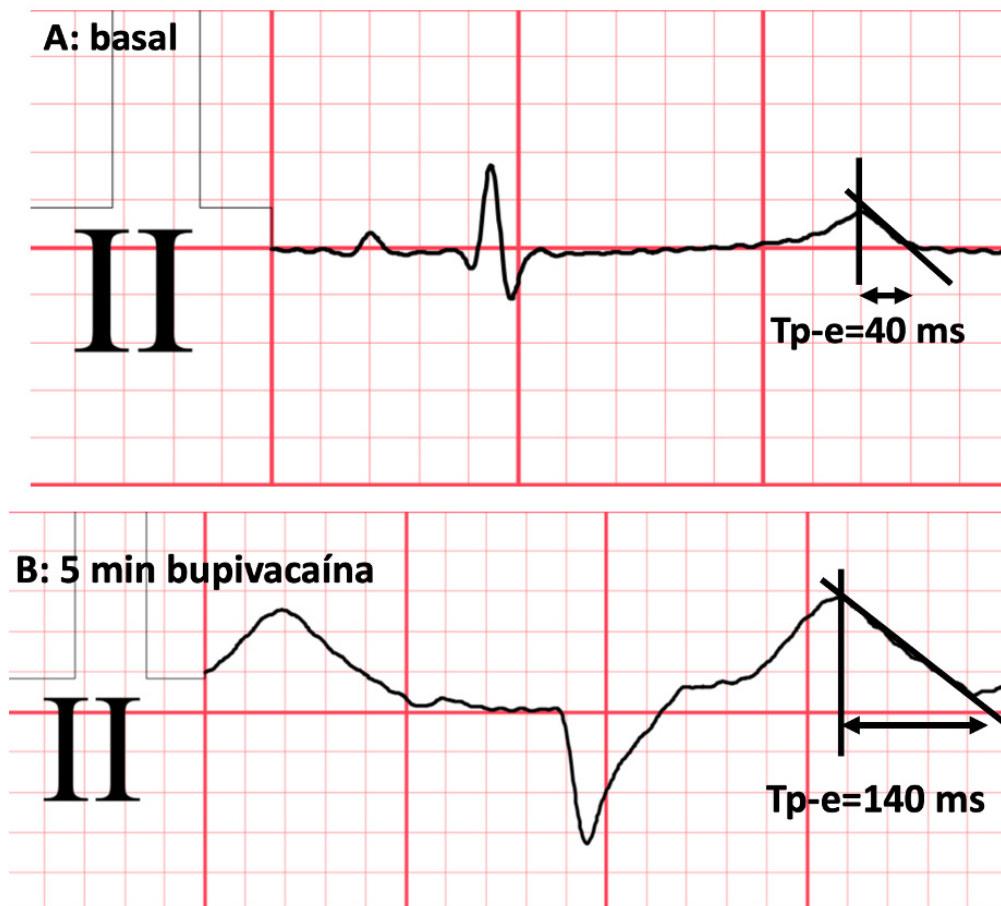


**Figura 10.** Registro electrocardiográfico en un experimento de estudio de toxicidad por bupivacaína en un animal evaluado por nuestro grupo de investigación. El panel A muestra la derivación II antes de la administración de bupivacaína. En el registro se observa la duración del intervalo PR (90 ms) y del QRS (60 ms). Panel B: a los 5 minutos de la administración de 4 mg/kg de bupivacaína se observa un incremento muy importante en los intervalos PR (130 ms) y del QRS (120 ms), como muestra del efecto intenso de la bupivacaína en los canales de sodio del corazón.

Sin embargo, la toxicidad por AL no puede explicarse únicamente por el bloqueo de los canales de  $\text{Na}^+$ . Concentraciones lo suficientemente elevadas, de los AL, inhiben otros canales, receptores y enzimas; así se ha descrito el bloqueo de canales de calcio y de potasio, que sin duda contribuye a la cardiotoxicidad de estos agentes. Como resultado de estas complejas interacciones en los canales iónicos, la bupivacaína en concentraciones tóxicas modifica la duración del potencial de acción, lo que se refleja como un alargamiento del intervalo QT en el ECG y de otros parámetros de la repolarización ventricular como el intervalo entre el pico y el final de la onda T, conocido en inglés como el intervalo “Tpeak-to-Tend” (Tp-e). La repolarización ventricular, que contribuye a la inscripción de la onda T en el ECG, ocurre de forma asincrónica en el miocardio ventricular debido a la existencia de tres tipos celulares diferenciados: células epicárdicas, endo-

cárdicas y las denominadas como células M (“midmyocardial cells” en terminología anglosajona). El pico de la onda T refleja la repolarización del epicardio mientras que las células de la región media del miocardio corresponden al final de la onda T. El intervalo entre el pico y el final de la onda T, proporciona un índice muy valioso sobre la dispersión transmural de la repolarización (DTR), cuya prolongación por otra parte constituye un sustrato arritmogénico importante que puede contribuir al desarrollo de arritmias ventriculares. (33) (34)

En la Figura 11 se objetivan algunos de los efectos de la bupivacaína sobre parámetros de repolarización del ECG.



**Figura 11.** Ejemplo de los efectos de la administración de la bupivacaína en la repolarización ventricular obtenido en un animal de nuestro modelo de investigación de toxicidad por AL. El panel A muestra la duración del intervalo Tpeak-to-Tend en condiciones basales antes de administrar bupivacaína, en este registro de 40 ms. En el panel inferior se muestran los efectos de la administración de 4 mg/kg de bupivacaína, el intervalo Tpeak-to-Tend se ha duplicado hasta 140 ms.

Existen factores agravantes que magnifican los efectos tóxicos de los AL como la presencia concomitante de hipoxia, hipercapnia, acidosis, hiperpotasemia, hiponatremia, hipotermia o el embarazo. (27)

Con relación a la cardiotoxicidad de los AL existe cierta controversia en cuanto al fenómeno predominante, así algunos autores afirman que se debe fundamentalmente a una disfunción electrofisiológica (arritmias y/o trastornos de la conducción); sin embargo, otros investigadores consideran que la principal repercusión clínica es la disfunción contráctil. Hay argumentos para defender ambas teorías, a favor de la disfunción de la contractilidad podemos decir que; incluso en concentraciones muy altas, ciertos AL (por ejemplo, la lidocaína) no asocian trastornos de la conducción o arritmias ventriculares y sobre todo presentan afectación de la contractilidad. A favor de la teoría de la disfunción contráctil además se ha demostrado que en concentraciones suficientemente altas, todos los AL pueden producir disfunción contráctil. En contraste, otros AL, como la bupivacaína inducen alteraciones en la conducción y arritmias ventriculares de forma prominente durante una intoxicación sistémica. (27) (32)

Los efectos de cardiotoxicidad en el sistema eléctrico del corazón están íntimamente relacionados con el bloqueo de los canales de  $\text{Na}^+$  cardiacos. Mientras que cuando la toxicidad causa principalmente disfunción contráctil, probablemente esta disfunción tenga relación con otras dianas moleculares. (31) (32)

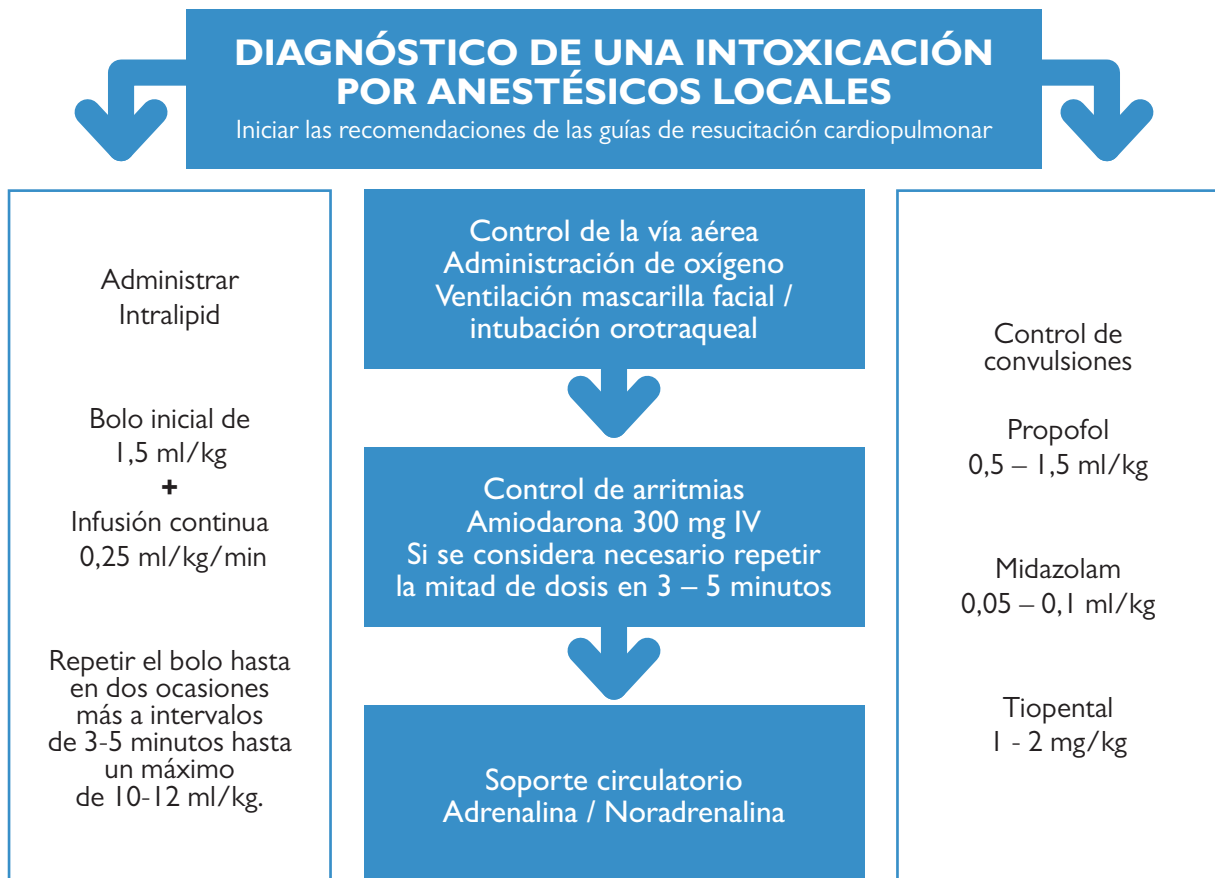
### **1.3.3. Reacciones alérgicas**

A pesar de que con relativa frecuencia se documentan reacciones alérgicas a los AL, se cree que menos del 1% de estas reacciones son verdaderas reacciones alérgicas. Cuando tenemos reacciones alérgicas a los AL se considera que pueden deberse a:

1. Reacción alérgica al propio AL.
2. Reacción alérgica a alguno de sus metabolitos, por ejemplo, al ácido paraaminobenzoico (PABA), producto de degradación de los AL tipo éster, lo que hace a este grupo de AL más propenso a producir reacciones alérgicas.
3. Reacción alérgica a otro de los componentes de la solución de AL. Un ejemplo sería una alergia al metilparabeno, utilizado en algunas preparaciones comerciales de AL tanto de tipo éster como de tipo amida.

Conviene recordar que, en general, no existe sensibilidad cruzada entre las dos grandes familias de AL. No es esperable que un paciente alérgico a los AL de tipo éster sea alérgico a los de tipo amida y viceversa.

Si a pesar de todas las medidas de prevención observamos síntomas de intoxicación por AL lo primero que se debe hacer es detener la inyección del mismo, iniciar tratamiento sintomático de las convulsiones y/o arritmias si se presentan, proteger la vía aérea y, hasta el momento, todas las guías clínicas de diferentes entidades nacionales e internacionales indican que se debe administrar una solución lipídica al 20%, en bolo y en perfusión continua. Figura 12.



**Figura 12.** Algoritmo del manejo de una intoxicación por anestésicos locales

### 1.3.4. Toxicidad por bupivacaína

Como ya hemos referido anteriormente, la bupivacaína tiene un perfil toxicológico distinto al de otros AL, con un menor margen terapéutico y con una mayor toxicidad cardíaca intrínseca.

#### 1.3.4.1. Estrecho rango terapéutico

La bupivacaína tiene un estrecho margen terapéutico, esto quiere decir que las dosis mínimas eficaces y las dosis tóxicas están relativamente cerca. Esta consideración hace que, en la práctica, el clínico debe ajustar las dosis de bupivacaína para obtener sus efectos terapéuticos minimizando al mismo tiempo el riesgo de toxicidad. Las concentraciones plasmáticas por encima de 2-4 µg/ml de bupivacaína pueden llegar a ser tóxicas. (9) (21)

#### 1.3.4.2. Mayor toxicidad cardíaca de la bupivacaína en comparación con otros AL

Parece claro que la bupivacaína tiene claras diferencias en la toxicidad cardíaca si lo comparamos con otros AL de larga duración de tipo amida, aunque en dosis suficientemente altas todos los AL producen disfunción contráctil. (29) La explicación más plausible es que la bupivacaína se une de forma más potente a los canales de Na<sup>+</sup>. Sin embargo se han implicado otros mecanismos sugiriéndose que la bupivacaína induce alteraciones en distintos procesos enzimáticos básicos para la célula (Tabla 7). Se especula acerca de si pueden existir factores genéticos que pueden hacer a determinados individuos más susceptibles a la intoxicación por bupivacaína. (32, 35-38)

Tabla 7. Referencias relevantes en relación a las alteraciones causadas por la bupivacaína a nivel celular

AUTOR	AÑO	ANESTÉSICO LOCAL	PROCESO ENZIMÁTICO
McCaslin and Butterworth. Anesth Analg.	2000	Bupivacaína	Antagoniza las oscilaciones de calcio en cardiomiocitos de rata.
Weinberg et al. Anesthesiology.	2000	Bupivacaína	Antagoniza el intercambio de acilcarnitina en las mitocondrias del miocardio de la rata.
Unami te al. Toxicol Sci.	2003	Bupivacaína	Induce apoptosis en células de leucemia promielocítica de rata.
Joseph et al. Anesthesiology.	2005	Bupivacaína	Antagoniza la liberación de noradrenalina de las terminales nerviosas adrenérgicas en las aurículas de las ratas.

## I.4 EMULSIONES LIPÍDICAS EN EL TRATAMIENTO DE LA INTOXICACIÓN SISTÉMICA POR ANESTÉSICOS LOCALES

---

### I.4.1. Introducción

Desde que en 1998 Weinberg (39) describiera de forma fortuita en un modelo animal el valor terapéutico del uso de las emulsiones lipídicas intravenosas (ELI) en el tratamiento de la intoxicación sistémica por AL, [denominado como “Local anesthetic systemic toxicity” (LAST) en terminología inglesa], y su empleo con éxito en un paciente en 2005, su uso se ha extendido y generalizado en las dos últimas décadas, siendo una recomendación vigente de la mayoría de las sociedades científicas de anestesia para el tratamiento de una toxicidad sistémica por AL. (40) Actualmente se considera que su mecanismo de acción es multimodal incluyéndose efectos adicionales a la teoría más comúnmente aceptada denominada como “lipid sink” o “efecto sumidero”, según la cual la emulsión lipídica “secuestra” la molécula lipofílica del AL reduciendo su efecto tóxico. De acuerdo con esta teoría, la administración de emulsiones lipídicas se ha propuesto como tratamiento de intoxicaciones por otras sustancias o tóxicos de naturaleza lipídica.

### I.4.2. Mecanismo de acción

A pesar que las ELI se llevan utilizando desde hace más de 20 años como antídoto para la intoxicación por AL, su mecanismo de acción todavía no es del todo conocido. Se han postulado diferentes teorías a lo largo de estos años que intentan justificar sus efectos beneficiosos en el contexto de una intoxicación por AL.

#### I.4.2.1. Mecanismo *scavenging* y *shuttle* (barrido y transporte)

La teoría que durante años se ha considerado y aceptado con relación al mecanismo de acción de las ELI, ha sido la denominada como “*lipid sink effect*”, por la cual, estas emulsiones actúan a modo de “sumidero”, secuestrando la molécula del AL favoreciendo su redistribución desde órganos críticos como el corazón y cerebro. Esto se puede considerar como su efecto más “estático”. Hoy en día y tras diversos estudios, se sabe que el efecto es más dinámico, y es lo que se ha denominado “*scavenging*”. Según esto, las ELI se encargarían de secuestrar y transportar las moléculas tóxicas de bupivacaína y otros tóxicos desde los órganos donde llevan a cabo su toxicidad a otros que actuarían a modo de almacén (músculo, tejido adiposo) y metabolismo (hígado

principalmente). (41-43) Este efecto se lleva a cabo mediante dos mecanismos: la capacidad de unión de la molécula lipídica a los diferentes fármacos y a la redistribución producida por ésta.

1. Unión del fármaco a la molécula de lípido: La emulsión lipídica más comúnmente utilizada en nuestro medio es el Intralipid (Fresenius-Kabi, Barcelona, España). Contiene principalmente aceite de soja purificado y otros excipientes entre los que destacan los fosfolípidos de yema de huevo. La emulsión esta compuesta por fosfolípidos en forma unilaminar, micelas y agrupaciones de esteroides con centro hidrofóbico.

- En el caso de las micelas, contiene una agrupación esférica de fosfolípidos, con un centro hidrofóbico (apolar) y con una periferia hidrofílica (polar, con carga negativa). Esto va a hacer posible que los AL, que son bases débiles, se unan tanto en su forma apolar (en el interior de la micela) como en su forma polar (con carga negativa que se une a la parte hidrofílica de la micela). Sin embargo, el principal mecanismo de acción se relaciona con su naturaleza apolar e hidrofóbica. Por tanto, las ELI serán más efectivas de modo general cuanto más lipofílico sea el fármaco. En caso de los AL, al ser más lipofílica la bupivacaína, se explica porqué estas emulsiones son más efectivas en el contexto de esta intoxicación que en otras como la ropivacaína o la mepivacaína. (44) (45)
- Por otro lado, los AL, al comportarse como bases débiles, a pH fisiológico, una parte de ellos se encuentran ionizados con carga positiva. Es por ello que por lo que también tiene afinidad por la carga negativa de los fosfolípidos que componen las emulsiones lipídicas comerciales. Aunque, como hemos dicho, este mecanismo no es el principal, también tiene que tenerse en cuenta.

2. Mecanismo de distribución: Tras una inyección accidental de AL intravenoso, este afectará preferentemente a aquellos tejidos que reciben mayor aporte sanguíneo (cerebro y corazón), y que además coinciden con los órganos donde van a desarrollar su toxicidad. En este punto es donde las ELI tiene su valor. Se ha demostrado que no solo actúan secuestrando la molécula tóxica (el denominado “lipid sink”), si no que contribuyen a su redistribución a otros órganos (especialmente a la grasa, músculo e hígado), de modo que disminuyen la concentración tisular del tóxico en el cerebro y corazón (efecto denominado como “scavenging y shuttle”). De hecho, las emulsiones lipídicas reducen la vida media sensible al contexto de la concentración plasmática de la bupivacaína en un 40% aproximadamente.

#### 1.4.2.2. Efectos cardiovasculares

Aunque el principal mecanismo de acción de las ELI es el mencionado previamente, hoy en día sabemos que el uso de éstas tiene otros beneficios que van más allá de la modificación de los parámetros farmacocinéticos de los AL, así estas emulsiones presentan efectos cardiovasculares intrínsecos.

1. A nivel cardíaco las ELI producen efectos inotrópicos y lusotrópicos por diferentes mecanismos. En primer lugar, por su efecto directo sobre la precarga cardiaca como fluidos que son, aumentando la contractibilidad según la ley de Frank-Starling. (44) (45) Por otro lado, el corazón utiliza como fuente de energía ácidos grasos, que son aportados por las emulsiones lipídicas. Al administrar emulsiones lipídicas en estudios in vitro se observó que éstas mejoraban la contracción de los miocitos a dosis muy bajas en las que no era esperable un efecto de lipid sink. Probablemente esto se deba a que con los ácidos grasos sirvan de sustrato para la enzima L-carnitina-acil-transferasa; enzima que transporta los ácidos grasos al interior de la mitocondria para aportar energía y que sabemos que está inhibida por la bupivacaína. También se ha postulado que tienen efectos sobre los canales de calcio (46) y diferentes cascadas enzimáticas, aumentando así la contractibilidad cardiaca. (47)
2. A nivel vascular, el aumento de ácidos grasos en plasma incrementa la presión arterial tanto en la intoxicación aguda como en individuos sanos por un mecanismo de vasoconstricción periférica. Se ha postulado que este mecanismo está relacionado con interferencias en el metabolismo del óxido nítrico (45) o por modificar su sensibilidad al sistema simpático. (48) (49)

#### 1.4.2.3. Acondicionamiento

Finalmente, se ha demostrado que el uso de las ELI disminuye el daño por isquemia reperusión. Se han postulado diferentes mecanismos, que van desde inhibir señales proapoptóticas en la célula al disminuir los radicales libres de oxígeno producidos en situaciones de isquemia-reperusión. Es por ello, que tras un evento cardiovascular grave por toxicidad, el uso de este tipo de emulsiones podría mejorar el pronóstico del paciente. (50) (51) (52)

A lo largo de los últimos años se han publicado múltiples estudios sobre el uso de las ELI en las intoxicaciones por AL. Sin embargo, la evidencia científica es limitada, ya que ha sido recogida

fundamentalmente por estudios experimentales en animales y tras la descripción de casos clínicos que probablemente incurran en sesgo de publicación.

Diversas investigaciones, han comparado la eficacia del uso de ELI con vasopresores, en la intoxicación por AL encontrando resultados dispares. Algunos de los experimentos en animales muestran un efecto beneficioso de las ELI mientras que otros tienen resultados en los que el uso de vasopresores o una combinación de vasopresores e Intralipid muestran resultados más favorables. (53)

En relación a la toxicidad cardiaca, los efectos pormenorizados de las ELI en la toxicidad del sistema eléctrico del corazón han sido evaluados de forma menos frecuente. Nuestro grupo de investigación en un estudio realizado en un modelo porcino de intoxicación por bupivacaína mostró que el Intralipid fue efectivo en reducir el ensanchamiento del QRS previamente incrementado por la bupivacaína. (54)

Sin embargo, a pesar de que las ELI son relativamente seguras y con el que existe amplia experiencia, no están exentas de efectos secundarios. La administración de este tipo de emulsiones pueden provocar un embolismo graso, y otras complicaciones respiratorias que van desde la simple hipoxia por una alteración del intercambio gaseoso hasta cuadros de distress respiratorio que precisaron de ventilación mecánica prolongada. (55) Sin embargo existe controversia en cuanto a si los cuadros de distress respiratorio fueron causados por las propias ELI o fueron debidos a las condiciones críticas de los pacientes intoxicados. Es posible que sea una mezcla de factores entre los que las ELI pueden tener un papel relevante. (55)

Recientemente se ha descrito la aparición de toxicidad neurológica con la administración de ELI en un paciente de 11 años y 55 kg que recibió 54 mg de mepivacaína para un procedimiento dental. Tras su administración inició síntomas que sugerían intoxicación por AL y se administró un total de 3.670 ml de Intralipid a lo largo de 7 horas. El paciente presentó efectos neurológicos como confusión, dolor somático y cefalea persistente. Se realizó resonancia magnética donde se objetivó una hiperseñal en los senos venosos duros en probable relación con una alta concentración intravascular de lípidos. El análisis posterior del caso hace pensar que el paciente tuvo una reacción de ansiedad ante el procedimiento odontológico y que la administración precoz y excesiva del Intralipid pudo causar todo el cuadro posterior. (56)

Otros posibles efectos adversos de las emulsiones lipídicas descritos son: taquicardia, taquipnea y acidosis metabólica.

Tal y como se ha reflejado previamente la toxicidad por AL es una complicación potencialmente mortal, afortunadamente no es un fenómeno muy frecuente. El descubrimiento de la actuación beneficiosa de las ELI ha hecho que todas las sociedades científicas incluyan a estos agentes en el algoritmo de tratamiento de una intoxicación grave por AL.

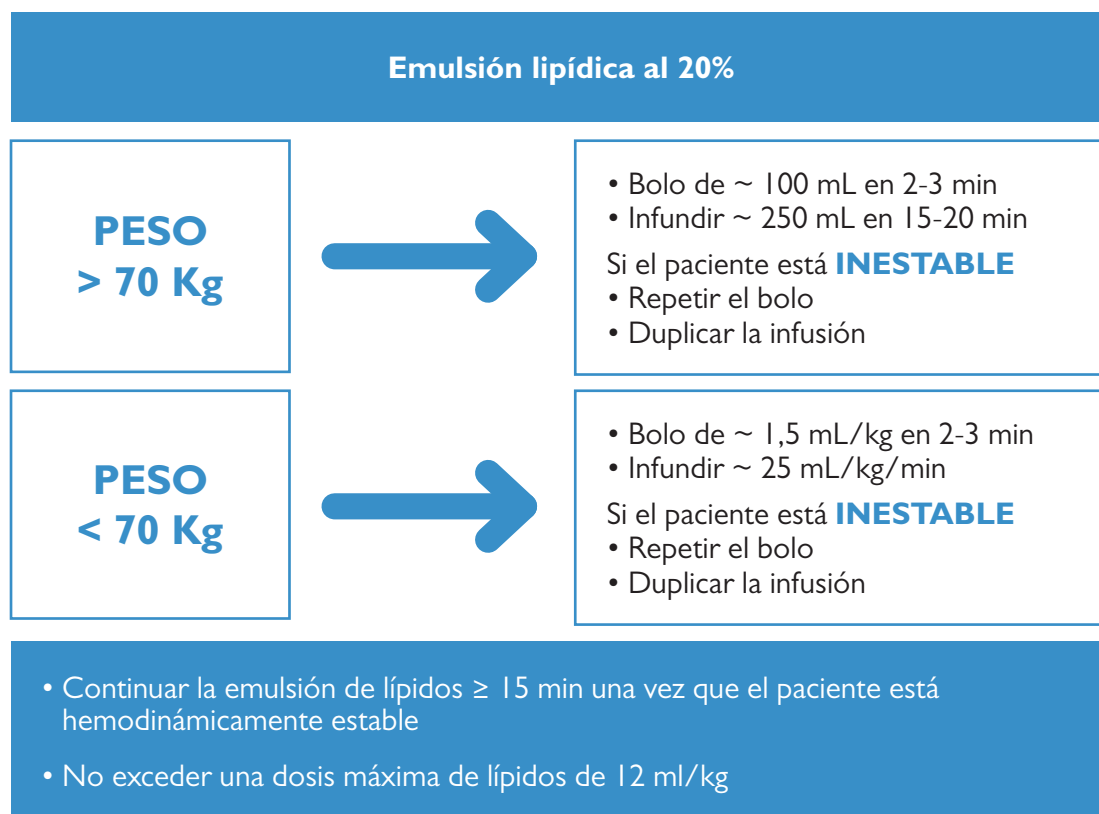
### **I.4.3. Guías de la Asociación Americana de Anestesia Regional del tratamiento de la intoxicación por anestésicos locales (21)**

Estas guías proponen que ante la presencia de signos y síntomas de intoxicación por AL debemos hacer una gestión rápida y eficaz del manejo del paciente:

1. Control de la vía aérea para prevenir la hipoxia, hipercapnia y cianosis, por su efecto negativo en el contexto de la intoxicación sistémica por AL.
2. Administración de emulsión lipídica: al primer signo de intoxicación sistémica, y tras el control de la vía aérea se aconseja administrar una emulsión de lípidos. En general se prefiere un bolo inicial seguido de una perfusión continua que se mantiene hasta al menos 10 minutos después de alcanzar la estabilidad hemodinámica.
  - La pauta recomendada es la administración de un bolo intravenoso de 100 ml durante 2-3 min si el paciente pesa más de 70 kg o de 1,5 ml/kg durante 2-3 min si el paciente pesa menos de 70 kg. A continuación, se administrará una infusión continua de 200-250 ml de emulsión lipídica en 15-20 min si el paciente pesa más de 70 kg. Si el paciente pesa menos de 70 kg se administrará la emulsión lipídica en dosis de 0,25 ml/kg/min
  - Es importante recordar que, si no se alcanza la estabilidad circulatoria, se debe considerar administrar más bolos o aumentar la infusión a 0,5 ml/kg/min. La dosis límite inicial de emulsión lipídica se ha establecido como en 10 ml/kg.
3. Control de las convulsiones: si se producen convulsiones, se debe intentar su control rápido con benzodiazepinas. Si las benzodiazepinas no están disponibles es aceptable administrar pequeñas dosis de propofol; el problema de este fármaco es que en dosis elevadas puede causar depresión miocárdica empeorando el pronóstico del paciente. Se debería evitar el propofol en situaciones de clara acidosis o hipoxemia.
4. Si el paciente presenta parada cardíaca la estrategia recomendada es:
  - A. Si se precisa adrenalina, esta debería ser preferiblemente en dosis iniciales inferiores a 1 µg/Kg.
  - B. No está recomendado la administración de vasopresina.
  - C. Se deben evitar los agentes antagonistas de los canales de calcio y fármacos bloqueantes de los receptores β-adrenérgicos.

- D. Si se desarrolla una arritmia ventricular se usará preferiblemente la amiodarona y no están recomendado otros antiarrítmicos como la lidocaína.
- E. Ante la falta de respuesta a la emulsión lipídica y a la terapia vasopresora se debe considerar la posibilidad de instaurar tratamiento mediante circulación extracorpórea.
- F. En los pacientes con afectación cardiovascular muy grave deben ser monitorizados por un tiempo de al menos 4-6 h. Si el evento se limita al SNC se recomienda monitorizar al menos 2 horas.

En la figura 13 se resume la administración recomendada de emulsiones lipídicas ante una intoxicación por AL



**Figura 13.** Algoritmo de administración de las emulsiones lipídicas ante una intoxicación por anestésicos locales de la Sociedad Americana de Anestesia Regional.

#### **I.4.4. Guías británicas de tratamiento de la intoxicación por AL (30)**

1. Ante la aparición de signos, síntomas o indicios de intoxicación por AL la primera recomendación es suspender la administración del fármaco y solicitar ayuda.
2. El siguiente paso será valorar si la vía aérea está permeable y si es necesario asegurarla mediante intubación endotraqueal.
3. Se debe asegurar una ventilación adecuada; la hiperventilación puede incluso ayudar aumentando el pH plasmático puesto que la acidosis empeora el pronóstico de la intoxicación por AL.
4. Se debe confirmar y asegurar un buen acceso venoso.
5. Ante la presencia de convulsiones, estas deben ser tratadas de forma contundente. El tratamiento se hará con benzodiazepinas, tiopental o propofol en pequeñas dosis.
6. Se evaluará el estado hemodinámico del paciente, buscando signos de hipotensión, arritmias o bajo gasto.
7. Se debe considerar la posibilidad de realizar analíticas en sangre, pero sin que esto implique retrasar el tratamiento definitivo.

En cuanto a la administración del Intralipid, las guías británicas sugieren: Administrar un bolo inicial de 1,5 ml/kg de emulsión lipídica al 20% durante 1 minuto seguido de una infusión a 15 ml/kg/h.

- A los 5 minutos valorar al paciente e infundir un máximo de 2 bolos más si aún no alcanzamos la estabilidad hemodinámica. Se recomienda esperar 5 minutos entre los bolos y que el número máximo de los mismos será de 3 (incluido el bolo inicial). Se debe continuar con la perfusión continua recordando que a los 5 minutos podemos doblar la velocidad a 30 ml/kg/h si el paciente sigue inestable hemodinámicamente.
- No exceder la dosis máxima de emulsión lipídica al 20% de 15 ml/kg.

Tabla 8. Algoritmo de las guías británicas ante una intoxicación por AL

<b>Guía de seguridad de la AAGBI (Asociación de anestesistas de Gran Bretaña e Irlanda)</b> <b>Manejo de la toxicidad grave por anestésica locales</b>		
<b>1.</b> <b>Reconocimiento</b>	<b>Signos de toxicidad grave:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Alteración repentina del estado mental, agitación grave o pérdida de conciencia, con o sin convulsiones tónico-clónicas.</li> <li>– Colapso cardiovascular: puede producirse bradicardia sinusal, bloqueos de la conducción, asistolia y taquiarritmias ventriculares.</li> <li>– La toxicidad de los anestésicos locales (AL) puede aparecer algún tiempo después de la inyección inicial.</li> </ul>	
<b>2.</b> <b>Atención temprana</b>	<b>Deja de inyectar el anestésico local.</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Pedir ayuda.</li> <li>– Mantener vía aérea y si es necesario asegurarla mediante intubación endotraqueal.</li> <li>– Administrar oxígeno al 100% y asegurar una ventilación pulmonar adecuada (la hiperventilación puede ayudar aumentando el pH del plasma en presencia de acidosis metabólica).</li> <li>– Confirmar o establecer un acceso intravenoso.</li> <li>– Controlar las convulsiones: administrar benzodiazepinas, tiopental o propofol en pequeñas dosis.</li> <li>– Evaluar el estado cardiovascular en todo momento.</li> <li>– Considerar la posibilidad de extraer sangre para su análisis, pero no retrasar el tratamiento definitivo para hacerlo.</li> </ul>	
<b>3.</b> <b>Tratamiento</b>	<b>En parada circulatoria</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Iniciar la reanimación cardiopulmonar utilizando los protocolos estándar.</li> <li>– Manejar las arritmias usando los mismos protocolos, reconociendo que la taquiarritmias puede ser muy refractarias al tratamiento.</li> <li>– Considerar el uso de bypass cardiopulmonar si está disponible.</li> </ul>	<b>Sin parada circulatoria</b> Utilizar las terapias convencionales para tratar: <ul style="list-style-type: none"> <li>– Hipotensión.</li> <li>– Bradicardia.</li> <li>– Taquiarritmia.</li> </ul>
	<b>Administrar por vía intravenosa emulsión lipídica.</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Continuar con la RCP durante todo el tratamiento con emulsión lipídica.</li> <li>– La recuperación de la parada cardíaca por LA puede durar más de 1h.</li> <li>– El propofol no es un sustituto adecuado de la emulsión lipídica.</li> <li>– La lidocaína no debe ser usada como terapia antiarrítmica.</li> </ul>	<b>Considerar administrar emulsión lipídica.</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>– El propofol no es un sustituto adecuado para la emulsión lipídica.</li> <li>– La lidocaína no debe utilizarse como terapia antiarrítmica.</li> </ul>
<b>4.</b> <b>Seguimiento</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Disponer el traslado seguro a un área clínica con el equipo adecuado y el personal idóneo hasta que se logre una recuperación sostenida.</li> <li>– Descartar la pancreatitis mediante revisiones periódicas, incluyendo pruebas diarias de amilasa o lipasa durante dos días.</li> </ul>	

Modificada de referencia 30.

Como podemos ver las guías americanas y británicas recomiendan el uso de la emulsión lipídica al 20% o el Intralipid de forma inmediata y muy agresiva durante la intoxicación por AL.

Tanto las guías americanas como las británicas recomiendan el uso de ELI ante un cuadro de LAST, aunque presentan diferencias en las dosis. Mientras que las guías americanas recomiendan administrar un bolo de 100 ml durante 2-3 minutos seguido de una infusión de 200-250 ml de emulsión lipídica en 15-20 minutos; las guías británicas recomiendan un bolo de 1,5 ml/kg seguido de una infusión de 15 ml/kg/h.

Además se diferencian en cuanto al uso de vasopresores. Mientras que las guías británicas recomiendan el uso habitual de los vasopresores, como en una parada cardiorespiratoria estandar; Las guías americanas puntualizan que las dosis de adrenalina deben ser inferiores a 1 µg/Kg de peso; dosis inferiores a la dosis estándar de 1 mg para paradas cardiacas por otras etiologías. (57)

## **I.5 BICARBONATO SÓDICO**

---

### **I.5.1. Generalidades**

El bicarbonato sódico es un tampón natural fundamental para el buen funcionamiento del organismo. Normalmente se encuentra en los fluidos corporales en forma de bicarbonato sódico. Además de tampón, el bicarbonato tiene formulaciones como medicamento para ingesta oral (antiácido) y para su administración intravenosa.

La formulación al IM presenta la siguiente composición por cada 100 ml:

- Hidrogenocarbonato de sodio 8,4 g
- Ión sodio 1000 mmol/l (22,9 g/l)
- Ión hidrogenocarbonato 1000 mmol/l (61.1 g/l)
- Osmolaridad 2000 mOsm/l
- pH de 7- 8,5

Algunos de los usos de bicarbonato IM son:

- Tratamiento de las acidosis metabólicas agudas graves, ya sean causadas por una pérdida de bicarbonato (diarrea grave, acidosis tubular renal) o por acumulación de un ácido como ocurre en la cetoacidosis o en situaciones de acidosis láctica.
- Como tratamiento de ciertas intoxicaciones. En sus acciones como antídoto se ha descrito su eficacia a través de varios mecanismos como: modificar la interacción del tóxico con el canal de  $\text{Na}^+$  en el corazón (antidepresivos tricíclicos, cocaína, carbamacepina entre otros); alterar la ionización del tóxico y la distribución tisular del mismo en el sistema nervioso central (fenobarbital, salicilatos entre otros), modificar la ionización del tóxico y facilitar su eliminación renal (clorpropamida, metotrexate, salicilatos entre otros); corrección de acidosis metabólica (metanol, cianuro metformina, metileno-glicol entre otros); aumentar la solubilidad del tóxico y facilitar su eliminación renal [metotrexate, y ácido 4-deoxi-4-amino-N10 metilpteroico (DAMPA) entre otros]; neutralización a nivel del pulmón mediante su nebulización (intoxicación por gas cloro); mantenimiento del efecto quelante en riñón del dimercaprol; reducción de la formación de radicales libres en el riñón (contrastes). (58)

### **1.5.2. Bicarbonato sódico como antídoto de agentes bloqueantes de los canales de sodio**

El bicarbonato de sodio, representa el tratamiento estándar de las intoxicaciones por fármacos bloqueantes de los canales de sodio, y se ha utilizado con éxito para revertir las alteraciones de la conducción y arritmias asociadas a la intoxicación por agentes como la flecainida, y muy intensamente en la intoxicación por tóxicos como los antidepresivos tricíclicos y la cocaína.

El uso de bicarbonato de sodio en el tratamiento de la sobredosis por agentes bloqueantes del sodio se desarrolló como una extensión del uso del lactato de sodio molar, que se metaboliza en bicarbonato de sodio, en el tratamiento de intoxicaciones por antiarrítmicos tipo IA (quinidina y procainamida). (59)

El uso de lactato de sodio molar se describió por primera vez para uso humano en 1955 por Bellet et al. para el tratamiento de cuadros de bradicardia, en el síndrome de Stokes-Adams y en la parada cardíaca. La observación de que la hiperpotasemia producía efectos similares en el ECG que la intoxicación por quinidina (un ensanchamiento del QRS) derivó en el uso del lactato

de sodio molar en un paciente intoxicado por quinidina, comprobando sus efectos beneficiosos y el estrechamiento del intervalo QRS.

Estos hallazgos se corroboraron en un estudio posterior realizado en perros intoxicados por quinidina. Bellet et al. postularon que el aumento del pH y la hipopotasemia resultante mejoraba la conducción miocárdica en la intoxicación por quinidina. El autor también sugirió que el aumento de la concentración de sodio tras la administración del lactato de sodio era un hecho importante para lograr los efectos positivos del tratamiento. (60)

Así la controversia sobre si la eficacia del bicarbonato de sodio se debía al incremento de la concentración de sodio o a la alcalinización se inició desde los comienzos de su uso y se ha seguido debatiendo en las décadas siguientes.

En los años sesenta, con la introducción de los antidepresivos tricíclicos se describieron en los cuadros de sobredosis episodios de arritmias, alteración de la conducción e hipotensión grave. Esto llevó a una extensión del uso de lactato de sodio en estas intoxicaciones mostrándose una disminución de la mortalidad. En 1970 Brown, describió los efectos beneficiosos del tratamiento con bicarbonato sódico en una serie de pacientes pediátricos intoxicados por antidepresivos tricíclicos. Un estudio posterior realizado en perros intoxicados con amitriptilina mostró la resolución de las arritmias tras la alcalinización hasta un pH por encima de 7,40. (61)

Actualmente, el papel predominante del bicarbonato en toxicología sigue siendo por su capacidad de revertir los efectos cardiotóxicos de los bloqueantes de los canales de  $\text{Na}^+$ .

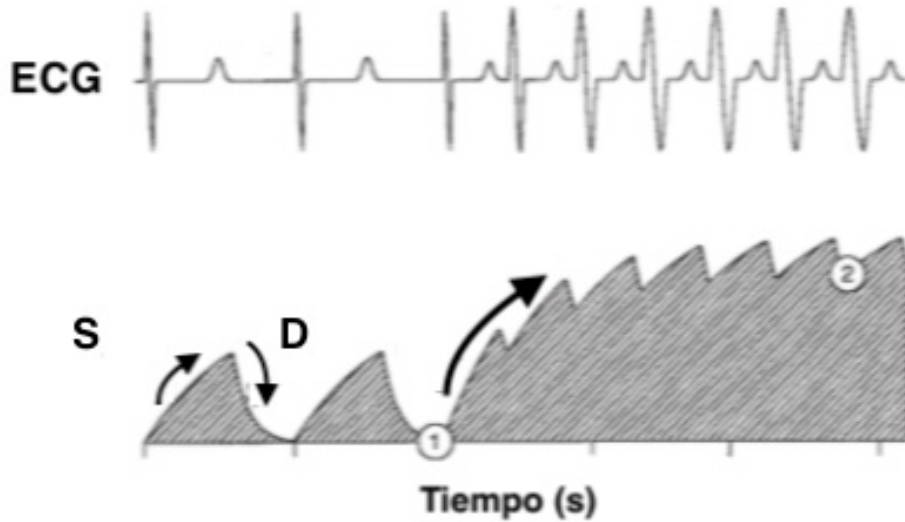
El estudio de las corrientes de sodio, y su medición es técnicamente difícil y en su lugar, se mide la máxima pendiente de la fase 0 ( $V_{\text{max}}$  [cambio máximo de voltaje por unidad de tiempo]) del potencial de acción, que es proporcional a la corriente de entrada de sodio. Cuanto más rápido se despolarice una célula, mayor será la pendiente ascendente y la  $V_{\text{max}}$ . La  $V_{\text{max}}$  es la mejor medida in vitro de la velocidad de conducción. Los bloqueantes de los canales de  $\text{Na}^+$  sólo se unen al canal en su configuración activa e inactiva y su administración aumenta el tiempo de recuperación (que es el tiempo desde el estado activo o inactivo hasta el estado cerrado). Durante la fase de recuperación la droga se separa del canal y esto hace que el canal pueda cerrarse. Una vez cerrado, el canal de sodio está preparado para una nueva despolarización. El aumento del tiempo de recuperación retrasa la entrada de  $\text{Na}^+$  en el miocito, esto va a disminuir la  $V_{\text{max}}$ , siendo la observación electrocardiográfica más prominente la de la prolongación del intervalo

QRS. Los efectos positivos del tratamiento de la intoxicación por antagonistas de los canales de  $\text{Na}^+$  se observan in vitro como un incremento de la  $V_{\text{max}}$ . (62)

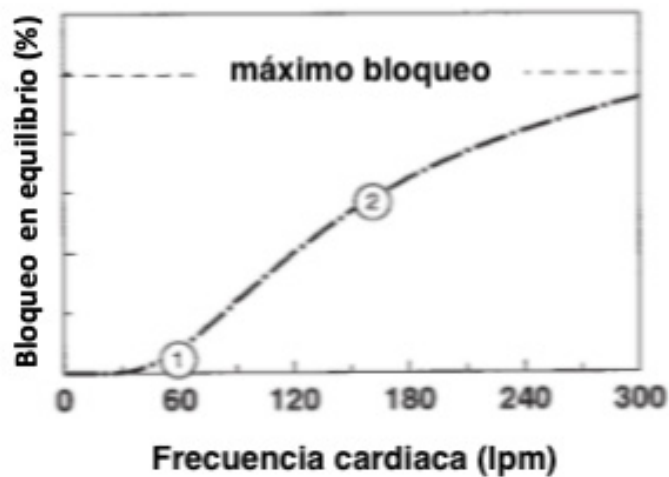
El enlentecimiento de la conducción asociado a los bloqueantes de los canales de  $\text{Na}^+$  va a depender de varios factores como son (1) el estado del canal iónico; (2) la velocidad de recuperación del bloqueo del canal de  $\text{Na}^+$  (que viene determinada por la cinética del fármaco específico y por su afinidad por el canal); y (3) de la frecuencia cardíaca. Otro aspecto muy relevante de los bloqueantes de los canales de  $\text{Na}^+$  se relaciona con la velocidad de recuperación del bloqueo, es decir, la velocidad a la que el fármaco se disocia del canal de sodio y este se cierra. Esta velocidad depende del fármaco y puede ser rápida (por ejemplo, la lidocaína) o lenta (por ejemplo, la flecainida y la bupivacaína). Los agentes que inducen un tiempo de recuperación prolongado condicionan que un mismo número de canales de  $\text{Na}^+$  permanecen bloqueados tanto en la sístole como en la diástole lo que se traduce en una marcada ralentización de la conducción.

En relación a la frecuencia cardíaca tanto estudios in vitro como en animales han mostrado la importancia de la misma en la intensidad del bloqueo inducido por los fármacos bloqueantes de los canales de  $\text{Na}^+$  y, por tanto, de su toxicidad. Cuando aumenta la frecuencia cardíaca, aumenta la disponibilidad de los canales de sodio activados e inactivados por unidad de tiempo, incrementándose potencialmente el número de receptores disponibles para unirse con los bloqueantes de los canales de  $\text{Na}^+$ . Además, el aumento de la frecuencia cardíaca reduce el tiempo para la recuperación del canal. Disminuyen los canales en estado de reposo antes de la siguiente despolarización, y se incrementa el bloqueo global de los canales de  $\text{Na}^+$  y como consecuencia la  $V_{\text{max}}$  disminuye. En la Figura 14 se puede ver el efecto del incremento de la frecuencia de cardíaca en la cinética de los canales de  $\text{Na}^+$ , el porcentaje de bloqueo y su expresión en el QRS del ECG.

### Bloqueo frecuencia-dependiente de los canales de Na<sup>+</sup>



### Relación entre el bloqueo y la frecuencia cardiaca



**Figura 14:** Se representa la cinética de unión a los canales del sodio de los fármacos bloqueantes de canales de Na<sup>+</sup>, estos se unen durante la sístole (S) y se disocian en reposo o diástole (D). Los tiempos diastólicos prolongados permiten una recuperación completa del canal, el bloqueo en estado estacionario al final de la diástole (Punto 1) es mínimo, obsérvese que el complejo QRS es estrecho en esta fase. El acortamiento de los intervalos diastólicos condiciona un acúmulo del bloqueo de los canales al final de la diástole y tras varios latidos se produce un nuevo estado (Punto 2) en el que la ocupación de los canales de sodio es muy intensa. El intervalo QRS se ha ensanchado. En el panel inferior se puede observar la relación entre el incremento de la frecuencia cardiaca y el porcentaje de bloqueo de los canales de Na<sup>+</sup> en equilibrio (los puntos 1 y 2 del panel superior se corresponden con los niveles de bloqueo diastólico final). A altas frecuencias cardíacas se produce un bloqueo máximo debido a la unión continua del fármaco.

Como hemos referido previamente, en los estudios clínicos los efectos en el tratamiento de pacientes con intoxicación por bloqueantes de los canales de  $\text{Na}^+$  han analizado principalmente si el tratamiento disminuía la prolongación del QRS, prestando menos atención a las acciones hemodinámicas. Los estudios iniciales que abordaban el tratamiento comparaban la eficacia del incremento de la concentración de sodio o del pH, ya que se suponía que tanto la concentración de sodio como la alcalosis eran las medidas más eficaces para revertir la toxicidad cardíaca inducida por los tóxicos bloqueantes de los canales de  $\text{Na}^+$ . Teóricamente, tanto el aumento de la concentración de iones de sodio como la alcalosis deberían disminuir la unión del tóxico a los canales de  $\text{Na}^+$ .

#### I.5.2.1. Efectos relacionados con la sobrecarga de sodio

Múltiples estudios sugieren que el aumento de la concentración de sodio es la propiedad esencial del bicarbonato sódico que justifica su efecto clínico favorable en la intoxicación por fármacos bloqueantes de canales del sodio. Kohlhardt et al. evaluaron el impacto de la concentración de sodio en los efectos de la procaína, lidocaína y propafenona en una preparación de músculo papilar de cobayas. Demostraron que la afectación de la  $V_{\text{max}}$  inducida por la procaína, la lidocaína y la propafenona aumentaba cuando disminuía la concentración de sodio. (63)

McCabe et al. compararon el efecto en el intervalo QRS de la administración de suero salino hipertónico frente a bicarbonato sódico en cerdos a los que se les había administrado nortriptilina. Los autores observaron que el suero salino hipertónico corrigió el intervalo QRS en mayor medida que el bicarbonato. Cabe destacar que la concentración de sodio en la solución salina hipertónica era cinco veces superior a la concentración de sodio en la solución de bicarbonato sódico en este estudio. (64)

Teóricamente, los efectos beneficiosos del efecto del aumento de la concentración de sodio incrementarían la repulsión electrostática y así disminuirían la afinidad del fármaco por el canal, alterando así el grado de bloqueo. (65) Si el bloqueo se atenúa, el gradiente de concentración favorecería el movimiento de los iones de sodio hacia el interior de la célula cardíaca. (66-69)

#### I.5.2.2. Efectos de la alcalinización

Sin embargo, otros estudios sugieren que son las alteraciones del pH la propiedad más importante para la reversión del bloqueo del canal de  $\text{Na}^+$ .

Bou-Abboud y Nattel (70) evaluaron los efectos de la alcalosis, de la concentración de sodio o de ambos tratamientos, en los efectos de varios fármacos bloqueantes de canales de  $\text{Na}^+$  (mexiletina, flecaínida, disopiramida e imipramina) en una preparación aislada de corazón de perro. Los resultados mostraron hallazgos diferentes en función del fármaco evaluado; así el incremento de la concentración de sodio combinado con el bicarbonato, redujo significativamente los efectos depresores de la flecaínida, la imipramina y la mexiletina en la  $V_{\text{max}}$ , pero no modificó las acciones de la disopiramida. Los efectos de la alcalinización fueron más evidentes en revertir la toxicidad de la imipramina, sin embargo, en el caso de la disopiramida, la alcalinización no alteró sus efectos tóxicos, y el incremento aislado de la concentración de sodio modificó modestamente la acción del fármaco.

Parker et al. compararon los efectos del bicarbonato sódico (2 mEq/kg) frente a la administración de cloruro sódico (2 mEq/kg) en perros intoxicados por cocaína. Los autores evaluaron los efectos en la reversión del intervalo QRS (previamente incrementado por la cocaína) y observaron que la administración de bicarbonato corrigió el ensanchamiento del QRS y sin embargo el cloruro sódico no lo corrigió. (71)

Autores como Stone et al. estudiaron como alternativas al bicarbonato otras sustancias como el “*tris-hidroxi amino metano*” (THAM), un tampón orgánico que atraviesa fácilmente las membranas celulares con una mayor capacidad de amortiguación que el bicarbonato sódico. Investigaron sus efectos en perros intoxicados con amitriptilina y mostraron que el THAM revertía el ensanchamiento del intervalo QRS. (72)

Otro factor propuesto es que la alcalosis mejora la toxicidad de los fármacos bloqueantes de canales de  $\text{Na}^+$  porque favorece su unión a las proteínas y disminuye la cantidad libre del tóxico. Sin embargo el hecho de que la alcalosis es eficaz en modelos in vitro en las fibras de Purkinje en ausencia de proteínas pone en duda este mecanismo. (62) (65)

### 1.5.2.3. Efectos combinados de la alcalinización y de la sobrecarga de sodio

Si bien durante años se consideró que el bicarbonato de sodio era efectivo únicamente por su alta concentración de sodio, fueron Prudhommeaux et al (73) quienes sugirieron que la alcalosis inducida por el bicarbonato también podría tener un papel fundamental en la reversión de la intoxicación por ciertas drogas como la imipramina.

Como hemos visto algunos estudios dieron un papel principal al cambio del pH (61), mientras que otros resaltaban la sobrecarga de sodio. (69) Así mismo otros autores sugerían que ambos factores tendrían un papel de similar importancia. (74)

Así, es posible que los efectos de la sobrecarga de sodio y de la alcalinización sean sinérgicos. Sasyniuk et al (74) en un modelo in vitro evaluaron los efectos de tres terapias: administración de sodio, bicarbonato de sodio o alcalinización con otras soluciones, en la Vmax de fibras de Purkinje de corazón de perro previamente expuestas a amitriptilina. Observaron que las tres terapias mejoraron la Vmax, por lo tanto, el beneficio del bicarbonato de sodio probablemente se debió tanto a la alcalinización como al aumento de la concentración extracelular de iones de sodio.

### **1.5.3. Bicarbonato sódico y terapia con administración de sodio en el tratamiento de la intoxicación por anestésicos locales**

A pesar de que los AL son agentes con acción tóxica predominante en los canales de sodio, llama la atención el número limitado de estudios que han evaluado el tratamiento de la intoxicación por estos agentes con bicarbonato sódico y terapia con soluciones de sodio.

Wilson et al. estudió los efectos del bicarbonato sódico en perros intoxicados por cocaína. (75). Los resultados mostraron que la administración de bicarbonato sódico mejoraba de forma rápida y significativa el QRS comparado con el grupo control. El bicarbonato sódico tuvo efectos dudosos sobre las arritmias. Además, uno de los hallazgos del estudio fue que el bicarbonato disminuyó la presión arterial media al inicio de su infusión.

Beckman et al (76) también utilizó bicarbonato sódico en perros intoxicados por cocaína comprobando sus efectos de disminución del QRS previamente alargado por la cocaína. Además el bicarbonato sódico redujo las arritmias ventriculares. Sin embargo su administración no mejoraba los parámetros hemodinámicos, ni otros parámetros electrofisiológicos como el intervalo PR, QT o la longitud del ciclo sinusal.

Scalabrini et al. (77) analizaron la eficacia del suero salino hipertónico en la intoxicación por bupivacaína. En este estudio se objetivó que, pretratar a los animales con salino hipertónico antes de administrar bupivacaína intravenosa, evitaba la prolongación del QRS que sí sufrían los animales del grupo control o con los que se probaban otros antídotos.



# JUSTIFICACIÓN



# JUSTIFICACIÓN

Se estima que más de 350 millones de cirugías se realizan anualmente en el mundo, frecuencia que es esperable que aumente, ya que en los últimos 8 años se ha registrado un incremento del 38% de los procedimientos quirúrgicos globalmente realizados. (79)

Un porcentaje muy importante de estos pacientes recibirán AL como parte de su tratamiento anestésico. Esto es así por las ventajas que presenta para el paciente incluyendo entre otras: la reducción del dolor postoperatorio, facilita la movilización precoz y se acompaña de una disminución de la estancia hospitalaria. Así mismo la técnicas regionales se asocian con un aumento en la satisfacción del paciente, disminución de las complicaciones perioperatorias y por tanto con una disminución de los costes. (80) (81)

Con la introducción reciente de las técnicas de bloqueos nerviosos mediante ecografía se ha incrementado si cabe el interés por la AR. Se han producido mejoras importantes en la calidad de los bloqueos, extendiéndose su uso tanto para realizar bloqueos nerviosos únicos, como para la colocación de catéteres que permiten la administración continua de AL durante varios días en el postoperatorio. Estos logros sin duda están facilitando la rehabilitación del paciente.

Sin embargo, a pesar de la eficacia demostrada de los AL, como se ha referido previamente, el riesgo de toxicidad sistémica con estos agentes sigue siendo un problema recurrente desde su introducción en la práctica clínica. Una concentración plasmática elevada de AL produce un espectro de complicaciones neurológicas y cardíacas con efectos potencialmente devastadores. El riesgo de toxicidad se debe entre otras razones, a la proximidad de grandes vasos (carótida y yugular), al bloquear el plexo braquial en el cuello, o de la arteria y vena femoral en los bloqueos nerviosos de la extremidad inferior a nivel inguinal, y durante la anestesia epidural debido a la ingurgitación venosa del espacio epidural especialmente relevante en el embarazo. Así mismo estos accidentes graves se han descrito como consecuencia de una inyección intra-arterial, intravenosa, tras infiltración en tejido periférico, con anestesia tópica de la orofaringe durante la

realización de una ecografía transesofágica, e incluso por error cuando se administra una infusión de AL en una vena periférica en lugar de su perfusión por un catéter en el espacio epidural, en pacientes ingresados en las plantas de hospitalización. Los datos recientes estiman una incidencia de intoxicación sistémica por AL en torno al 0,03-0,27 por 1.000 técnicas de AR realizadas, aunque es posible que muchos casos no son reportados. (10) (82)

Dentro de los AL, la bupivacaína continúa siendo uno de los más ampliamente utilizados en la práctica de la AR debido a su eficacia, bajo coste y efecto prolongado. Sin embargo, cuando tras su administración se producen niveles plasmáticos elevados, independientemente de su etiología, estas concentraciones tóxicas se asocian a cuadros clínicos muy graves, caracterizados por una gran dificultad de resucitación.

La toxicidad cardiaca de la bupivacaína se debe a la suma de una depresión profunda de la contractilidad miocárdica asociada a una disminución intensa de la conducción ventricular. Esta depresión de la velocidad de conducción se debe a una disminución de la  $V_{max}$  del potencial de acción de los potenciales rápidos de forma tanto dosis-dependiente como frecuencia-dependiente, lo que puede facilitar la aparición de arritmias por reentrada. La bupivacaína produce bloqueo de los canales de sodio, calcio y potasio. Otros efectos implicados en la toxicidad por la bupivacaína son la inhibición de la bomba Na-K-ATPasa, de enzimas mitocondriales y la alteración del consumo de  $O_2$  y del metabolismo de los miocitos. (83)

La cardiotoxicidad de la bupivacaína representa un área de intensa investigación tanto en los mecanismos responsables de su toxicidad como de su tratamiento. Esto es debido a la extrema gravedad, potencialmente fatal, descrita en los casos clínicos de administración inadvertida del fármaco durante la realización de una técnica de AR.

En los últimos años, estudios de laboratorio y casos clínicos sugieren que la administración de emulsiones lipídicas en el contexto de una intoxicación por AL funcionarían como un antídoto con reducción potencial de la morbilidad de la intoxicación por bupivacaína. Uno de los mecanismos propuestos para justificar su acción beneficiosa es que estos agentes actuarían absorbiendo el AL ("lipid sink") como consecuencia de su carácter lipofílico, reduciendo así el contenido tisular del tóxico. (46)

Así mismo, en un estudio reciente realizado en un modelo porcino de intoxicación por bupivacaína, la administración de lípidos revirtió los efectos electrofisiológicos inducidos por el AL. (84)

Sin embargo otros autores cuestionan su eficacia con respecto a medidas de resucitación convencionales, mostrando una mayor supervivencia en los animales tratados con vasopresina y adrenalina frente a los que recibieron una emulsión lipídica. Los efectos adversos potenciales de la administración de lípidos son varios entre los que se incluyen: disnea, cianosis, reacción alérgica, hiperlipidemia, náuseas y vómitos, cefalea, enrojecimiento, hipertermia, sudoración y mareo. Interferencia con otros agentes utilizados en la resucitación cardiopulmonar como la amiodarona. Probablemente el efecto adverso más grave es la lesión pulmonar. (56)

Como se ha mencionado previamente, uno de los mecanismos implicados en la cardiotoxicidad de la bupivacaína se relaciona con su efecto bloqueante de los canales de sodio. Este bloqueo se caracteriza por ser de muy lenta recuperación, debido a que el fármaco se disocia lentamente de los canales de sodio. En virtud de esta característica, parecería lógico pensar que un tratamiento con un agente como el bicarbonato sódico, que condiciona un aumento del pH y de la concentración extracelular del sodio, desplazaría a la bupivacaína del receptor y de esta forma podría ser útil como antídoto en la intoxicación por este agente.

La eficacia del bicarbonato sódico ha sido mostrada en el tratamiento de agentes antiarrítmicos como la procaína, antagonistas de los canales de  $\text{Na}^+$  y otros tóxicos como los antidepresivos tricíclicos, sin embargo no hemos encontrado publicaciones sobre el uso del bicarbonato sódico en intoxicaciones por bupivacaína ni en intoxicaciones por otros AL.

Por tanto en base a los datos referidos previamente, y considerando que desde un punto de vista ético, la realización de un estudio en humanos para la valoración de la eficacia de un antídoto en un modelo de intoxicación por bupivacaína es impracticable, se justifica la presente tesis que se centra en las siguientes líneas de trabajo:

- I. Valorar la eficacia del bicarbonato sódico en el contexto de una intoxicación no letal por bupivacaína analizando sus efectos en la recuperación de los parámetros electrofisiológicos cardiacos.
- II. Valorar la eficacia del bicarbonato sódico en el contexto de una intoxicación no letal por bupivacaína analizando sus efectos en la recuperación de los parámetros hemodinámicos.
- III. Comparar la eficacia del bicarbonato sódico frente a las emulsiones lipídicas en la recuperación de los parámetros electrofisiológicos y hemodinámicos secundarios a una intoxicación no letal por bupivacaína.



# HIPÓTESIS



# HIPÓTESIS

En virtud de las consideraciones previas con relación a los efectos del bicarbonato sódico y de las emulsiones lipídicas en la intoxicación por bupivacaína proponemos la siguiente hipótesis:

- I. La administración de bicarbonato sódico se asociará con una recuperación de los parámetros electrofisiológicos previamente afectados por la administración de una dosis tóxica no letal de bupivacaína.
- II. La administración de bicarbonato sódico se asociará con una recuperación más rápida de los parámetros electrofisiológicos previamente afectados por la administración de una dosis tóxica no letal de bupivacaína que con la administración de emulsiones lipídicas.



# OBJETIVOS



# OBJETIVOS

Los objetivos de la presente tesis doctoral podríamos resumirlos en los siguientes puntos:

## **Objetivo 1:**

Investigar si los efectos cardiotoxicos electrofisiológicos de la bupivacaína son contrarrestados con la administración de bicarbonato sódico intravenoso como potencial antídoto de la intoxicación por bupivacaína.

## **Objetivo 2:**

Comparar si los efectos cardiotoxicos electrofisiológicos de la bupivacaína son contrarrestados con la administración de bicarbonato sódico de forma más precoz que con la administración de emulsiones lipídicas.

## **Objetivo 3:**

Comparar la eficacia y rapidez del bicarbonato sódico versus las emulsiones lipídicas en la recuperación de los parámetros de conducción ventricular en ritmo sinusal inducidas por una dosis no letal de bupivacaína.

## **Objetivo 4:**

Comparar la eficacia y rapidez del bicarbonato sódico versus las emulsiones lipídicas en la recuperación de los parámetros de conducción ventricular tras la estimulación ventricular con frecuencias rápidas en el contexto de una intoxicación por una dosis no letal de bupivacaína.

## **Objetivo 5:**

Comparar la eficacia del bicarbonato sódico versus las emulsiones lipídicas en la recuperación de los parámetros hemodinámicos inducidos por la administración de una dosis tóxica no letal de bupivacaína.



## 2. MATERIAL Y MÉTODOS



## 2. MATERIAL Y MÉTODOS

El estudio fue realizado en la Unidad de Medicina y Cirugía Experimental del Hospital Universitario Gregorio Marañón de Madrid, utilizando cerdos de la raza Large White tras la aprobación por el comité de ética animal: ACTA CEEA No. 1. 20 de febrero de 2013, presidente: Fernando Asensio Rubio. El estudio fue financiado por una beca de investigación del Ministerio de Economía, Industria y Competitividad de España y del Fondo Europeo de Desarrollo Regional. Referencia **PII I/00575**.

Todos los animales recibieron un trato adecuado y se observaron todos los aspectos de la legislación que, sobre animales de experimentación y otros fines científicos se ha promulgado en la Unión Europea, en el Estado Español y en la Comunidad Autónoma de Madrid.

### 2.1 LEGISLACIÓN

---

La legislación aplicada para la utilización de los animales durante los experimentos clínicos queda recogida a continuación:

- Directiva del Consejo 86/609/C.E.E del 24 de Noviembre de 1986 sobre disposiciones legales, reglamentarias y administrativas de los Estados miembros sobre protección de animales usados para experimentación. Diario Oficial de las Comunidades Europeas nº L 358, 18 de diciembre de 1986.
- Real Decreto 223/1988 de 14 de marzo sobre protección de los animales utilizados para experimentación y otros fines científicos B.O.E. nº 67, 18 de marzo de 1988.
- Consejería de Agricultura y Cooperación. Orden 4 de agosto de 1989 por la que se dan normas sobre la protección de animales utilizados para experimentación y otros fines científicos. B.O.C.M. 24 de agosto de 1989.

- Instrumento de ratificación del Convenio Europeo sobre protección de animales vertebrados utilizados con fines experimentales o científicos (Estrasburgo 18 de marzo de 1986). B.O.E. nº 256. 25 de octubre de 1990.
- Disposiciones legales, reglamentarias y administrativas de los estados miembros de la CEE respecto a la protección de los animales utilizados para la experimentación y otros fines científicos, de la Directiva del Consejo 86/609/CEE (leg. CC. EE. 4390) aprobada el 24 de noviembre de 1996.

## **2.2 MATERIAL**

---

### **2.2.1. Animales**

El estudio se realizó en cerdos de la raza Large White procedentes de la granja de la Comunidad de Madrid en el complejo Agropecuario de Aranjuez. El estudio se realizó en un grupo de 24 animales que formaron parte del protocolo experimental propiamente dicho, otro grupo de 6 animales en los que se realizó estudio exclusivo de los antídotos y grupo adicional de 4 animales en los que se administraron dosis sucesivas de bupivacaína hasta alcanzar la dosis letal.

Los animales se trasladaban desde la granja a la zona de estancia pre-quirúrgica del animalario con un tiempo suficiente de 24 a 48 horas antes del procedimiento experimental permitiéndose la ingesta de agua ad libitum, pero manteniéndoles en ayuno para sólidos desde la noche previa al estudio. Figura 15.



**Figura 15.** Animal en el área de premedicación, antes de recibir la dosis de ketamina intramuscular apropiada para facilitar su traslado al quirófano.

### **2.2.2. Instalaciones**

El área de los quirófanos de la Unidad de Medicina y Cirugía Experimental del Hospital Universitario Gregorio Marañón de Madrid está dotada con material óptimo para realizar estudios avanzados de experimentación animal.

Consta de una mesa quirúrgica, máquina de anestesia, fármacos para realizar la anestesia y la resucitación cardiopulmonar, iluminación con lámparas quirúrgicas, aspiradores y todo el material necesario para realizar intervenciones quirúrgicas y numerosos procedimientos de estudio invasivo a nivel cardiovascular.

### 2.2.3. Material fungible e inventable

El material utilizado para la realización del procedimiento fue el que se describe a continuación:

- Catéteres endovenosos Boston Scientific de calibre 7F y de 5F para la canalización de vías profundas. Medikit, Japan.
- Jeringas estériles de 2, 5, 10 y 20 ml. BD Plastipak™. Becton Dickinson S.A.
- Sistemas de infusión intravenosa por gravedad con toma de aire antibacteriana. Estéril, apirógeno y de un solo uso: Intrafix® Air de BRAUM. Intrafix® Air. B. Braun Medical S.A. Barcelona, España.
- Bombas de infusión IVAC 560. IVAC Medical Systems
- Bombas de infusión continua Alaris® 723 I. Carefusion. Hampshire, Reino Unido.
- Catéteres para canalización arterial. Boston Scientific de calibre 6F. Medkit, Japan.
- Sistemas arteriales de transductor único. Edwards Lifesciences Corporation. California, EEUU.
- Mascarilla de ventilación facial.
- Laringoscopio de pala larga recta.
- Tubos endotraqueales de PVC, números: 5-6,5. Mallinckrodt Medical, S.A. España.
- Monitor Life Scope G5. Nihon Kohhen Corporation. Europa.
- Respirador Heinen & Löwenstein Leon respiratory ventilator. Wiesbaden, Rheinland-Pfalz, Alemania.
- Vaporizador Sevorane®. AbbVie S.L.U. Madrid, España.
- Autoanalizador de gases GEM®. Premier 3000. Modelo 5700. Instrumentation Laboratory. Bedford, EEUU.

#### Fármacos anestésicos:

- Tiopental sódico. Tiobarbital Braun, B. Braun Medical S.A. Barcelona, España.
- Sevoflurano (fluorometil 2,2,2-trifluoro-1 [trifluorometil]etil éter). Sevorane solution 100%. AbbVie S.L.U. Madrid, España.

#### Material para los estudios electrofisiológicos

- Catéteres intracavitarios cuadripolares, uno de ellos deflectable. Bard®, Bard Medical Division. Covington, EEUU; Medtronic® Minneapolis, EEUU.

- Polígrafo LABSYSTEM PRO™ EP Recording System, Boston Scientific Corporation. Marlborough, EEUU.
- Amplificador para obtención de señales intracardíacas y de ECG de superficie, adaptado del equipo “Medtronic 9790” y amplificadores: PANLAB Coupler Module ISO510, Registrador y multiplexor de Biopac System MPI00A-CA.
- Estimulador cardíaco. CS3 Cardio stimulator, A.S.P. Electronic Medical. Madrid, España.
- Equipo de Rayos X portátil para visión fluoroscópica. Siemens Siremobil Compact L y Monitor Siemens; Electrocardiógrafo ECGLab 3.0. TECNOMED 2000 S.L. MADRID
- Desfibrilador Automático Beneheart D3. (Mindray), con palas y Parches multifunción

### **Material para las determinaciones analíticas**

- Aparato de cromatografía de líquidos acoplada a espectrometría de masas en tándem (LC-MS/MS).
- Sistema automatizado de extracción de presión positiva en formato de 96 pocillos, MANIFOL, para muestras biológicas.

## **2.3 MÉTODOS**

---

### **2.3.1. Diseño experimental:**

El modelo experimental se realizó en cerdos de la raza Large White sometidos a anestesia general con intubación orotraqueal y con el tórax cerrado. Los animales fueron premedicados con ketamina para conseguir la sedación adecuada para facilitar que su traslado a quirófano fuera en condiciones adecuadas y se realizara la inducción de la anestesia general y la intubación orotraqueal. Figura 16.

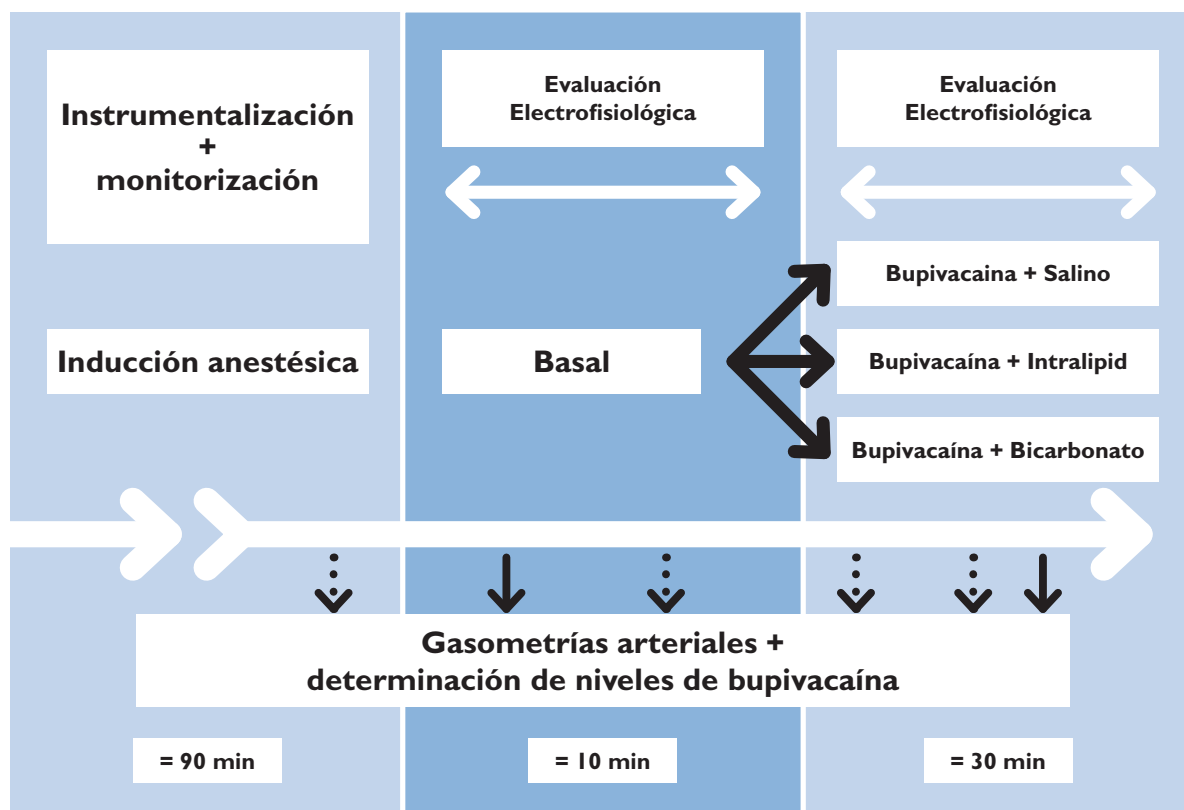


**Figura 16.** Imagen panorámica del quirófano de la Unidad de Medicina y Cirugía Experimental del Hospital Universitario Gregorio Marañón de Madrid.

Tras la instrumentalización necesaria se procedió a realizar el protocolo experimental en función del grupo experimental asignado:

### **Grupo experimental I. Evaluación del efecto de los antídotos (bicarbonato sódico e Intralipid) en la cardiotoxicidad de la bupivacaína**

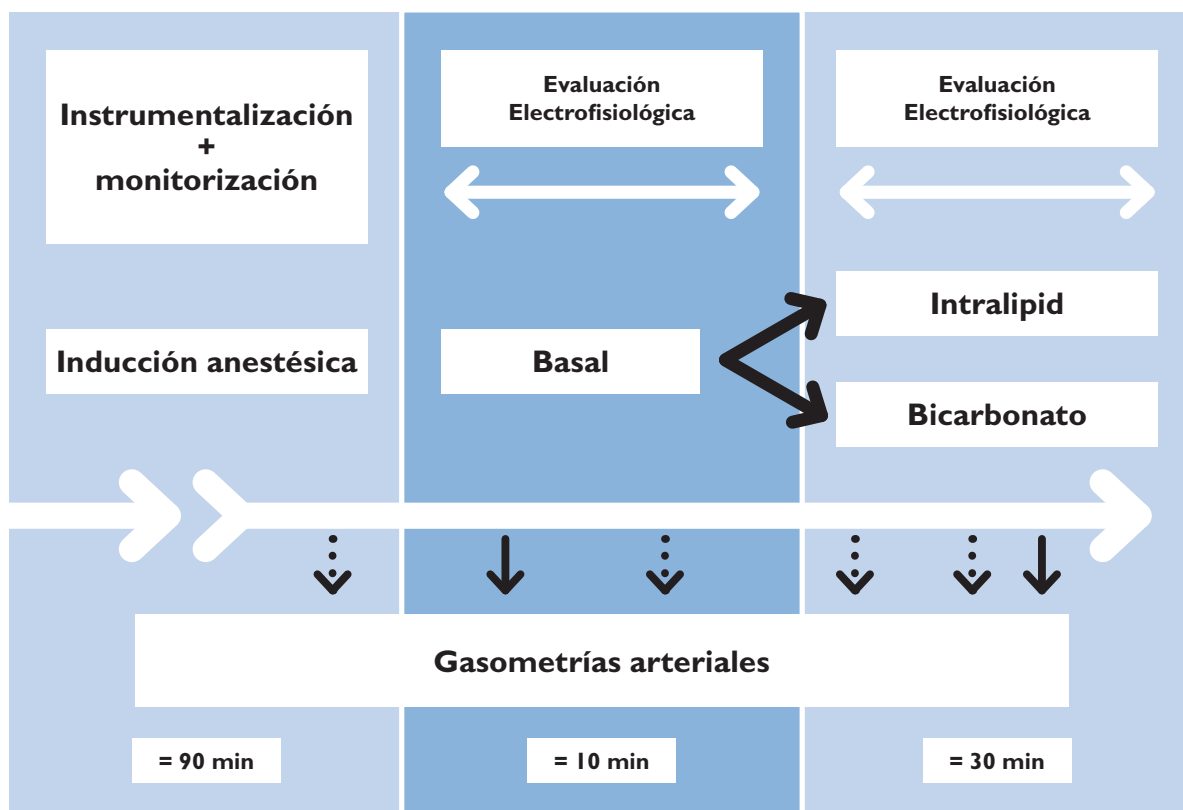
Se realizó estudio basal de parámetros electrocardiográficos y electrofisiológicos (incluyendo la evaluación del efecto frecuencia-dependiente) y a continuación se administró una dosis no letal de bupivacaína de 4mg/kg. A los tres minutos se administraron los antídotos correspondientes según el grupo asignado de forma aleatorizada: bicarbonato, Intralipid o suero salino en el grupo control. Se registraron de forma secuencial los parámetros electrocardiográficos y electrofisiológicos hasta 30 minutos desde la administración de los antídotos y 33 del bolo de bupivacaína. Durante este periodo se recogieron muestras de sangre en tiempos definidos para la determinación de la concentración plasmática de bupivacaína y de gasometrías arteriales. En la figura 17 se muestra el diseño experimental.



**Figura 17.** Diseño experimental del grupo bupivacaína y antídotos bicarbonato e Intralipid.

### **Grupo experimental 2. Evaluación de los antídotos bicarbonato e Intralipid (sin bupivacaína) en la electrofisiología cardiaca**

El objetivo de este grupo experimental era evaluar si los antídotos tenían acciones modificadoras de los parámetros electrocardiográficos y electrofisiológicos evaluados durante el protocolo de estudio. En este protocolo a su vez se realizó estudio basal de los parámetros electrocardiográficos y electrofisiológicos (incluyendo la evaluación del efecto frecuencia-dependiente). Se administró un bolo de suero salino de 15 ml y a los tres minutos se administraron los antídotos correspondientes según el grupo asignado de forma aleatorizada: bicarbonato o Intralipid. Se registraron de forma secuencial los parámetros electrocardiográficos y electrofisiológicos hasta 30 minutos de la administración de los antídotos. Durante este periodo se recogieron muestras de sangre en tiempos definidos para la determinación de gasometrías arteriales. En la figura 18 se muestra el diseño experimental.

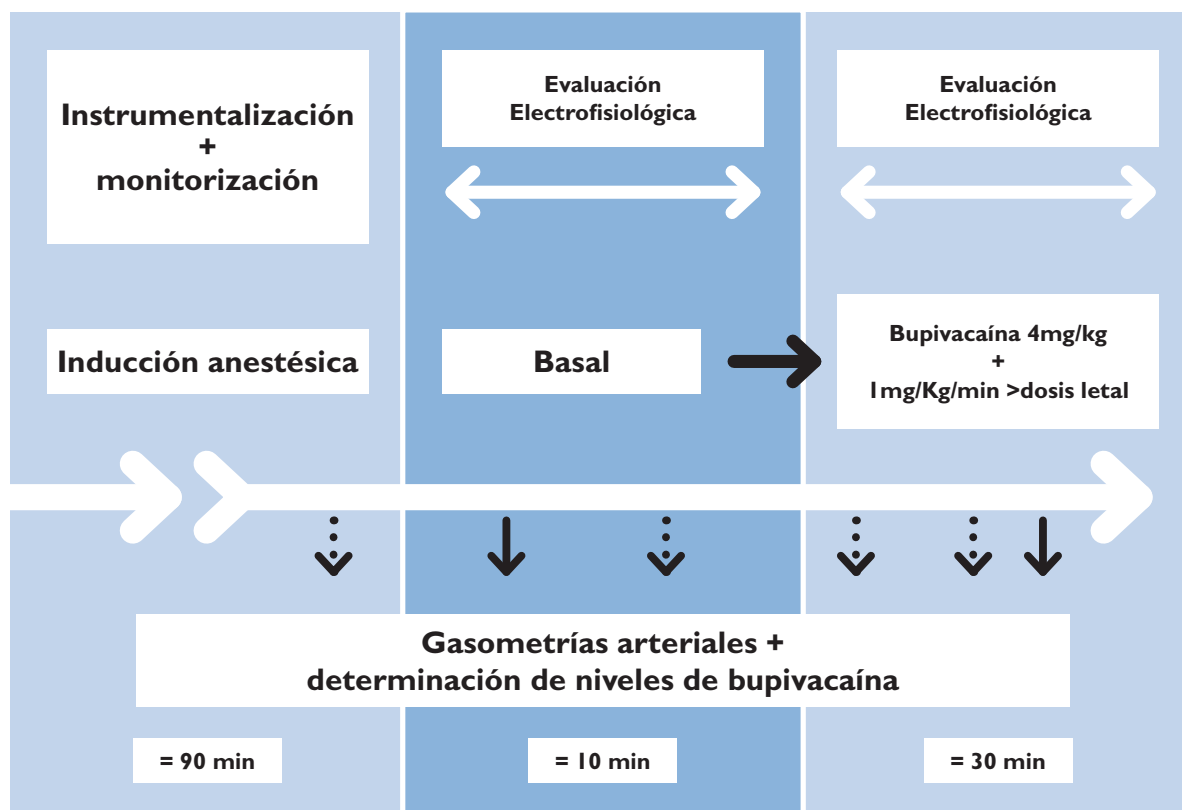


**Figura 18.** Diseño experimental del grupo 2 de evaluación de los antídotos bicarbonato e Intralipid sin bupivacaína.

### Grupo experimental 3. Evaluación de la dosis letal de bupivacaína

El objetivo de este grupo experimental era evaluar la dosis letal de bupivacaína y analizar la correlación entre los parámetros electrocardiográficos específicamente el intervalo QRS y las alteraciones hemodinámicas de dosis sucesivas de bupivacaína que se iniciaron en 4 mg/kg y se continuó administrando 1 mg/kg, cada minuto hasta el colapso cardiovascular del animal.

En la figura 19 se muestra el diseño experimental.



**Figura 19.** Diseño experimental del grupo 3 de evaluación de la dosis letal de bupivacaína.

## 2.4 PROTOCOLO DE ESTUDIO

### 2.4.1. Premedicación

Todos los animales fueron premedicados por vía intramuscular con Ketamina, en dosis de 20 mg/kg unos minutos antes del comienzo del estudio. Cuando el animal presentaba signos de adecuada sedación como permanecer sin agitarse en la jaula, no ser capaz de levantarse y no pretender la huida ante la presencia del personal del animalario, se procedía a su traslado al quirófano. Figura 20.



**Figura 20.** Imagen de la técnica de premedicación del animal antes de su traslado al quirófano.

#### **2.4.2. Inducción y mantenimiento anestésico**

Cuando el animal estaba en quirófano y colocado sobre la mesa quirúrgica, se canalizaba un acceso venoso con un catéter de 20G en el dorso del pabellón auricular del animal para proceder a continuación a la inducción anestésica. Para la inducción anestésica se utilizó tiopental sódico (Tiobarbital Braun, B. Braun Medical S.A. Barcelona, España) siendo la dosis inicial de 5 mg/kg, pero la misma se modificaba en función de la respuesta clínica del animal, incrementándose si no presentaba un adecuado nivel de profundidad anestésica hasta 10 mg/kg. A continuación, se realizaba la ventilación del animal con mascarilla facial seguido de la intubación endotraqueal, sin utilizar relajante muscular alguno, para evitar la administración de otros fármacos con acciones electrofisiológicas que pudieran influir en los resultados del estudio. La ventilación mecánica se realizó con la máquina de anestesia: Heinen & Löwenstein Leon respiratory ventilator. (Wiesbaden, Rheinland-Pfalz, Alemania). Adaptando el volumen minuto y la frecuencia respiratoria para mantener normocapnia, mediante la realización de controles gasométricos a lo largo del procedimiento. Durante el estudio se administró oxígeno al 100%. El mantenimiento anestésico se llevó a cabo con sevoflurano al 2,6% (Sevorane solution 100%. AbbVie S.L.U. Madrid, España), que representa la concentración alveolar mínima (CAM) descrita para el cerdo. (85) Esta concentración se modificaba en caso de que el animal presentara algún signo clínico de superficialización

anestésica. La temperatura del animal se mantuvo próxima 38°C con la utilización de una manta de calor. (Warm Touch, Patient Warming System. Mallinckrodt Medica).

A lo largo del estudio los animales recibieron como fluidoterapia de mantenimiento suero salino al 0,9% ajustando la infusión a una velocidad entre 2- 5 ml/kg/h.

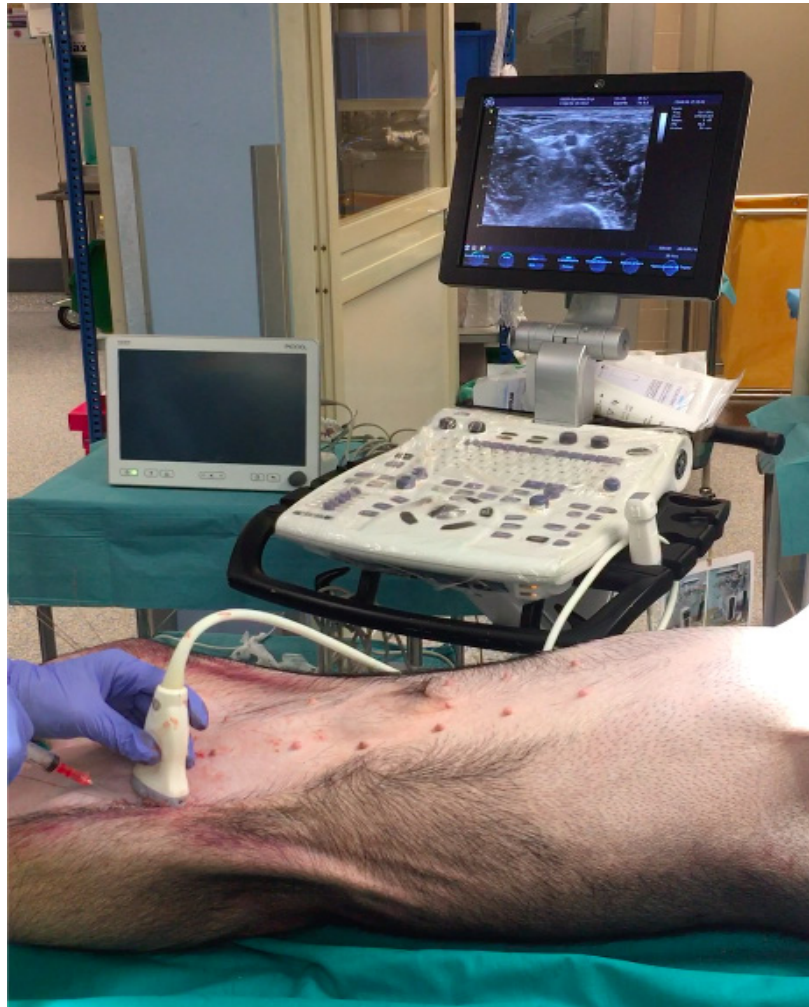
### 2.4.3. Monitorización

La monitorización de los animales consintió en el registro continuo de la saturación periférica de oxígeno, el CO<sub>2</sub> espirado, y del electrocardiograma de superficie de 12 derivaciones. Figura 21.



**Figura 21.** Imagen mostrando la monitorización de 12 derivaciones en uno de los especímenes del estudio.

Se realizó canalización eco-guiada (Vivid S5- GE Healthcare, Madrid, España) de la vena y arteria femoral, para la monitorización invasiva y las determinaciones analíticas durante el procedimiento. Se realizó registro continuo de los valores de la presión arterial de forma invasiva, y se obtuvieron muestras para conocer el estado de los gases sanguíneos e iones de los animales durante las diferentes fases del estudio. Figura 22.

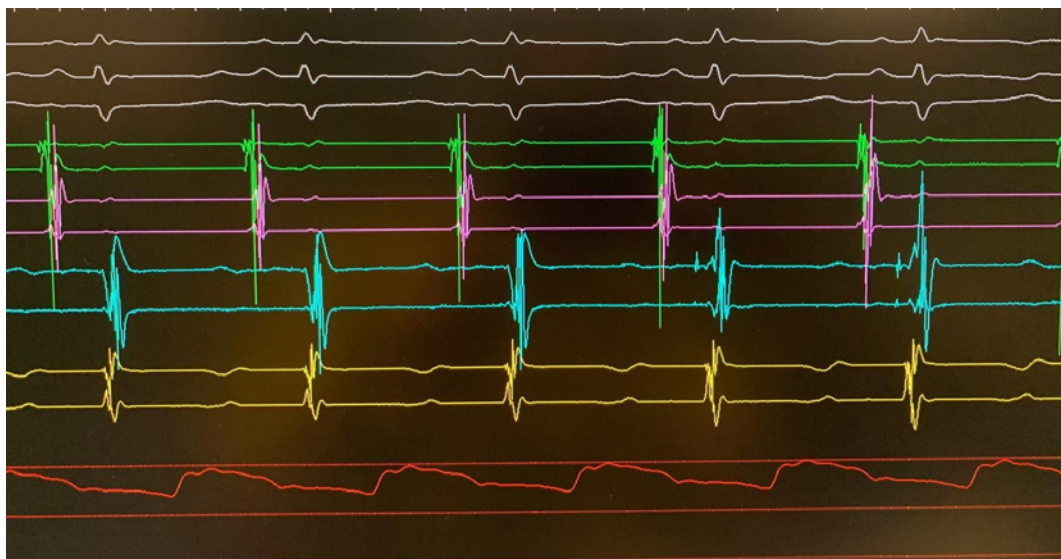


**Figura 22.** Ejemplo de canalización arterial, en este caso de la arteria femoral izquierda.

Se introdujeron catéteres cuadripolares para los registros intracavitarios y para la estimulación cardíaca (Medtronic®, Minneapolis, MN, USA). Estos se avanzaron por una o ambas venas femorales bajo control fluoroscópico para ubicarlos en diferentes localizaciones intracavitarias: aurícula derecha, unión aurículo-ventricular derecha (en la región donde se registra la actividad del haz de His) y en el ventrículo derecho. Las mediciones en el haz de His se obtuvieron con el catéter posicionado lo más cerca posible de la señal auricular con el objetivo de evitar el registro de la rama derecha. Se realizaron los registros electrocardiográficos continuos de 12 derivaciones que eran grabados de forma continua y almacenados en un polígrafo (LABSYSTEM PRO™ EP Recording System, Boston Scientific Corporation, Massachusetts, US). La estimulación se hizo con un estimulador programable (CS3 Cardio stimulator; A.S.P Electronic Medical, Madrid, Spain).

Se grabaron los registros del electrocardiograma de superficie y todos los parámetros electrofisiológicos obtenidos a través de los catéteres intracavitarios en un ordenador con un sistema

de amplificación y almacenamiento que también registraba y grababa los parámetros de presión arterial invasiva. (LABSYSTEM PRO EP Recording System, Boston Scientific Corporation, MA, USA). Figura 23.



**Figura 23.** Ejemplo de un registro en el polígrafo en uno de los experimentos realizados. Se muestran tres derivaciones del ECG de superficie, los registros de los catéteres posicionados en la aurícula en color verde y rosa, el registro del catéter en la región del haz de His en color azul, del ventrículo derecho en color amarillo y en la parte inferior de la imagen el registro de la presión arterial invasiva de la arteria femoral.

#### 2.4.4. Evaluación de los parámetros biológicos

En todos los animales se realizaron determinaciones de forma secuencial gasometrías arteriales desde la situación basal y durante todo el experimento, con el objetivo de ajustar los parámetros de ventilación para conseguir valores gasométricos dentro de la normalidad. Para facilitar el análisis y comparaciones posterior se consideraron las gasometrías obtenidas basalmente y a los minutos 15 y 30 de la administración de bupivacaína. En el grupo de evaluación de los antídotos se consideraron igualmente los mismos tiempos para la evaluación estadística.

##### 2.4.4.1. GRUPO EXPERIMENTAL I. Evaluación del efecto de los antídotos (bicarbonato sódico e Intralipid) en la cardiotoxicidad de la bupivacaína

Los cerdos fueron asignados aleatoriamente en tres grupos: grupo control (C) que recibió solución salina, grupo emulsión lipídica intravenosa (ELI) que recibió Intralipid o grupo bicarbonato (Bi) que recibió bicarbonato de sodio.

Al finalizar la instrumentalización y tras un periodo de estabilización se realizaba la determinación del umbral ventricular seguido de un registro basal de todos los parámetros electrofisiológicos y se procedía a la administración de una dosis de bupivacaína de  $4 \text{ mg.kg}^{-1}$ , (Clorhidrato de bupivacaína, Inibsacain, Inibsa), en 30 segundos. El objetivo de nuestro modelo pretendía inducir una toxicidad cardiológica relevante con alteraciones electrofisiológicas intensas, pero sin producir asistolia con el deterioro consiguiente del animal, evitando así factores de confusión añadidos. (88)

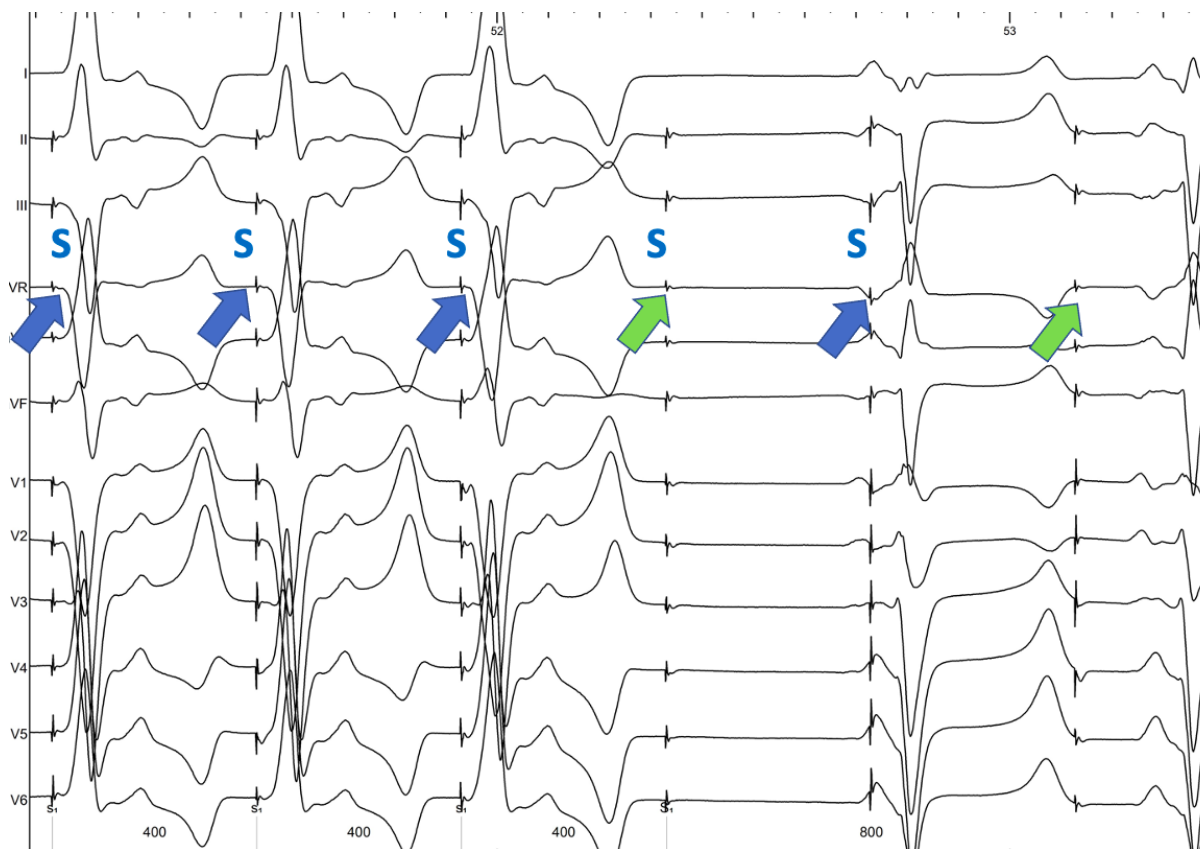
Tres minutos después de la administración de bupivacaína, los animales recibieron el antídoto o solución salina correspondiente. El grupo ELI, recibió IL (Suministrado por el servicio de Farmacia del hospital) con una dosis de carga de  $1,5 \text{ ml.kg}^{-1}$  infundido en 1 minuto seguido de una perfusión de  $0,25 \text{ ml.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ . La infusión de IL utilizada fue la que se recomienda en las guías publicadas por diferentes asociaciones de anestesia en el tratamiento de la intoxicación por anestésicos locales. En el grupo control se sustituyó la administración de IL por salino. El grupo Bi recibió  $2 \text{ mEq.kg}^{-1}$  en 1-2 minutos seguido de una infusión de  $1 \text{ mEq.kg.hora}^{-1}$ .

### Tiempos y medidas

Los parámetros electrocardiográficos y electrofisiológicos se midieron al inicio, 3 minutos después de la administración de la bupivacaína (antes del antídoto) y al 1, 5, 10, 15 y 30 minutos después de la administración del antídoto.

- **Umbral Ventricular:**

Se refiere a la energía mínima requerida que se sigue de una excitación propagable del miocardio en contacto con el electrodo de estimulación. Para evaluar el umbral, tras seleccionar la duración del impulso (generalmente 2 ms), se elige una frecuencia de estimulación ligeramente superior a la frecuencia sinusal que facilite la captura del tejido ventricular. Se estimula el ventrículo con impulsos disminuyendo la intensidad de forma progresiva. Se inicia con una intensidad de estímulo alta (5-10 miliamperios, mA) comprobando que hay una captura constante, y se va disminuyendo en intervalos de 0,5 mA cada 5 o 6 estímulos. El umbral de estimulación ventricular se define como la intensidad más baja en la que no se objetiva un fallo de captura en el ventrículo. En la figura 24 se muestra un ejemplo de cómo se realizó.



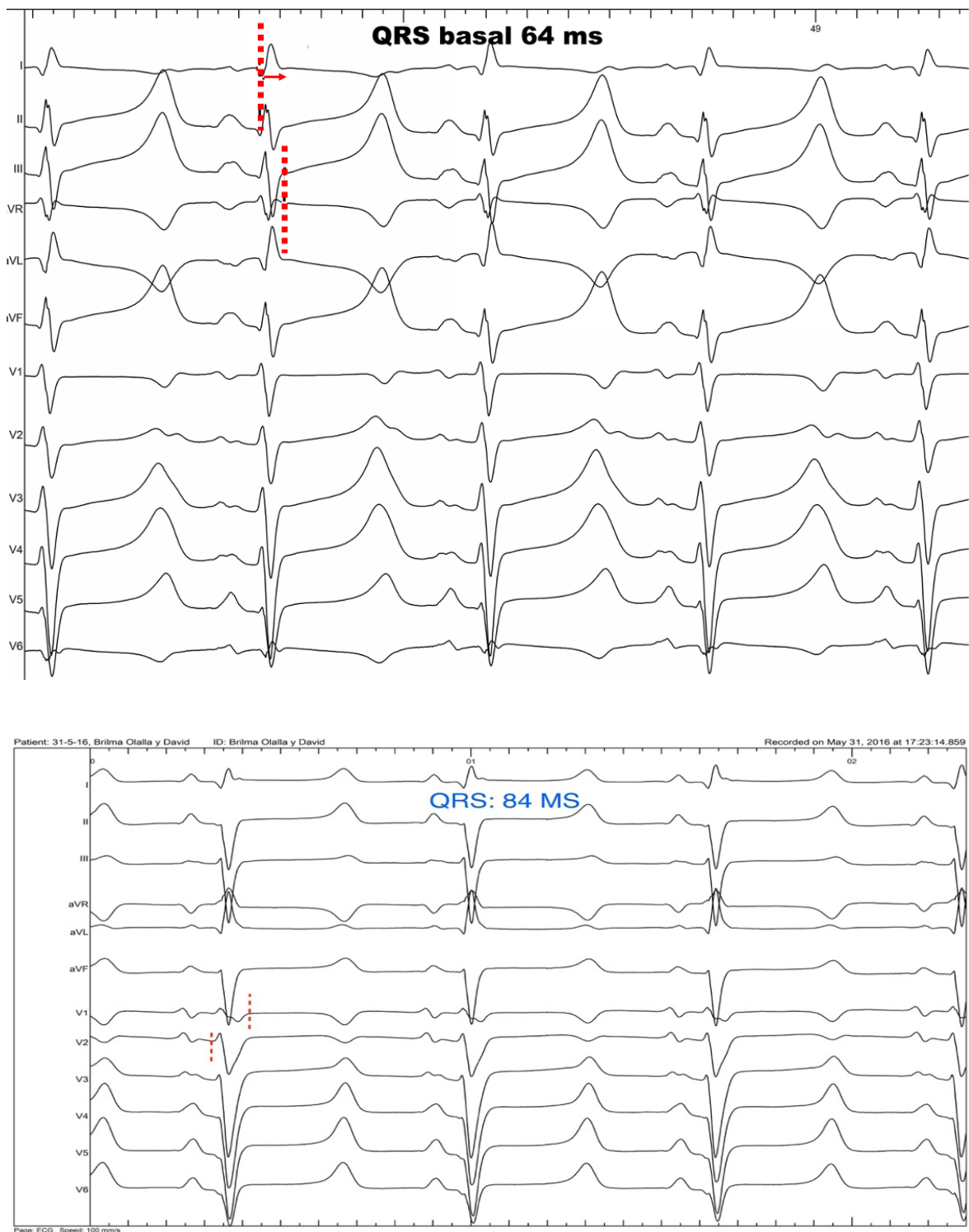
**Figura 24.** Ejemplo de determinación del umbral ventricular. Se observa una secuencia de estimulación ventricular (S) con un ciclo básico de 400 ms, (flechas azules). Tras la disminución de la intensidad del estímulo se observa que ya no hay captura ventricular. En la figura, el cuarto y sexto estímulo no provoca una captura ventricular (flecha verde).

- **Ciclo sinusal (CS):**

Tiempo en ms entre dos latidos contiguos sinusales

- **Intervalo QRS:**

Se siguieron los criterios estándares sugeridos por la American Heart Association (AHA), y se consideraron los intervalos globales medidos en 12 derivaciones. La duración del QRS se midió en la derivación donde este se iniciaba mas precozmente, hasta la derivación donde el intervalo QRS finalizaba de forma más tardía. (86) En la figura 25 se muestra un ejemplo de cómo se realizó.



**Figura 25.** Ejemplo de la medición del intervalo QRS siguiendo los criterios de la AHA realizado en situación basal. Se muestra el ECG de 12 derivaciones. La medición del QRS se realizó donde se iniciaba el QRS más precozmente (en este registro en la derivación I) hasta la derivación donde el intervalo QRS finalizaba de forma más tardía (en este registro en la derivación II). En este trazado la duración del intervalo QRS fue de 64 ms (flecha roja).

- **Intervalo PR:**

Medido desde el inicio de la onda P hasta la onda Q del intervalo QRS

- **Intervalo QT:**

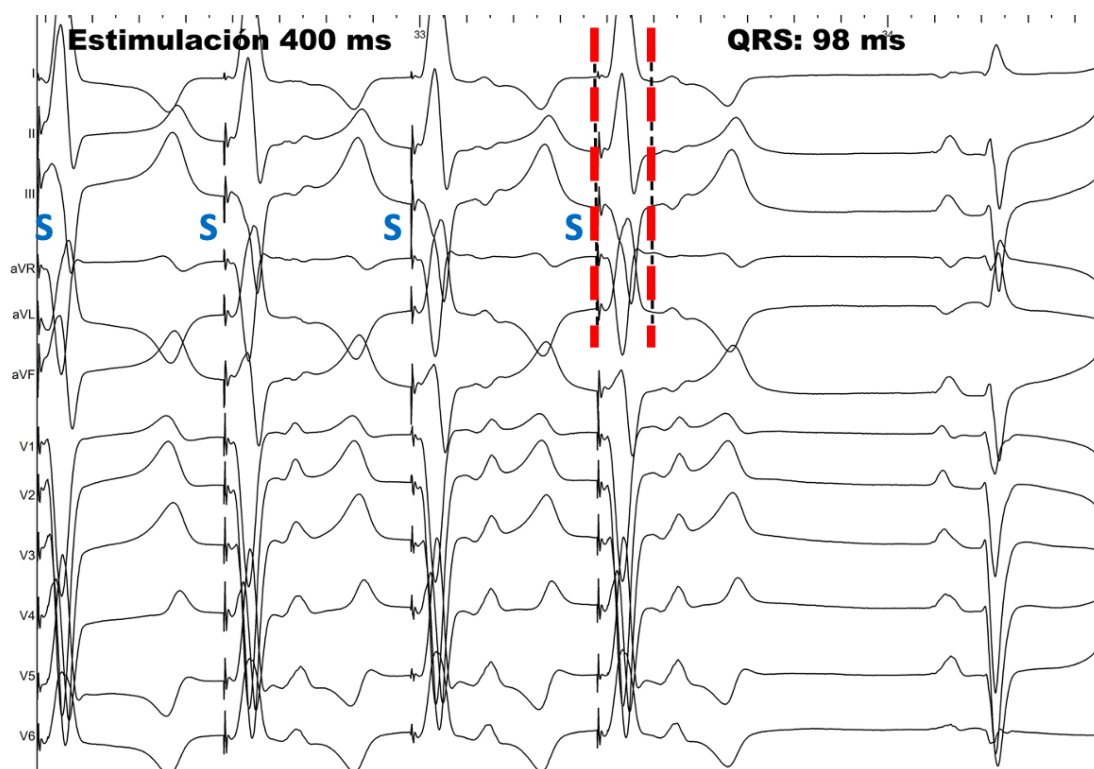
Medido desde el inicio del complejo QRS hasta el final de la onda T.

- **Intervalo QT corregido para la frecuencia cardiaca:**

( $QT_c = QT / \sqrt{RR}$ ), Fórmula de Bazett

- **Efecto frecuencia dependiente**

Se realizó un protocolo de estimulación ventricular aplicando trenes de 10 latidos con dos ciclos de estimulación a 500 ms o 120 lpm ( $QRS_{500}$ ) y a 400 ms o 150 lpm ( $QRS_{400}$ ) para evaluar el efecto frecuencia-dependiente antes y después de la administración de la bupivacaína, analizando la duración del intervalo QRS tras dichos estímulos. En la se muestra un ejemplo de cómo se realizó.



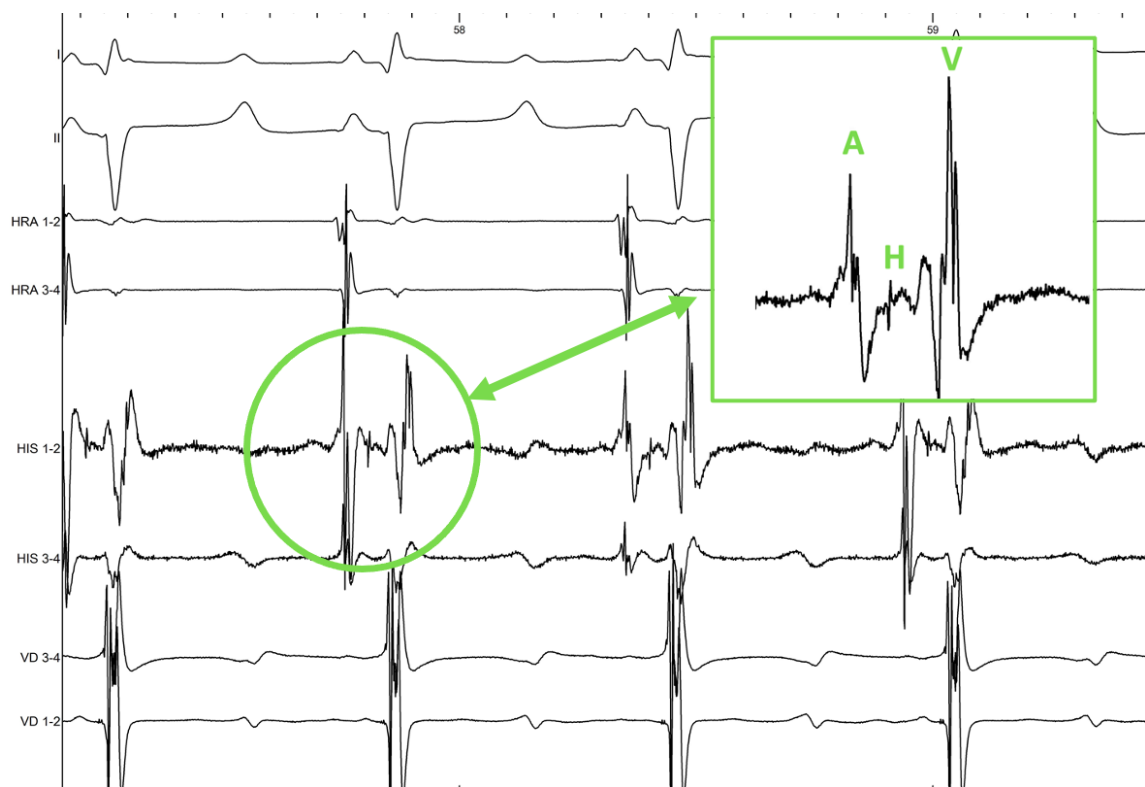
**Figura 26.** Ejemplo de evaluación y medida del intervalo QRS estimulado a 400 ms (150 lpm) en situación basal. La duración comprende el intervalo desde donde se aplica el extraestímulo (S) hasta la derivación donde el intervalo QRS finaliza de forma más tardía, señalado con las líneas discontinuas rojas (en la derivación II). En este trazado la duración del intervalo QRS a 400 ms basal fue de 98 ms.

- **Intervalo AH:**

Es el tiempo de conducción nodal. Se midió en los trazados sin estimulación. Se midió en el registro del haz de His, desde el inicio de la deflexión del electrograma auricular hasta el comienzo de la deflexión hisiana. Representa el tiempo que requiere el impulso desde la región inferior de la aurícula derecha, a nivel del tabique interventricular, hasta alcanzar el haz de His.

- **Intervalo HV:**

Representa el tiempo de conducción desde el tronco del haz de His hasta el miocardio ventricular. Se midió desde el comienzo de la deflexión hisiana hasta el comienzo del ventriculograma, en el electrograma del His o en el QRS de superficie si este fuera más precoz. Figura 27.



**Figura 27.** Ejemplo de medición de los intervalos AH y HV. A: electrograma auricular. H: electrograma del fascículo de HIS. V: electrograma ventricular.

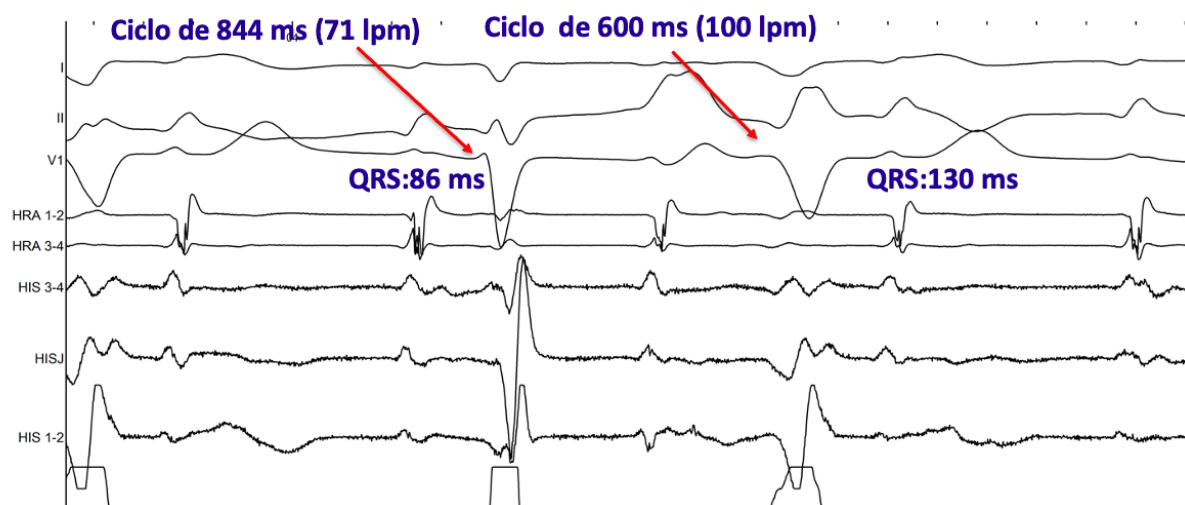
La estimulación se realizó con una intensidad de 30 mA, para compensar la pérdida de excitabilidad ventricular que ocurría tras la administración de la bupivacaína.

#### 2.4.4.2. GRUPO EXPERIMENTAL 2. Evaluación de los antídotos bicarbonato e Intralipid (sin bupivacaína) en la electrofisiología cardiaca

Los animales fueron preparados de forma idéntica a los animales incluidos en el grupo experimental I en cuanto a la premedicación, inducción, mantenimiento anestésico y monitorización. Tras un periodo de estabilización los cerdos fueron asignados aleatoriamente en dos grupos: grupo ELI, que recibió Intralipid o grupo Bi, que recibió bicarbonato de sodio. El objetivo fue para explorar el posible impacto de estos agentes en los parámetros electrofisiológicos y hemodinámicos. Se realizó una evaluación de parámetros electrocardiográficos y electrofisiológicos de forma idéntica al grupo experimental I.

#### 2.4.4.3. GRUPO EXPERIMENTAL 3. Evaluación de la dosis letal de bupivacaína

Los animales fueron preparados de forma idéntica a los animales incluidos en los grupos previos. Los animales recibieron dosis crecientes de bupivacaína hasta alcanzar la dosis letal, se iniciaba con una dosis de 4 mg/kg y se añadía 1 mg/kg cada minuto hasta alcanzar el colapso cardiovascular. El objetivo fue evaluar la correlación entre los cambios en los parámetros electrofisiológicos y hemodinámicos inducidos por la bupivacaína. En este grupo se realizó estimulación ventricular a una frecuencia cardiaca estimulada con un ciclo sinusal de 750 ms equivalente a 80 lpm. El objetivo de fijar la frecuencia cardiaca pretendía obviar la variabilidad en la conducción ventricular y la duración del intervalo QRS dependiente de la frecuencia sinusal espontánea del animal. Figura 28.



**Figura 28:** Ejemplo del efecto de la frecuencia cardíaca en la conducción ventricular en ritmo sinusal en un animal intoxicado por bupivacaína. Cuando la frecuencia cardíaca es de 71 lpm, el intervalo QRS tiene una duración de 86 ms. Con un aumento de la frecuencia cardíaca hasta 100 lpm el intervalo QRS ha aumentado un 51% hasta 130 ms.

## 2.5 DETERMINACIÓN DE LOS NIVELES PLASMÁTICOS DE BUPIVACAÍNA

La determinación de niveles de bupivacaína se realizó en los grupos experimentales 1 y 3. Las muestras obtenidas se depositaron en tubos con suspensión de agente anticoagulante. Se realizó la centrifugación en los cestillos de centrífuga disponibles durante un periodo de 10 min activándolo a 2.500 revoluciones por minuto. A continuación, se pipeteaba el plasma (recogiendo el sobrenadante de la parte superior de la muestra ya centrifugada) y se depositaba en tubos apropiados de microcentrífuga tipo Eppendorf de 2 ml, que posteriormente se congelaban para proceder a su análisis posterior en el Instituto Nacional de Toxicología.

La concentración de bupivacaína en plasma se realizó mediante la técnica de cromatografía de líquidos acoplada a espectrometría de masas en tándem (LC-MS/MS). Para ello, se extraían 2 ml de las muestras de sangre y se centrifugaban a 4000 rpm durante 10 min. Todas las muestras fueron congeladas a -20 grados centígrados (°C) hasta la realización de los correspondientes análisis. Para su realización se añadió a 50 microlitros ( $\mu\text{l}$ ) de plasma 100  $\mu\text{l}$  de patrón interno (2.5  $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$  de mepivacaína en metanol) y 1.850  $\mu\text{l}$  de tampón borato previo a la extracción en fase sólida de las muestras. La extracción se realizó mediante columnas Strata-X (3ml.60mg $^{-1}$ ) previo a su acondicionamiento con 2 ml de metanol que fue equilibrado con 2 ml de agua. La mezcla de la muestra y el tampón se añadió a la columna de extracción dejando pasar el contenido sin aplicación de vacío. A continuación, la columna fue lavada con 2 ml de agua y 3 ml de una solución

al 0,5% de amonio en metanol-agua (50:50, v/v). Seguidamente, se aplicó vacío (60 kilopascales máximo) a la columna para su secado durante 15 min. Las sustancias objeto de estudio retenidas en la columna fueron eluidas mediante 2 ml de diclorometano/2-propanol (75:25, v/v) en un tubo de 5 ml de fondo redondo. Dicho eluato fue evaporado tras someterlo a una corriente de nitrógeno a 40°C en una estación de evaporación TurboVap LV (Zymark). Los extractos secos fueron reconstituidos en 400 µl de fase móvil y 1 µl fue inyectado en el sistema cromatográfico.

El sistema de LC-MS/MS está formado por un LC Agilent 1200 acoplado a un espectrómetro de masas 4000 QTRAP (AB Sciex), siendo el conjunto empleado para el análisis cuantitativo de las muestras. Se realizó separación cromatográfica mediante una columna en fase reversa ACE C18-PFP (50 x 2,1 mm (d.i.); 3 µm) que se mantiene termostata a una temperatura de 30 °C. El flujo que se empleó fue de 0,4 ml.min<sup>-1</sup>. La fase móvil se obtuvo mediante el gradiente obtenido con de una mezcla de 0,1% de ácido fórmico en acetonitrilo en 0,1% de ácido fórmico en agua. La separación cromatográfica de la bupivacaína y del patrón interno de la misma se realizó en un tiempo de 1,5 min. La detección se realizó en el citado sistema MS/MS que fue equipado con una fuente de electrospray ortogonal. Se realizó la ionización de los analitos mediante ionización en modo positivo. La espectrometría de masas de trabajo se manejó en modo tipo "multiple reaction monitoring" MRM que monitorizó dos transiciones para la bupivacaína que fueron: (289,3>149,2 y 289,3>84,2) y para su patrón interno fueron (247>98 y 247>70,1).

## **2.6 EUTANASIA DE LOS ANIMALES**

---

Al final del experimento se realizaba la eutanasia a los animales con la administración de 200 mg de propofol y a continuación 100 milimoles de cloruro potásico. Tras la administración de estas sustancias se producía la parada cardiaca en segundos del animal, que se registraba en el monitor y se procedía a la desconexión de la ventilación mecánica y a su retirada del quirófano.

## **2.7 ANÁLISIS ESTADÍSTICO Y DETERMINACIÓN DEL TAMAÑO MUESTRAL**

---

El análisis estadístico de todas las variables analizadas se realizó utilizando el paquete estadístico SPSS, en su versión 20.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, EE. UU.). Para evaluar la normalidad de la distribución de los datos se utilizó la prueba de Shapiro-Wilks. Las variables distribuidas normalmente se muestran como media y desviación estándar. las variables que no presentaban distribución normal se muestran como medianas y rango intercuartílico (25 y 75).

- **Grupo experimental 1**

Los parámetros hemodinámicos y las variables biológicas se compararon entre los tres grupos mediante la prueba de Kruskal-Wallis. Los parámetros electrofisiológicos y hemodinámicos fueron comparados desde sus valores basales a los obtenidos tras la administración de bupivacaína mediante la prueba de Wilcoxon para datos pareados.

Los niveles plasmáticos de bupivacaína los parámetros hemodinámicos y electrofisiológicos desde el momento de la administración de bupivacaína hasta el final del estudio (30 minutos después de la administración de los antídotos) se representaron mediante la determinación del área bajo la curva (AUC) método trapezoidal. Los valores de AUC y la concentración máxima (Cmax) fueron comparados entre los tres grupos mediante la prueba de Kruskal-Wallis. Cuando la comparación del AUC entre los grupos fue estadísticamente significativa ( $P \leq 0,05$ ) se realizaron comparaciones entre los dos antídotos (bicarbonato y ELI) y entre cada antídoto con el grupo control utilizando la prueba paramétrica de la U de Mann-Whitney. Para evaluar la evolución temporal de la reversión de las alteraciones electrofisiológicas inducidas por la bupivacaína, y el efecto de los antídotos se realizó un análisis del AUC durante los primeros 10 minutos tras la administración de los antídotos utilizando la prueba de Mann-Whitney. Se consideró como significativo un valor de la  $P \leq 0,05$  con valores de P de dos colas. Se realizó corrección de Holm-Bonferroni para comparaciones múltiples.

- **Grupo experimental 2**

Se realizó análisis comparativo entre las variables numéricas de ambos antídotos (bicarbonato e Intralipid) con la prueba paramétrica de la U de Mann-Whitney. Los parámetros electrofisiológicos y hemodinámicos fueron comparados desde sus valores basales a los obtenidos tras la administración de los antídotos mediante la prueba de Wilcoxon para datos pareados.

Se consideró como significativo un valor de la  $P \leq 0,05$  con valores de P de dos colas.

- **Grupo experimental 3**

Se utilizó el coeficiente de correlación de Pearson para evaluar la correlación entre la duración del intervalo QRS y la presión arterial media.

Se consideró como significativo un valor de la  $P \leq 0,05$  con valores de P de dos colas.

- **Tamaño de la muestra**

Para la determinación del tamaño muestral se consideró que en estudios previos el intervalo QRS fue el parámetro más vulnerable que se alteró tras la administración de bupivacaína con un incremento desde 60 a 160 ms. (84) (87)

Los objetivos del estudio incluían analizar la recuperación de los parámetros electrocardiográficos tras la administración de cada antídoto y como efecto relevante evaluar la velocidad con la que se recuperaban los parámetros electrocardiográficos tras la administración de cada antídoto.

Se asumió que una diferencia del 30% en la recuperación del intervalo QRS en el primer minuto después de la administración de los antídotos sería clínicamente relevante. Aceptando un riesgo alfa de 0,05 y un riesgo beta de 0,2 en un contraste bilateral, eran necesarios 13 animales por grupo. Tras realizar un análisis intermedio tras la inclusión de 8 animales por grupo se observaron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo bicarbonato y los otros dos grupos, y de acuerdo con el comité de ética animal se decidió finalizar el estudio.



# 3. RESULTADOS



## 3. RESULTADOS

Para la presente investigación se incluyeron un total de 34 animales:

- 24 animales en el grupo experimental 1, de estudio de la acción correctora de los antídotos sobre las acciones cardiotoxicas de la bupivacaína.
- 6 animales en el grupo experimental 2, para evaluar exclusivamente los efectos de los antídotos, sin la administración de la bupivacaína.
- 4 animales en el grupo experimental 3 para evaluar la dosis letal de la bupivacaína y la correlación entre los cambios electrocardiográficos (complejo QRS) y la repercusión hemodinámica.

### **3.1 RESULTADOS DE GRUPO EXPERIMENTAL I. EVALUACIÓN DEL EFECTO DE LOS ANTÍDOTOS (BICARBONATO SÓDICO E INTRALIPID) EN LA CARDIOTOXICIDAD DE LA BUPIVACAÍNA**

---

En este grupo experimental, se excluyó un animal perteneciente a la serie de Intralipid debido a que la dosis de bupivacaína administrada fue inferior a 4 mg/kg, así finalmente fueron estudiados 23 animales.

#### **3.1.1. Resultados generales**

No hubo diferencias significativas entre los grupos en los datos basales generales del estudio, como el peso de los animales, tiempo hasta la instrumentalización completa o los parámetros biológicos, excepto las cifras de potasio que fueron ligeramente superiores en el grupo bicarbonato ( $P = 0,02$ ) (Tabla 9).

Tabla 9. Parámetros biológicos, gasometrías arteriales, e iones en las diferentes fases del estudio en el grupo experimental

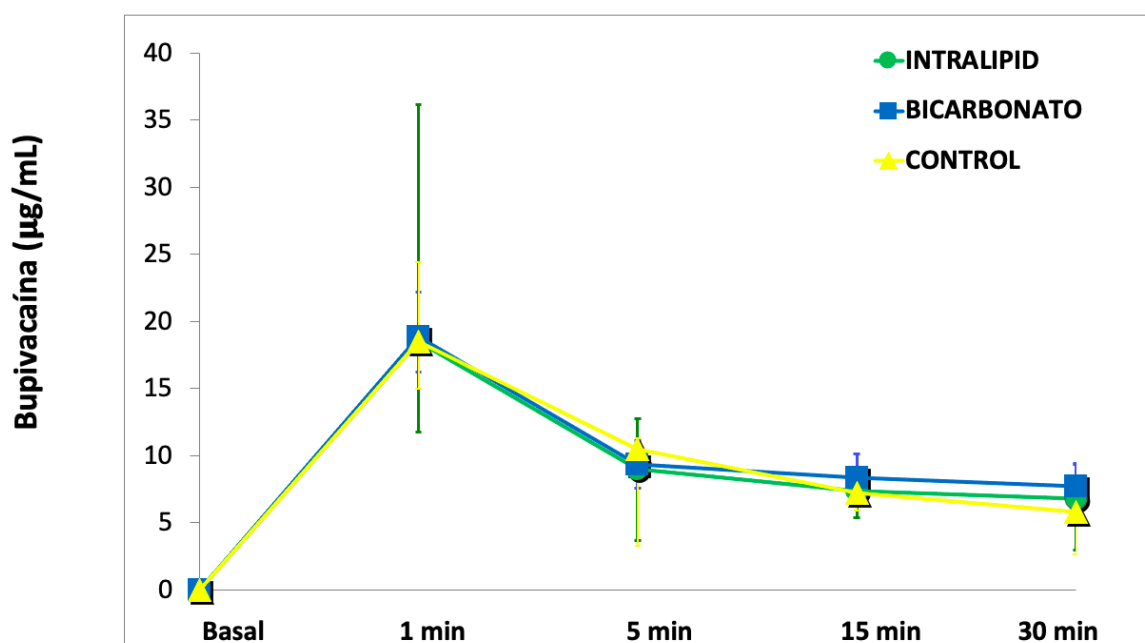
Parámetros	Intralipid (n=7)	Bicarbonato sódico (n=8)	Control (n=8)	P
Peso (kg)	37 ± 7	37 ± 7	41 ± 10	0,47
Tiempo instrumentalización (min)	141 ± 25	144 ± 21	143 ± 26	0,96
Ph basal	7,54 (7,48 – 7,60)	7,55 (7,49 – 7,59)	7,51 (1,49 – 7,55)	0,48
Ph 15 min A	7,54 (7,51 – 7,59)	7,62 (7,54 – 7,68)	7,52 (-7,50 7,59)	0,045
Ph 30 min A	7,47 (7,45 – 7,55)	7,67 (7,63 – 7,73)	7,53 (7,49 – 7,54)	0,001
PaO <sub>2</sub> basal (mmHg)	360 (268 - 541)	335 (258 – 505)	432 (297 – 514)	0,89
PaO <sub>2</sub> 15 min A (mmHg)	403 (283 – 504)	385 (263 – 434)	397 (291 – 414)	0,93
PaO <sub>2</sub> 30 min A (mmHg)	369 (216 – 536)	372 (260 – 502)	360 (227 – 485)	0,82
PaCO <sub>2</sub> basal (mmHg)	39 (35 – 40)	40 (38 – 45)	44 (40 – 48)	0,14
PaCO <sub>2</sub> 15 min A (mmHg)	35 (33 – 41)	39 (34 – 42)	39 (31 – 43)	0,74
PaCO <sub>2</sub> 30 min A (mmHg)	36 (34 – 41)	42 (35 – 46)	37 (34 – 39)	0,23
HCO <sub>3</sub> basal (mEq)	32 (30 - 34)	35 (33 - 36)	35 (31 - 39)	0,34
HCO <sub>3</sub> 15 min A (mEq)	29 (29 - 34)	40 (31 - 46)	32 (28 - 33)	0,053
HCO <sub>3</sub> 30 min A (mEq)	29 (288 - 31)	48 (46 - 53)	30 (28 - 33)	0,001
BE basal (mEq)	8 (6 - 13)	13 (11 - 14)	12 (9 - 15)	0,34
BE 15 min A (mEq)	7 (6 - 12)	20 (9 - 26)	9 (7 - 10)	0,035
BE 30 min A (mEq)	6 (5 - 8)	28 (27 - 30)	7 (6 - 11)	0,001
SaO <sub>2</sub> basal (%)	100 (100 – 100)	100 (100 – 100)	100 (100 – 100)	1
SaO <sub>2</sub> 15 min A (%)	100 (100 – 100)	100 (100 – 100)	100 (100 – 100)	1
SaO <sub>2</sub> 30 min A (%)	100 (100 – 100)	100 (100 – 100)	100 (100 – 100)	1
Na <sup>+</sup> basal (mEq)	138 (137 – 139)	140 (137 – 142)	139 (137 – 139)	0,34
Na <sup>+</sup> 15 min A (mEq)	136 (132 – 137)	139 (138 – 147)	140 (139 – 140)	0,008
Na <sup>+</sup> 30 min A (mEq)	135 (130 – 135)	147 (145 – 149)	139 (1380 – 140)	0,0001
K <sup>+</sup> basal (mEq)	3,5 (3,3 – 3,6)	3,7 (3,6 – 4,1)	3,5 (3,2 – 3,7)	0,02
K <sup>+</sup> 15 min A (mEq)	3,3 (3,2 – 3,4)	3,6 (3,2 – 3,9)	3,4 (3,1 – 3,8)	0,22
K <sup>+</sup> 30 min A (mEq)	3,3 (3,3 – 3,4)	3 (2,9 – 3)	3,5 (3,3 – 3,6)	0,043
Ca <sup>2+</sup> basal (mEq)	1,29 (1,18 – 1,34)	1,3 (1,26 – 1,37)	1,28 (1,25 – 1,30)	0,48
Ca <sup>2+</sup> 15 min A (mEq)	1,21 (1,17 – 1,36)	1,23 (1,17 – 1,26)	1,27 (1,23 – 1,33)	0,71
Ca <sup>2+</sup> 30 min A (mEq)	1,22 (1,20 – 1,31)	1,11 (1,03 – 1,16)	1,28 (1,19 – 1,32)	0,006

Los datos se expresan como mediana y valores intercuartílicos o media y desviación estándar. **PaO<sub>2</sub>**: Presión parcial del oxígeno arterial; **PaCO<sub>2</sub>** : Presión parcial del dióxido de carbono arterial; **SaO<sub>2</sub>** : Saturación de oxígeno arterial.

Después de la administración de los antidotos, se observó una diferencia estadísticamente significativa en los valores de sodio, pH,  $\text{HCO}_3^-$  y exceso de base que fueron más elevados en el grupo bicarbonato. Las cifras de potasio al final del experimento fueron inferiores en el grupo bicarbonato ( $P = 0,043$ ).

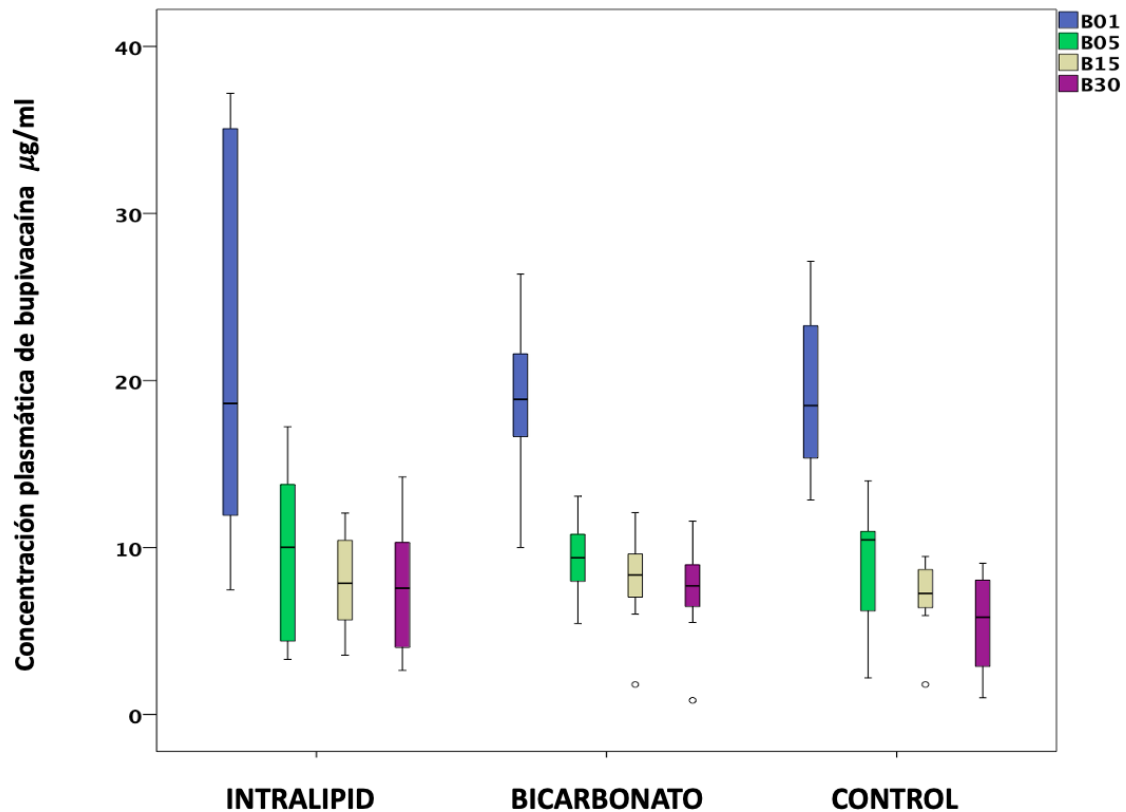
### 3.1.2. Resultados de los niveles plasmáticos de bupivacaína en el Grupo Experimental I

Las concentraciones de bupivacaína en plasma fueron similares en los tres grupos a lo largo del estudio (ABC  $P = 0,65$ ;  $C_{\text{max}}$   $P = 0,88$ ) (Figura 29).



**Figura 29.** Niveles de bupivacaína en los tres grupos. Se muestra la mediana y el rango intercuartílico.

La concentración máxima arterial de bupivacaína ( $C_{\text{max}}$ ) obtenida mediante el análisis del área bajo la curva fue de  $15,93 \pm 10,87 \mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$  (mediana: 17,50, RIQ: 8,73-22,46  $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ ). Figura 30.



**Figura 30.** Diagrama de cajas que muestra los niveles arteriales medios de bupivacaína a lo largo del estudio en los tres grupos. El segmento central representa la mediana, el rectángulo muestra el recorrido intercuartílico y los bigotes representan los valores máximos y mínimos. B01,05,15,30: niveles de bupivacaína al 1, 5, 15 y 30 minutos desde la administración del bolo de bupivacaína de 4 mg/kg.

Los niveles de bupivacaína se mantuvieron por encima de 2 mg/ml-1 durante todo el estudio, estos niveles han mostrado en estudios previos que inducen alteraciones electrofisiológicas intensas, pero sin inducir asistolia en el animal. (84) (88)

### 3.1.3. Resultados hemodinámicos

Los datos hemodinámicos se muestran en la Figura 31. Los parámetros hemodinámicos basales no difirieron entre los grupos. Después de la administración de bupivacaína, hubo una disminución de la presión arterial sistólica y diastólica en todos los grupos sin diferencias significativas entre los mismos. Se observó una recuperación lenta de la presión sistólica y diastólica tras la administración de los antidotos. Sin embargo, se objetivó una disminución de la presión arterial sistólica al minuto de la administración de bicarbonato; este descenso en la presión arterial se recuperó rápidamente y las comparaciones del ABC no mostraron diferencias significativas entre los grupos (ABC,  $P = 0,21$ ).

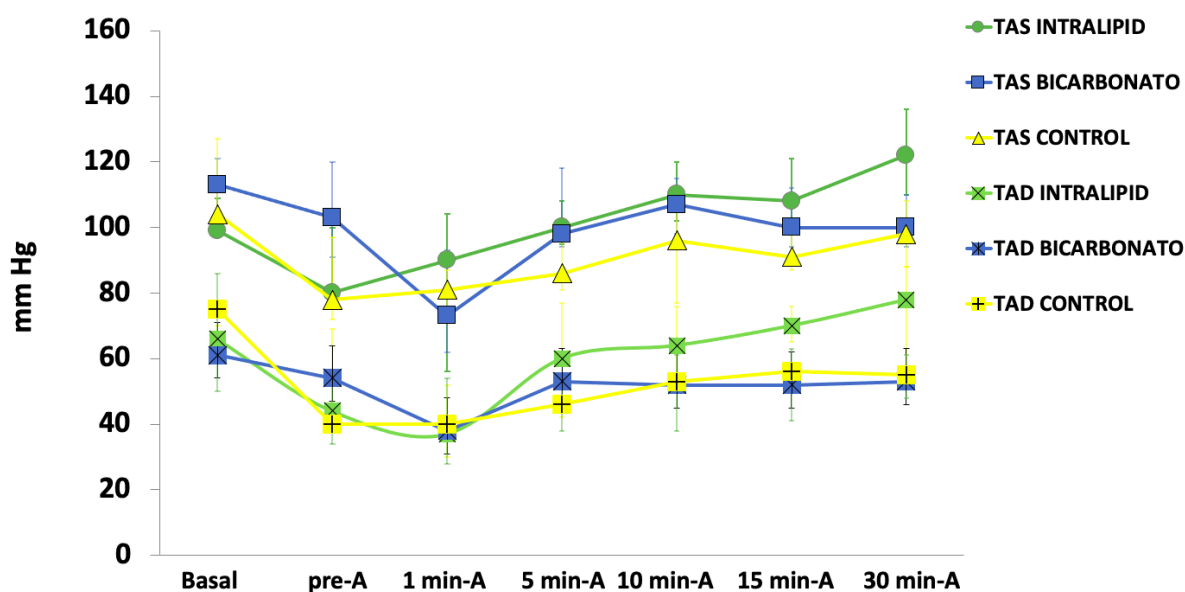


Figura 31. Evolución de los parámetros hemodinámicos durante el estudio en los tres grupos.

### 3.1.4. Resultados electrocardiográficos y electrofisiológicos en el grupo experimental I

Los parámetros electrocardiográficos y electrofisiológicos se muestran en la Tabla 10. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los tres grupos en los parámetros basales ni tras el bolo de 4 mg/kg de bupivacaína (antes de la administración de los antidotos). La administración de bupivacaína prolongó todos los parámetros electrofisiológicos: la duración del ciclo sinusal en un 13% ( $P = 0,014$ ); el intervalo PR en un 69% ( $P = 0,0001$ ), el intervalo AH en un 25% ( $P = 0,01$ ), el intervalo HV en un 125% ( $P = 0,002$ ), la duración del intervalo QRS aumentó en más de un 130% ( $P=0,0001$ ), el intervalo  $QRS_{400}$  en un 286% ( $p=0,0001$ ), el intervalo  $QRS_{500}$  en un 234% ( $P=0,0001$ ) y el intervalo QTc en un 11% ( $P=0,001$ ). Al minuto de la administración del bolo de bupivacaína, se observó como el voltaje de la señal del electrograma del haz de His disminuía notablemente hasta desvanecer en la mayoría de los experimentos, a pesar de la inserción meticulosa del catéter durante la instrumentalización del animal, con el objetivo de obtener un registro estable del electrograma del haz de His. Debido a que la señal del electrograma del haz de His se recuperaba de manera inconsistente y en diferentes momentos después de la administración de los antidotos, no realizamos comparaciones de este parámetro entre los grupos.

Tabla 10. Parámetros electrofisiológicos a lo largo del estudio

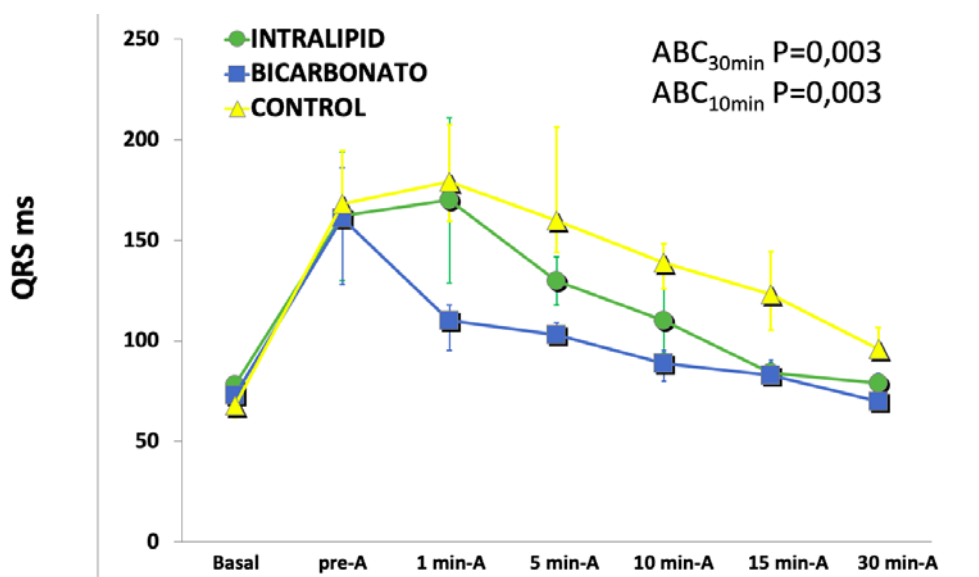
		Basal	Pre-antídoto	1 min-A	5 min-A	10 min-A	15 min-A	30 min-A	Comparación entre grupos ABC <sub>30</sub> / ABC <sub>10</sub>
<b>CS (ms)</b>									
<b>C</b>		589(547-655)	690(584-741)	617(561-728)	604(541-708)	572(511-684)	588(504-689)	600(523-716)	ABC <sub>30</sub> , P=0,11 / ABC <sub>10</sub> , P=0,3
<b>IL</b>		565(529-682)	608(592-764)	612(582-776)	576(572-662)	666(556-688)	639(544-699)	671(606-751)	
<b>Bi</b>		564(549-576)	597(551-653)	581(542-701)	551(526-646)	573(507-601)	562(507-589)	545(510-591)	
<b>PR (ms)</b>									
<b>C</b>		106(99-121)	189(161-237)	192(154-262)	168(148-244)	158(136-187)	157(137-168)	128(110-151)	ABC <sub>30</sub> Bi vs. ELI, P=0,042 / ABC <sub>10</sub> Bi vs. ELI, P=0,0003 ABC <sub>30</sub> Bi vs. C, P=0,0003 / ABC <sub>10</sub> Bi vs. C, P=0,0003 ABC <sub>30</sub> ELI vs. C, P=1 / ABC <sub>10</sub> ELI vs. C, P=1
<b>IL</b>		116(103-137)	192(159-244)	188(168-232)	194(160-216)	157(147-178)	142(134-163)	131(117-144)	
<b>Bi</b>		109(104-119)	166(152-201)	139(131-143)	128(124-135)	119(112-129)	120(116-127)	113(105-119)	
<b>QRS (ms)</b>									
<b>C</b>		68(62-85)	168(150-211)	179(151-215)	160(140-220)	139(114-162)	123(105-146)	96(93-108)	ABC <sub>30</sub> Bi vs. ELI, P=0,27 / ABC <sub>10</sub> Bi vs. ELI, P=0,015 ABC <sub>30</sub> Bi vs. C, P=0,003 / ABC <sub>10</sub> Bi vs. C, P=0,003 ABC <sub>30</sub> ELI vs. C, P=0,06 / ABC <sub>10</sub> ELI vs. C, P=0,23
<b>IL</b>		78(75-86)	162(116-202)	170(124-200)	130(116-190)	102(93-119)	84(78-102)	79(74-87)	
<b>Bi</b>		73(65-75)	161(124-202)	110(95-122)†	103(95-111)	89(80-99)	83(75-96)	77(69-86.5)	
<b>QRS<sub>400</sub> (ms)</b>									
<b>C</b>		96(90-101)	400(376-433)	400(382-405)	400(380-430)	243(194-408)	171(159-393)	122(112-128)	ABC <sub>30</sub> Bi vs. ELI, P=0,024 / ABC <sub>10</sub> Bi vs. ELI, P=0,015 ABC <sub>30</sub> Bi vs. C, P=0,009 / ABC <sub>10</sub> Bi vs. C, P=0,009 ABC <sub>30</sub> ELI vs. C, P=0,15 / ABC <sub>10</sub> ELI vs. C, P=0,06
<b>IL</b>		102(96-107)	400(343-400)	400(340-400)	300(236-373)	240(165-252)	142(124-158)	112(98-133)	
<b>Bi</b>		98(88-104)	400(300-400)	320(300-334)	186(176-298)	144(125-152)	112(101-131)	104(93-107)	
<b>QRS<sub>500</sub> (ms)</b>									
<b>C</b>		98(89-106)	378(299-476)	392(335-452)	285(210-441)	177(162-326)	156(141-208)	121(111-124)	ABC <sub>30</sub> Bi vs. ELI, P=0,04 / ABC <sub>10</sub> Bi vs. ELI, P=0,015 ABC <sub>30</sub> Bi vs. C, P=0,006 / ABC <sub>10</sub> Bi vs. C, P=0,006 ABC <sub>30</sub> ELI vs. C, P=0,54 / ABC <sub>10</sub> ELI vs. C, P=0,72
<b>IL</b>		100(95-108)	330(204-439)	283(251-400)	225(198-281)	159(115-214)	134(122-141)	106(91-111)	
<b>Bi</b>		106(88-111)	294(214-383)	176(165-223)	150(139-182)	132(112-140)	112(96-123)	111(87-128)	
<b>QTc (ms)</b>									
<b>C</b>		507(483-538)	516(494-623)	595(522-640)	619(519-691)	605(555-660)	575(504-625)	555(523-580)	ABC <sub>30</sub> , P=0,18 ABC <sub>10</sub> Bi vs. ELI, P=0,087 ABC <sub>10</sub> Bi vs. C, P=0,045 ABC <sub>10</sub> ELI vs. C, P=1
<b>IL</b>		520(490-540)	580(555-628)	580(551-608)	590(531-600)	580(556-590)	573(539-603)	550(511-568)	
<b>Bi</b>		487(473-506)	560(467-598)	513(418-556)	520(489-569)	539(493-566)	535(523-578)	545(528-570)	

Abreviaturas: **C**: Grupo Control; **Bi**: Grupo bicarbonato; **IL**: Grupo Intralipid; **CL**: ciclo sinusal; **PR**: intervalo PR; **QRS**: duración del intervalo **QRS**; **QRS<sub>400</sub>**: duración del intervalo **QRS** a 400ms; (150 lpm); **QRS<sub>500</sub>**: duración del intervalo **QRS** a 500ms; (120 lpm); **QTc**: intervalo QT corregido; **ABC**: Área bajo la curva. **ABC30**: durante los 30 minutos de duración del estudio; **ABC10**: análisis de los parámetros durante los primeros 10 minutos de la administración de los antídotos. Se muestra la mediana y el rango intercuartílico.

Tras la administración de los antidotos, observamos diferencias estadísticamente significativas en la mayoría de los parámetros electrofisiológicos entre los grupos, tanto entre el grupo bicarbonato en comparación con el grupo Intralipid, y entre cada antidoto con el grupo de control. La mayoría de los parámetros electrofisiológicos se recuperaron de forma más rápida en el grupo bicarbonato en comparación con los grupos Intralipid y control.

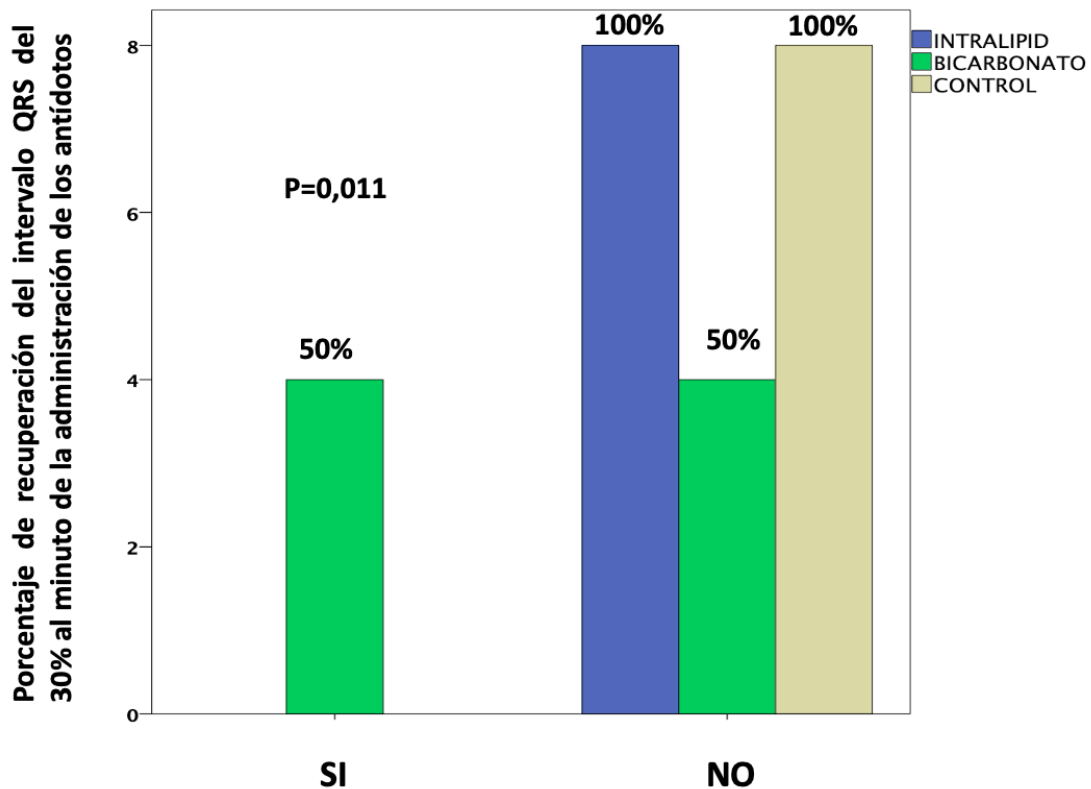
Hubo diferencias estadísticamente significativas en la evolución del ABC entre los tres grupos en el intervalo QRS durante los 30 minutos del estudio (ABC- 30min,  $P = 0,003$ ). Se observaron así mismo diferencias estadísticamente significativas en la recuperación del intervalo QRS entre los grupos bicarbonato e Intralipid en los primeros 10 min de su administración (ABC-10min,  $P = 0,018$ ) pero no a los 30 min ( $P = 0,27$ ), y entre los grupos bicarbonato y control durante todo el período de estudio (ABC-30min,  $P = 0,003$ ) y durante los primeros 10 min (ABC10min,  $P = 0,003$ ). Las comparaciones entre los grupos Intralipid y grupo control no mostraron diferencias estadísticamente significativas tanto en la evaluación a los 30 y 10 minutos (ABC 30min o ABC 10min). Hay que destacar que a pesar de esta ausencia de diferencias significativas entre el grupo control y grupo Intralipid, si se observó una tendencia a favor de las ELI, en el límite de la significación estadística ( $p=0,06$ ).

La evolución de la duración del intervalo QRS en cada uno de los tres grupos se muestran en la Figura 32.



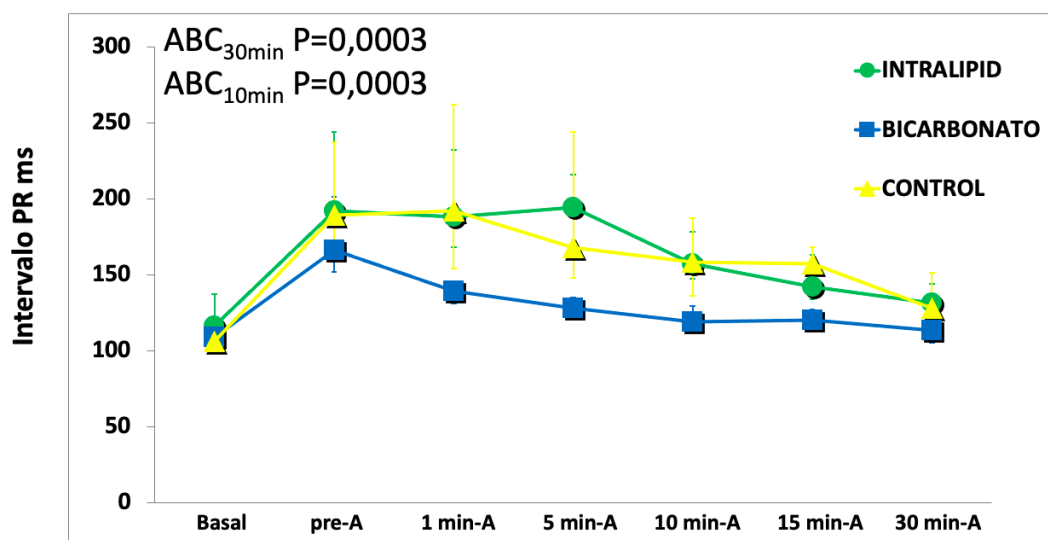
**Figura 32:** Evolución del intervalo QRS espontáneo o sinusal con la administración de los dos antidotos y en el grupo control. Se observa una recuperación más precoz en el grupo bicarbonato con relación al grupo Intralipid y al grupo control. ABC: Área bajo la curva.

Durante el primer minuto, el 50% de los animales en el grupo bicarbonato habían recuperado más del 30% del incremento del intervalo QRS previamente alargado por la bupivacaína, mientras que ningún animal del grupo Intralipid y del grupo control habían mostrado esta recuperación. (P = 0,011). Figura 33.



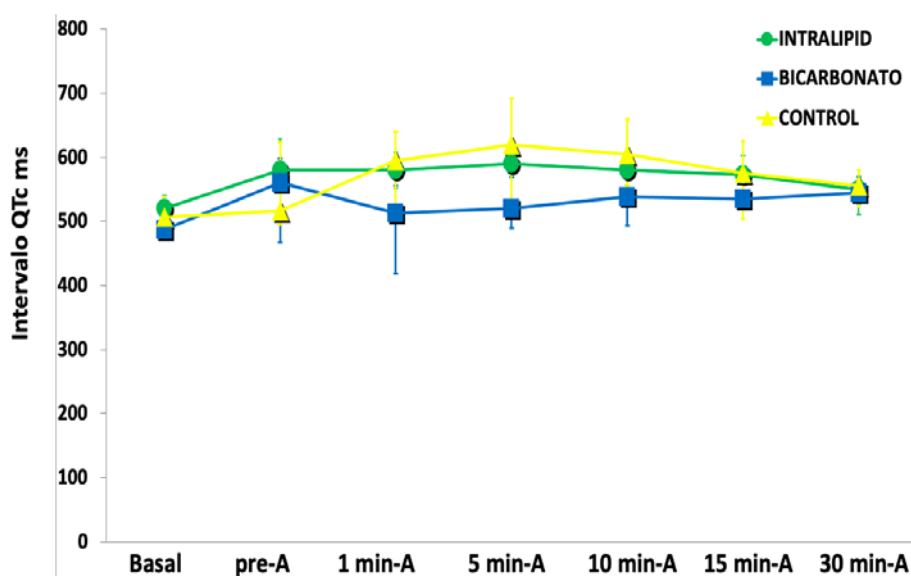
**Figura 33:** Gráfico mostrando el porcentaje de animales que habían recuperado un 30% de la prolongación del intervalo QRS al minuto de la administración de los antidotos. Se observa que el 50% de los animales del grupo bicarbonato sí habían logrado esta recuperación mientras ningún animal lo había recuperado en el grupo Intralipid y en el grupo control.

Otros parámetros electrofisiológicos mostraron diferencias significativas entre los grupos tras la administración de los antidotos: intervalo PR (ABC30min, P = 0,003). La recuperación fue más rápida en el grupo bicarbonato en comparación con el grupo Intralipid (ABC10min, P = 0,0003) o con el grupo control (ABC10min, P = 0,0003) (Tabla II y Figura 34). No hubo diferencias significativas en el intervalo PR entre los grupos Intralipid y grupo control (ABC10min, P = 0,53).



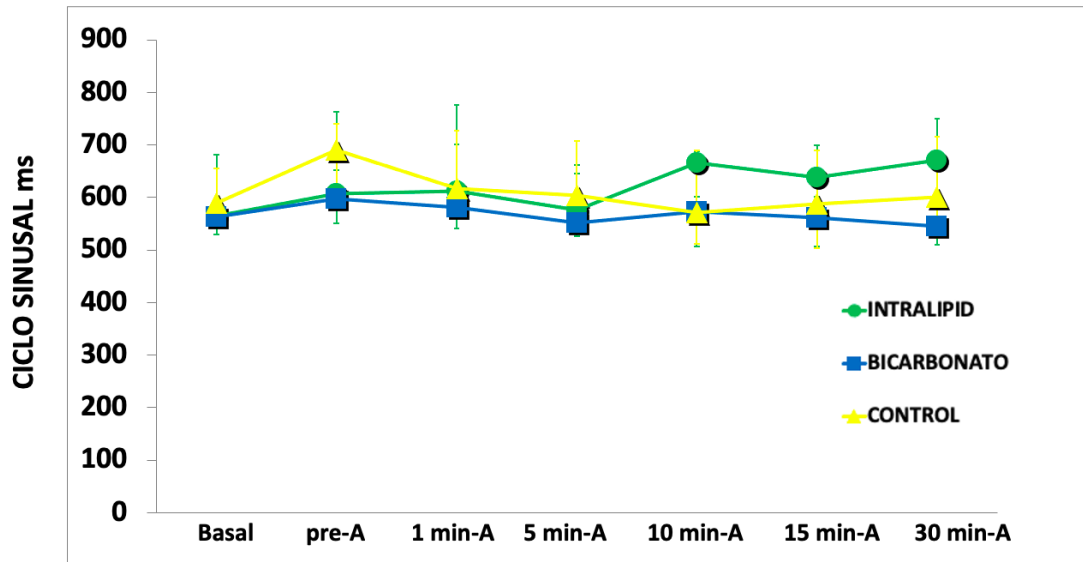
**Figura 34:** Evolución del intervalo PR durante el estudio. Se observa una recuperación más precoz en el grupo bicarbonato con relación al grupo Intralipid y al grupo control. ABC: Área bajo la curva.

En relación con el aumento del intervalo QTc y su recuperación se observaron cambios de menor magnitud y sin diferencias en general entre los grupos. Sin embargo, sí se observaron diferencias significativas durante los primeros 10 minutos tras la administración de los antidotos (ABC10min,  $P = 0,02$ ). Las comparaciones entre grupos sólo mostraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos bicarbonato y control (ABC10min,  $P = 0,045$ ). Figura 35.



**Figura 35.** Evolución del intervalo QTc durante el estudio. Se observa una recuperación más precoz en el grupo bicarbonato con relación al grupo control.

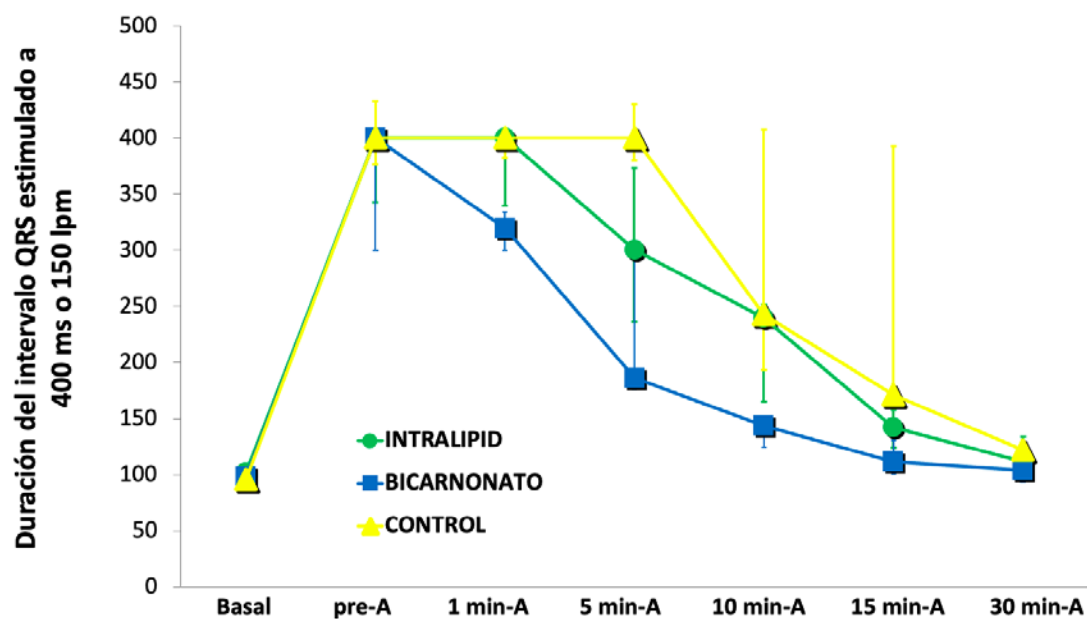
No se observaron cambios significativos la evolución del ciclo sinusal entre los tres grupos. Figura 36.



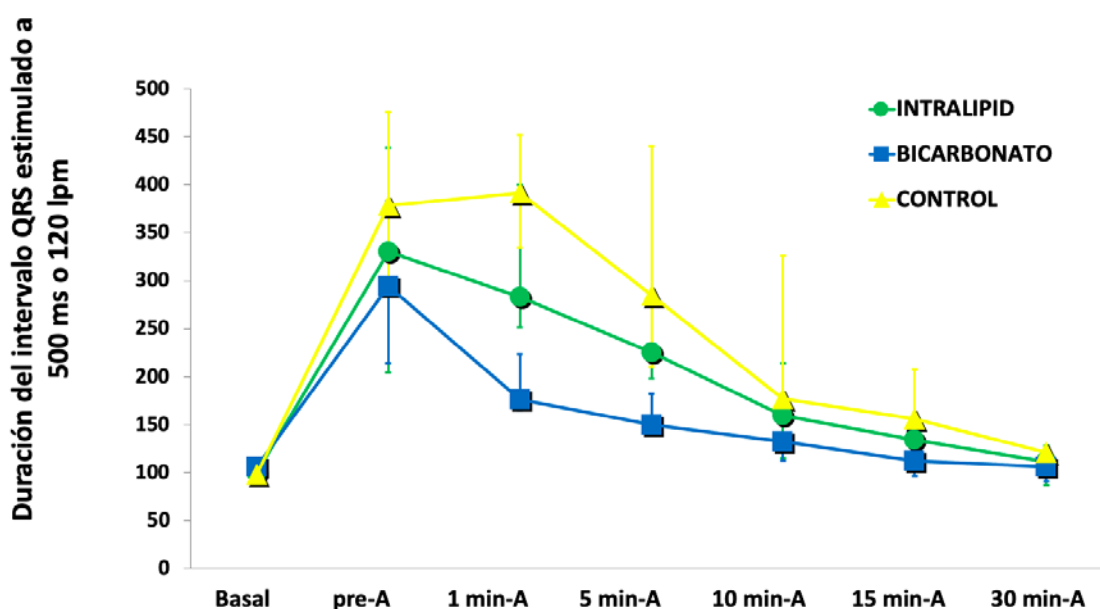
**Figura 36:** Evolución del ciclo sinusal durante el estudio. No se observaron diferencias entre los tres grupos.

### 3.1.5. Resultados de la evaluación del efecto frecuencia-dependiente de la bupivacaína y su recuperación con los antídotos

La administración de bupivacaína afectó de manera muy intensa la duración del intervalo QRS estimulado. La prolongación del intervalo QRS fue más pronunciada al estimular con frecuencias cardiacas más rápidas, así a 150 lpm el intervalo QRS se incrementó en un 288%, y al estimular a 120 lpm se incrementó en un 209%. Este efecto muestra el efecto frecuencia-dependiente de la bupivacaína en la conducción ventricular. Así cuanto más rápida es la frecuencia cardiaca, hemos objetivado un mayor efecto “use-dependence” reflejado en un mayor ensanchamiento en el QRS lo que ha condicionado una mayor intoxicación. Figuras 37 y 38.

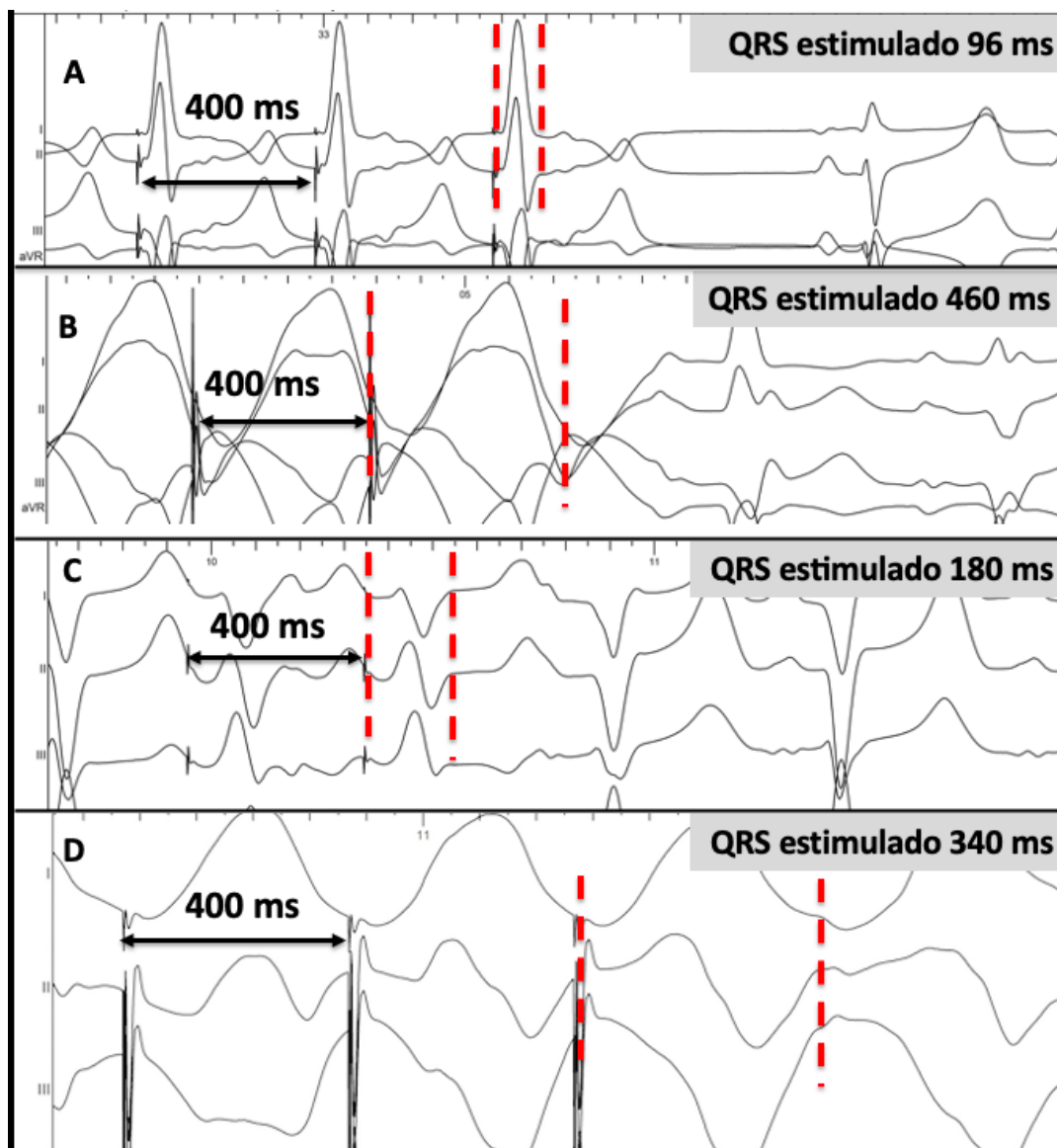


**Figura 37.** Evolución de la respuesta en el intervalo QRS a la estimulación ventricular a 150 lpm con la administración de bupivacaína. Se observa como tras 4 mg/kg de bupivacaína se produce un enorme incremento en la duración del QRS en todos los grupos, siendo la recuperación más rápida en el grupo bicarbonato en comparación con el grupo Intralipid y control.



**Figura 38.** Evolución de la respuesta en el intervalo QRS a la estimulación ventricular a 120 lpm con la administración de bupivacaína. Se observa como tras 4 mg/kg de bupivacaína se produce un enorme incremento en la duración del QRS en todos los grupos, siendo la recuperación más rápida en el grupo bicarbonato en comparación con el grupo Intralipid y control.

No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos con respecto a la duración estimulada del QRS al inicio del estudio o después del bolo de bupivacaína (Tabla 10). Después de la administración de los antídotos, sin embargo, hubo diferencias significativas en la recuperación de la duración del QRS con ciclos de estimulación de 400 ms (ABC30min,  $P = 0,002$ ) y de 500 ms (ABC30min,  $P = 0,004$ ) debido a una recuperación más rápida en el grupo de bicarbonato (Tabla 11 y Figura 39). Coincidiendo con estos hallazgos, cuando el análisis se restringió a los primeros 10 minutos después de la administración del antídoto, el grupo bicarbonato se comportó de manera diferente del grupo Intralipid en los ciclos de estimulación a 400 ms (ABC10min,  $P = 0,015$ ) (Tabla 11 y Figura 39) y a 500 ms (ABC10min,  $P = 0,015$ ) y con el grupo de control con ciclo de estimulación a 400 (ABC10min,  $P = 0,009$ ) y a 500 ms (ABC10min,  $P = 0,006$ ). En contraste, no hubo diferencias significativas entre los grupos Intralipid y control con ambos ciclos de estimulación a 400 o a 500 ms.



**Figura 39:** Ejemplo de los efectos frecuencia-dependiente de la bupivacaína en la conducción ventricular y su mejoría tras la administración de los antidotos. Todos los paneles muestran los trazados del ECG durante la administración de un tren de estimulación ventricular con un ciclo de 400 ms, o 150 lpm. A cada estímulo le sigue un intervalo QRS. La duración del QRS fue medida en el último latido del tren de estimulación ventricular. Las líneas discontinuas rojas representan la duración del intervalo QRS en milisegundos, medidas desde la espiga del artefacto de estimulación ventricular hasta el final del QRS.

Panel A: Valores basales, antes de la administración de 4 mg/kg de bupivacaína, la duración del intervalo QRS era de 96 ms.

Panel B: Después de la administración de 4 mg/kg de bupivacaína, la duración del intervalo QRS era de 460 ms.

Panel C: Después de la administración de 4 mg/kg de bupivacaína y a los 5 minutos de la administración del bicarbonato, la duración del intervalo QRS era de 180 ms.

Panel D: Después de la administración de 4 mg/kg de bupivacaína y a los 5 minutos de la administración del Intralipid los valores del QRS fueron de 340 ms.

### **3.2 RESULTADOS EN EL GRUPO EXPERIMENTAL 2. EVALUACIÓN DE LOS ANTÍDOTOS BICARBONATO E INTRALIPID (SIN BUPIVACAÍNA) EN LA ELECTROFISIOLOGÍA CARDIACA**

---

Se estudiaron 6 animales para evaluar el efecto de los antídotos bicarbonato sódico e Intralipid en la electrofisiología cardiaca.

Los parámetros biológicos se muestran en la tabla, estos en su conjunto se mantuvieron en el rango de la normalidad antes de la administración de los antídotos. El grupo de bicarbonato experimentó valores de sodio, pH,  $\text{HCO}_3^-$  y exceso de base superiores al grupo Intralipid, como corresponde al efecto farmacológico propio de este agente. Tabla 11.

En la tabla 12 se muestran los efectos de los antídotos en los parámetros electrofisiológicos durante todo el estudio. No se observaron cambios significativos durante el procedimiento. Los animales sobrevivieron hasta el final del experimento.

Tabla 11. Parámetros biológicos, gasometría arterial, e iones en diferentes fases del estudio en el grupo experimental 2

Parámetros	Intralipid N=3)	Bicarbonato Sódico (n=3)
<b>Peso (kg)</b>	41,6 ± 1,5	39 ± 4,5
<b>Tiempo instrumentalización (min)</b>	160 ± 20	142 ± 20
<b>Ph basal</b>	7,53 (7,53 – 7,57)	7,49 (7,46 – 7,50)
<b>Ph 15min A</b>	7,53 (7,53 – 7,56)	7,59 (7,59 – 7,60)
<b>Ph 30 min A</b>	7,53 (7,53 – 7,55)	7,53 (7,50 – 7,56)
<b>PaO<sub>2</sub> basal (mmHg)</b>	358 (358 – 460)	404 (400 – 468)
<b>PaO<sub>2</sub> 15min A (mmHg)</b>	403 (283 – 504)	370 (263 – 469)
<b>PaO<sub>2</sub> 30 min A (mmHg)</b>	554 (554 – 574)	360 (282 – 448)
<b>PaCO<sub>2</sub> basal (mmHg)</b>	44 (41 – 44)	44 (41 – 45)
<b>PaCO<sub>2</sub> 15 min A (mmHg)</b>	43 (39 – 43)	48 (41 – 54)
<b>PaCO<sub>2</sub> 30 min A (mmHg)</b>	142 (134 – 163)	40 (36 – 46)
<b>HCO<sub>3</sub> basal (mEq)</b>	37 (36 – 37)	35 (32 – 38)
<b>HCO<sub>3</sub> 15 min A (mEq)</b>	36 (25 – 36)	46 (39 – 53)
<b>HCO<sub>3</sub> 30 min A (mEq)</b>	42 (39 – 42)	41 (39 – 51)
<b>EB basal (mEq)</b>	14 (14 – 15)	10 (7,5 – 7,8)
<b>EB 15 min A (mEq)</b>	12 (11,5 – 12,5)	15 (12,5 -19,5)
<b>EB 30 min A (mEq)</b>	12 (11,5 – 12,5)	14 (12,8 -15)
<b>SaO<sub>2</sub> basal (%)</b>	100 (100 – 100)	100 (100 – 100)
<b>SaO<sub>2</sub> 15 min A (%)</b>	100 (100 – 100)	100 (100 – 100)
<b>SaO<sub>2</sub> 30 min A (%)</b>	100 (100 – 100)	100 (100 – 100)
<b>Na<sup>+</sup> basal (mEq)</b>	141 (138 – 141)	139 (137,5 – 139,5)
<b>Na<sup>+</sup> 15 min A (mEq)</b>	135 (134 – 135)	151 (145 – 148)
<b>Na<sup>+</sup> 30 min A (mEq)</b>	136 (134 – 136)	144 (141 – 151)
<b>K<sup>+</sup> basal (mEq)</b>	4,4 (4,1 – 4,4)	3,2 (3,1 – 3,3)
<b>K<sup>+</sup> 15 min A (mEq)</b>	4,3 (4 – 4,3)	3,4 (3,2 – 3,5)
<b>K<sup>+</sup> 30 min A (mEq)</b>	3,3 (3,3 – 3,4)	3 (2,8 – 3,3)
<b>Ca<sup>2+</sup> basal (mEq)</b>	1,38 (1,35 – 1,38)	1,33 (1,20 – 1,22)
<b>Ca<sup>2+</sup> 15 min A (mEq)</b>	1,38 (1,35 – 1,38)	1,21 (1,17 – 1,26)
<b>Ca<sup>2+</sup> 30 min A (mEq)</b>	1,39 (1,38 – 1,39)	1,2 (1,13 – 1,24)

Los datos se expresan como mediana y rango intercuartílico o media y desviación estándar. **PaO<sub>2</sub>**: Presión parcial del oxígeno arterial; **PaCO<sub>2</sub>**: Presión parcial del dióxido de carbono arterial; **SaO<sub>2</sub>**: Saturación arterial de oxígeno; **BE**: Exceso de bases. 15 y 30 min **A**: 15 y 30 minutos después de la administración del antídoto, en este grupo se administró salino

Tabla 12. Efectos de los antidotos en los parámetros electrofisiológicos durante el estudio

Basal		Bupivacaína	1 min-A	5 min-A	10 min-A	15 min-A	30 min-A
<b>CS (ms)</b>							
<b>INTRALIPID</b>	486(463-638)	504(492-662)	504 (490-677)	500(496-697)	516 (511-711)	556(536-712)	598(552-675)
<b>BICARBONATO</b>	718(648-759)	758(659-761)	704(633-728)	658(593-684)	560(531-650)	564(531-645)	503(522-619)
<b>PR (ms)</b>							
<b>INTRALIPID</b>	102(83-124)	99(82-128)	104(84-129)	106(84-132)	98(82-123)	100(82-120)	104(82-124)
<b>BICARBONATO</b>	98(94-108)	104(99-108)	102(97-103)	102(99-106)	100(98-103)	94(88-99)	90(86-102)
<b>QRS (ms)</b>							
<b>INTRALIPID</b>	72 (63-73)	74 (67-76)	72(68-73)	68 (65-69)	70(68-73)	74 (69-75)	70(65-73)
<b>BICARBONATO</b>	68(66-72)	68(62-71)	70(64-73)	66(61-74)	68(66-74)	74(66-79)	64(61-76)
<b>QRS<sub>400</sub> (ms)</b>							
<b>INTRALIPID</b>	89(84-94)	88(82-94)	91(85-96)	92(90-94)	91(85-96)	88(82-94)	90(83-96)
<b>BICARBONATO</b>	92(86-95)	102(95-103)	98(96-101)	94(85-98)	100(96-101)	102(94-104)	98(92-102)
<b>QRS<sub>300</sub> (ms)</b>							
<b>INTRALIPID</b>	88 (77-98)	87(79-95)	88 (80-96)	92(85-99)	88 (80-95)	88 (77-98)	90 (80-99)
<b>BICARBONATO</b>	100(94-101)	96(93-99)	94(92-96)	88(88-97)	96(92-99)	98(92-99)	96(92-101)
<b>QTc (ms)</b>							
<b>INTRALIPID</b>	451(444-480)	467(449-494)	457(443-495)	467(451-493)	462(447-496)	467(444-495)	474 (462-501)
<b>BICARBONATO</b>	479(478-488)	480(476-534)	566(541-570)	518(509-537)	554(526-561)	554(517-585)	566(541-567)

Los datos se expresan como mediana y rango intercuartílico. **CL**: ciclo sinusal; **PR**: intervalo PR, QRS: duración del intervalo QRS; **QRS<sub>400</sub>**: duración del intervalo QRS con ciclo de estimulación a 400ms; (150 bpm); **QRS<sub>300</sub>**: duración del intervalo QRS con ciclo de estimulación a 500ms; (120 bpm); **QTc**: intervalo QT corregido.

### **3.3 RESULTADOS EN EL GRUPO EXPERIMENTAL 3. EVALUACIÓN DE LA DOSIS LETAL DE BUPIVACAÍNA**

---

En este grupo se incluyeron 4 animales. La dosis media letal de bupivacaína para causar una toxicidad cardíaca irreversible fue de  $9,75 \pm 1,7$  mg / kg en un tiempo medio de  $10,25 \pm 1,5$  min. En este subgrupo de animales, se observó una prolongación del intervalo QRS simultáneamente con un deterioro hemodinámico.

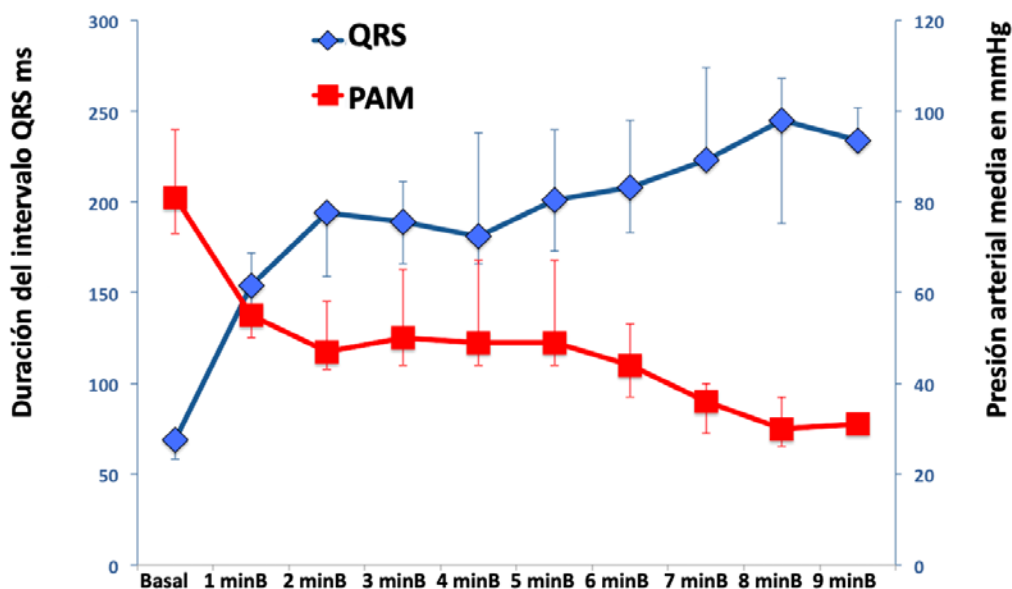
En la tabla 13 se muestran los resultados electrofisiológicos y hemodinámicos que sucedieron con la administración de dosis sucesivas de bupivacaína.

Tabla 13. Efectos de la administración de dosis progresivas de bupivacaína en los parámetros electrofisiológicos y hemodinámicos en el grupo de evaluación de la dosis letal de bupivacaína

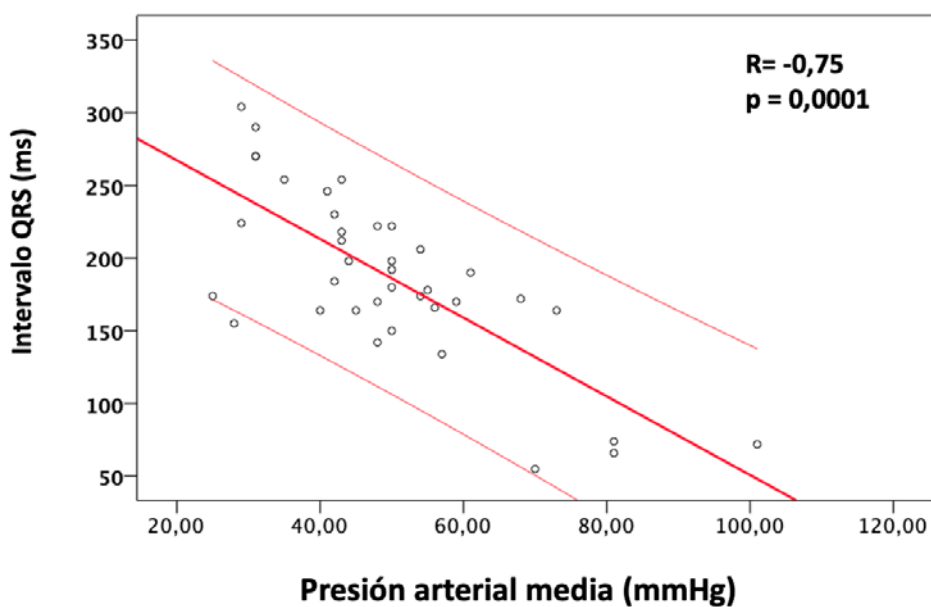
	Basal	1 min Bup	2 min Bup	3 min Bup	4 min Bup	5 min Bup	6 min Bup	7 min Bup	8 min Bup	9 min Bup
<b>FC (Lpm)</b>	87(84-115)	80	80	80	80	80	80	80	80	80
<b>PR (ms)</b>	126(91-142)	192(181-201)	193(192-206)	208 (201-214)	209 (162-234)	212 (165-266)	233 (182-281)	262 (210-295)	281(220-299)	294(223-302)
<b>QRS (ms)</b>	69(58-74)	154(136-172)	194(159-196)	189 (166-211)	181(166-238)	201(173-240)	208(183-245)	223 (218-274)	245(188-268)	234(230-252)
<b>QTc (ms)</b>	479(454-518)	520(381-574)	545(420-651)	520(455-610)	549(471-599)	474(428-52)	474 (428-525)	600(529-630)	610(501-630)	614(484-632)
<b>Presión arterial media (mm Hg)</b>	81(73-96)	55 (50-57)	47(43-58)	50(44-65)	49(44-67)	49(44-67)	44(37-53)	36(29-40)	30(26-37)	31(29-33)
<b>Bupivacaína (µg/mL)</b>	0	32(25-38)	-	-	-	15(12-20)	-	-	15 (12-17)	19 (5-35)

**Bup:** Bupivacaína, **FC:** frecuencia cardiaca, **PR:** intervalo PR, **QRS:** Duración del intervalo QRS, **QTc:** intervalo QT corregido. Los datos se expresan como mediana y rango intercuartilico

Se observó una correlación negativa significativa entre el alargamiento del intervalo QRS y la presión arterial media. ( $r = -0,75$ ,  $p = 0,0001$ ). Figuras 40 y 41.



**Figura 40:** Registro simultáneo de la evolución del intervalo QRS y de la presión arterial media tras la administración de dosis crecientes de bupivacaína.



**Figura 41.** Correlación entre el intervalo QRS y la presión arterial media. Se observa una correlación negativa, así el incremento del intervalo QRS como reflejo de la intoxicación creciente por bupivacaína se asocia con cifras cada vez más bajas de presión arterial media.



# 4. DISCUSIÓN



## 4. DISCUSIÓN

### 4.1 PRINCIPALES HALLAZGOS

---

Nuestra investigación ha mostrado la eficacia del bicarbonato sódico en la recuperación de las variables electrofisiológicas afectadas por una intoxicación no letal por bupivacaína. Así mismo ha objetivado que la restauración de la mayoría de las variables electrofisiológicas ha sido más rápida en el grupo de bicarbonato de sodio en relación con el grupo control. La comparación del grupo bicarbonato con el grupo Intralipid mostró un retorno más rápido a la normalidad de las variables electrofisiológicas en el primer grupo en los primeros 10 minutos de su administración. La tendencia de una recuperación más rápida de las variables electrofisiológicas en el grupo Intralipid en comparación con el grupo control no fue significativa.

### 4.2 ADECUACIÓN DEL MODELO

---

Dado que la toxicidad electrofisiológica cardíaca es uno de los efectos adversos más importantes de la bupivacaína, es pertinente evaluar la eficacia de un antídoto determinado en función de su capacidad para revertir los parámetros electrofisiológicos alterados por la bupivacaína. El aumento de la duración del QRS se considera el sello distintivo de la cardiotoxicidad de la bupivacaína, y su recuperación sugiere el lavado de la bupivacaína de los canales de sodio del miocardio.

Como quiera que la toxicidad sistémica de los anestésicos locales puede convertirse en una condición que amenaza la vida en cuestión de minutos, la velocidad con la que un antídoto revierte los efectos tóxicos puede ser crítica. Por lo tanto, evaluamos los efectos electrofisiológicos den-

tro de los primeros 30 minutos después de la infusión del antídoto, pero particularmente dentro de los 10 minutos iniciales.

#### **4.3 COMPARACIÓN CON ESTUDIOS PREVIOS DEL USO DE INTRALIPID COMO ANTÍDOTO EN LA REVERSIÓN DE LOS PARÁMETROS ELECTROFISIOLÓGICOS EN LA INTOXICACIÓN POR BUPIVACAÍNA Y OTROS ANESTÉSICOS LOCALES**

---

En las principales guías de intoxicación por AL se recomienda la administración precoz de emulsiones lipídicas como parte de su tratamiento. (89) Weinberg et al. en el año 1998, mostraron en ratas como el uso de lípidos prevenía o mejoraba la reanimación y el colapso cardiovascular por sobredosis de bupivacaína. (39) Rosenblatt et al., fueron los primeros autores que utilizaron en la práctica clínica humana lípidos intravenosos en la resucitación de una parada cardiaca por intoxicación por AL. Se trató de un paciente varón de 58 años, con antecedentes de cardiopatía isquémica y bypass coronario a los 43 años, al que se realizó un bloqueo del plexo braquial supraclavicular con 20 ml de bupivacaína al 0,5% y 20 ml de mepivacaína al 1,5%. Aproximadamente 30 minutos después inició síntomas neurológicos y convulsiones. Se administró propofol cediendo las convulsiones que se repitieron complicándose con hipotensión extrema y asistolia. Tras 20 minutos de resucitación cardiopulmonar avanzada se consideró la instauración de un Bypass cardiopulmonar, cuando un miembro del equipo solicitó intralipid infundiéndose 100 ml mientras se continuó con la RCP. A los 15 segundos el paciente presentó ritmo sinusal y recuperación de la presión arterial. Se continuó con una infusión de lípidos en dosis de 0,5 mL/kg/min durante las siguientes 2 horas. Finalmente, el enfermo se recuperó *ad integrum*. (40) Tras estas primeras publicaciones se han realizado múltiples estudios en modelos animales y se han descrito numerosos casos clínicos en los que la administración de lípidos ha sido favorable en la recuperación de la intoxicación grave por AL.

La toxicidad electrofisiológica cardíaca es uno de los efectos adversos más relevantes de la bupivacaína, así nuestra investigación se ha centrado en evaluar la eficacia de los antídotos mediante la corrección de los parámetros electrofisiológicos previamente alterados por la bupivacaína. Sin embargo, la gran mayoría de los autores que han investigado la eficacia de las emulsiones lipídicas en la intoxicación por AL, no han evaluado detalladamente los aspectos relacionados con la electrofisiología cardíaca. El aumento de la duración de intervalo QRS se considera como una característica distintiva de la cardiotoxicidad por la bupivacaína. Por tanto, la recuperación del QRS

sugiere que la bupivacaína se desplaza de los canales de sodio miocárdicos. Así, nuestro enfoque principal fue la observación de la duración del intervalo QRS y su regresión con los antídotos.

Candela et al. evaluaron la eficacia de dos emulsiones lipídicas sobre los efectos electrofisiológicos de 4 mg/kg de bupivacaína en cerdos. (84) Observaron que las emulsiones lipídicas revertían el deterioro de las variables electrofisiológicas inducidas por la bupivacaína. Un análisis cuidadoso de sus resultados muestra que la administración de las ELI treinta segundos después de la dosis de bupivacaína, sí disminuyó el ensanchamiento del intervalo QRS, aunque es interesante evaluar en detalle la evolución de este parámetro en su estudio. En el grupo control, sin antídoto, la duración del QRS se había incrementado un 180% a los 5 minutos (desde  $\approx$  50 ms en situación basal hasta 150 ms después de la infusión de bupivacaína); en los grupos de ELI, la duración del QRS a los 5 minutos permanecía aumentada en un 100% (de  $\approx$  50 ms a 100 ms), claramente inferior al grupo control. Si comparamos estos resultados con nuestro estudio, vemos que el alargamiento del QRS después de la bupivacaína fue algo menor que en el estudio de Candela, aproximadamente 130% (de  $\approx$  70 ms a 160 ms), a pesar de que los niveles de bupivacaína en sangre fueron similares en ambos estudios. Pero lo más importante es que en nuestra investigación la duración del intervalo QRS permaneció aumentada un 76% en el grupo ELI a los 5 minutos, mientras que en la investigación de Candela la duración intervalo QRS casi había regresado a los valores de referencia. Una posible explicación para esta discrepancia es que la administración de soluciones lipídicas fue 30 segundos después del bolo de bupivacaína en el estudio de Candela versus a los 3 minutos en nuestra investigación. Una administración muy temprana de las ELI puede potencialmente prevenir el desarrollo completo de la toxicidad cardiológica de la bupivacaína. Sin embargo, en la práctica clínica es probablemente más realista asumir al menos un intervalo de tres minutos entre una sobredosis accidental de bupivacaína y el tratamiento con lípidos. En el mencionado estudio también se objetivó que las ELI mejoraban de forma significativa y concomitante los parámetros hemodinámicos junto a la recuperación de los parámetros electrofisiológicos.

Nuestro grupo de investigación comprobó en un estudio previo en 12 cerdos, el impacto de la administración de lípidos en la recuperación del intervalo QRS previamente afectado por una dosis media de  $\approx$  4,5 mg/kg. (54) En este estudio hubo como era esperable un incremento significativo en el intervalo QRS con la administración de bupivacaína ( $\Delta$  190%). Tras la infusión del IL el ensanchamiento del intervalo QRS revirtió en el grupo IL, permaneciendo ensanchado en el grupo control. A los 10 min de la administración del IL el intervalo QRS disminuyó de forma muy importante en un  $132 \pm 56\%$  vs.  $15 \pm 76\%$ , en el grupo control con relación al máximo incremento inducido por la bupivacaína. El ensanchamiento del intervalo QRS permaneció

significativamente aumentado en el grupo control a los 30 minutos con respecto al grupo IL. Este estudio mostró que los efectos tóxicos cardiacos persisten durante un tiempo prolongado de al menos 10 minutos tras la administración de los lípidos, coincidiendo con la evolución mostrada en la presente investigación. (54)

Con posterioridad evaluamos la eficacia del Intralipid en la reversión de las alteraciones de la repolarización ventricular inducidas por una dosis de 4 mg/kg de bupivacaína asociada a una infusión de 100 µg/kg/min en 14 cerdos. Estudiamos los siguientes parámetros: intervalo QT, QTc, intervalo T-peak to T-end; dispersión del intervalo QT y del intervalo T-peak to T-end. La bupivacaína prolongó significativamente todos los parámetros de repolarización y se asoció con la aparición de arritmias letales [tres eventos, incluyendo asistolia, taquicardia ventricular sostenida (TV)] y TV repetida no sostenida (4/14, 28%). La administración de lípidos disminuyó significativamente las alteraciones de la repolarización ventricular inducidas por la bupivacaína, con la terminación de la TV en 10 minutos. (34)

Litonius et al., compararon la eficacia de la administración de lípidos en la recuperación hemodinámica y electrofisiológica tras la administración de bupivacaína o mepivacaína en cerdos frente a un grupo control que recibió una infusión de solución de Ringer Acetato. Ambos anestésicos se administraron de forma continua hasta que el animal presentaba una disminución de la presión arterial media del 50%, respecto a su valor basal, que los autores definieron como el “punto tóxico”. En ese momento los animales recibieron el tratamiento en función del grupo asignado. El intervalo QRS en los animales del grupo bupivacaína (que recibió una dosis media de 10 mg/kg) se incrementó en un 62% y en el grupo mepivacaína (que recibió una dosis media de 45 mg/kg) en un 20%. Dos animales en el grupo de bupivacaína y un animal en el grupo mepivacaína presentaron asistolia y no pudieron ser resucitados con los lípidos. Los parámetros electrocardiográficos se evaluaron hasta los 30 minutos desde que se inició el tratamiento, y los autores no encontraron diferencias en la recuperación de los mismos en comparación con el grupo control. Es importante señalar que, aunque los animales recibieron dosis más elevadas de bupivacaína que la que administramos nosotros, el impacto en el intervalo QRS fue mucho menor con un incremento de un 62% vs. un 130% en nuestro estudio, con una diferencia todavía más destacable si comparamos el incremento del QRS con el que nosotros observamos en el grupo de dosis letal ( $\Delta$  239%) que recibió una dosis media de  $9,75 \pm$  mg/kg de bupivacaína. No encontramos justificación para estas diferencias, ya que ambos modelos experimentales son superponibles. Sin embargo, el análisis estadístico que nosotros hemos realizado ha sido diferente puesto que hemos analizado la evolución del intervalo QRS en el tiempo de forma global mediante el área bajo la curva, y en el estudio de Litonius se han realizado comparaciones entre los grupos en

cada intervalo de tiempo con el test de la U de Mann–Whitney. (43) Nuestros datos, realizando esta prueba a los 30 minutos de administrar los antídotos, muestran nuevamente diferencias significativas entre el grupo Intralipid vs. el grupo control ( $p=0,015$ ) y también entre el grupo bicarbonato vs. el grupo control ( $p=0,027$ ). Desconocemos si la aplicación del análisis del área bajo la curva en el estudio de Litonius, hubiera arrojado otros resultados estadísticos.

Existen limitados estudios realizados por otros grupos de investigación que hayan evaluado la recuperación de los parámetros electrofisiológicos en la intoxicación por otros anestésicos locales y su tratamiento con emulsiones lipídicas.

Stehr et al. evaluaron en corazón aislado de ratas la recuperación de la función miocárdica y de parámetros electrofisiológicos con la administración de lípidos en un modelo de intoxicación por levobupivacaína ( $5 \mu\text{g/mL}$ ). Este anestésico provocó una disminución de la frecuencia cardiaca del 74%, una prolongación del intervalo QRS del 166% y del intervalo PR del 177%. La administración de lípidos sin embargo no afectó la evolución de los parámetros electrocardiográficos. (90)

En un estudio en voluntarios, Dureau et al., investigó el efecto del Intralipid en el tiempo de aparición de síntomas neurológicos con la administración de dosis controladas de ropivacaína y levobupivacaína y analizaron los efectos en diversos parámetros electrocardiográficos: intervalo PR, QRS y QTc. La administración de lípidos no afectó a la dosis de ambos AL tolerada por los pacientes. Tanto la ropivacaína como la levobupivacaína asociaron un aumento significativo de la duración del QRS (aproximadamente de 5 ms) y del intervalo QTc (de 12 a 20 ms). Sin embargo, la administración de Intralipid no afectó a la recuperación de dichos parámetros. Se observó una disminución de la concentración pico máxima de los AL con la administración de Intralipid aproximadamente de un 26-30%. Los autores sugieren que la administración de Intralipid puede ser más eficaz en reducir las concentraciones de AL que se producen tras una rápida absorción: cuanto mayor sea la concentración de fármaco anestésico en el plasma, más eficaz será la emulsión lipídica. (91)

de Queiroz Siqueira et al., realizaron un estudio en 33 lechones recién nacidos, que recibieron levobupivacaína en dosis progresivas hasta inducir el colapso hemodinámico, tras el cual se instauraron medidas de resucitación cardiopulmonar y tratamiento aleatorizado en 4 grupos: grupo control que recibió salino; grupo adrenalina que recibió bolos de adrenalina de  $10 \mu\text{g/kg}$  repetidos cada 3 min; grupo Intralipid que recibió un bolo de Intralipid de  $4 \text{ ml/kg}$  seguido de una infusión de  $0,25 \text{ ml/kg/min}$ ; y grupo Intralipid más adrenalina que recibió ambas terapias en las dosis descritas. Estudiaron el tiempo hasta el retorno de la circulación espontánea (RCE), la

presencia de arritmias y de alteraciones de la conducción ventricular. Todos los animales presentaron arritmias antes del colapso cardiovascular que ocurrió con una dosis media de  $\approx 14$  mg/kg. La supervivencia fue superior en todos los animales que recibieron tratamiento en comparación con el grupo control. Tras la RCE, ningún animal en el grupo Intralipid presentó arritmias o alteraciones de la conducción, frente al 83% de los animales del grupo adrenalina y al 80% del grupo Intralipid más adrenalina. Los autores no describen de forma pormenorizada la recuperación de los parámetros del ECG. En comparación con nuestro estudio, hay que destacar que nosotros no tuvimos arritmias de forma espontánea con la administración de bupivacaína, probablemente en relación con la dosis que se infundió de 4 mg/kg en nuestro modelo frente a 14 mg/kg de levobupivacaína en su estudio. Sin embargo, tras la RCP, que duró unos 7 minutos en el grupo Intralipid, llama la atención que los animales ya no presentaban alteraciones de la conducción, es decir supondría que el intervalo QRS se habría normalizado. (92) En nuestras investigaciones, en ese intervalo de tiempo, la administración de lípidos tras una dosis menor de bupivacaína no consiguió normalizar el intervalo QRS. Las diferencias que pueden justificar estas discrepancias pueden deberse a una menor toxicidad de la levobupivacaína en relación a la bupivacaína que se expresaría en un menor incremento en el intervalo QRS a igualdad de dosis. Sin embargo, estudios previos muestran que el impacto en el intervalo QRS a las dosis de levobupivacaína utilizadas sería de un incremento similar o incluso superior al observado en nuestro estudio con bupivacaína. (93) Por otro lado, la levobupivacaína es un agente con una liposolubilidad similar a la bupivacaína, con un log P, o coeficiente de partición octanol/agua de 3,4, lo que justificaría una respuesta similar de ambos agentes a las emulsiones lipídicas.

El mismo grupo de investigación de Litonius mencionado con anterioridad evaluó el efecto de la administración de lípidos frente a Ringer Acetato en la recuperación hemodinámica y electrofisiológica en cerdos intoxicados con una dosis de 3 mg/kg de levobupivacaína. Los animales además fueron sometidos a un periodo de hipoventilación de 5 minutos y recibieron 1 mmol/kg de ácido láctico durante un minuto para simular las consecuencias clínicas inmediatas que suceden tras convulsiones graves inducidas por los AL en dosis tóxicas. El intervalo QRS se incrementó en un 40%, sin embargo, la administración de la emulsión lipídica no mejoró la recuperación electrofisiológica ni hemodinámica de la toxicidad de la levobupivacaína. Así mismo no se demostró un efecto de atrapamiento de la levobupivacaína por el Intralipid. (94). Los autores sugieren que ante la mayor presencia de acidosis e hipoxemia se incrementaría la toxicidad del AL y posiblemente esto dificultaría la resucitación o eficacia de las emulsiones lipídicas.

Desde una perspectiva mecanicista, la administración de un antídoto que revierta el bloqueo de los canales de  $\text{Na}^+$  favorecería la recuperación de la toxicidad cardíaca de la bupivacaína. Algu-

nos estudios han demostrado que la infusión de lípidos modifica la conductancia de los canales de  $\text{Na}^+$  previamente afectados por la bupivacaína, por tanto, este mecanismo adicional debería haber resultado en una aceleración de la recuperación en el grupo de infusión de lípidos, sin embargo, en nuestros resultados no ha contribuido a una mayor rapidez de las ELI en comparación con el bicarbonato. (95)

Es difícil comparar nuestros hallazgos con los de otros estudios similares, no sólo por las diferencias obvias en los diseños de los estudio, sino también por las variaciones en las especies y anestésicos utilizados. Nuestras investigaciones previas sí han mostrado que la administración de lípidos fue más eficaz en la regresión del intervalo QRS en comparación con el grupo control que recibió salino; en la presente investigación la evolución del intervalo QRS en el grupo IL fue decreciendo a lo largo del tiempo en comparación con el grupo control, aunque esta diferencia se mantuvo en el límite de la significación estadística:  $p=0,06$ .

#### **4.4 COMPARACIÓN CON ESTUDIOS PREVIOS DEL USO DE BICARBONATO SÓDICO, SOBRECARGA DE SODIO Y ALCALINIZACIÓN EN LA REVERSIÓN DE LOS PARÁMETROS ELECTROFISIOLÓGICOS EN LA INTOXICACIÓN POR ANESTÉSICOS LOCALES Y OTROS FÁRMACOS BLOQUEANTES DE CANALES DE SODIO**

---

En nuestro diseño experimental encontramos que con las dosis administradas la recuperación de la mayoría de los parámetros electrofisiológicos fue más rápida en el grupo del bicarbonato sódico que en el grupo de emulsiones lipídicas y que en el grupo control.

Existen un importante número de fármacos que son bloqueantes de los canales de  $\text{Na}^+$  como los antiarrítmicos de clase I de Vaugh-Williams, antidepresivos, antihistamínicos, anticonvulsivantes, cocaína y los AL entre otros. Es conocido desde hace años que estos agentes pueden ser responsables de cuadros de intoxicaciones graves que comparten algunos elementos comunes en relación con su cardiotoxicidad que han sido previamente descritas detalladamente. El uso del bicarbonato de sodio se ha considerado como un tratamiento de referencia en las intoxicaciones por agentes bloqueantes de los canales de  $\text{Na}^+$  y en particular en las intoxicaciones por antidepresivos tricíclicos. (65)

Cave et al., en 2003 compararon, en un modelo de intoxicación por bupivacaína en ratas, la eficacia en el control de las alteraciones en el intervalo QRS y en la muerte del animal, del bicar-

bonato sódico al 8,5%, suero salino hipertónico al 7,5% incluyendo un grupo control que recibió gelatina. Los fármacos en estudio fueron administrados 5 minutos antes de una perfusión de bupivacaína al 0,75% a una velocidad de 15 ml/kg/h durante 10 minutos. Se observó un efecto protector del bicarbonato sódico y del salino hipertónico en el porcentaje de prolongación del QRS a los 2 minutos de la infusión: el grupo control presentó una prolongación  $\approx 23\%$ ; el grupo bicarbonato  $\approx 1,2\%$ ; y el grupo salino hipertónico  $\approx 9\%$ . Los tiempos hasta la muerte de los animales (que fue por parada respiratoria) fueron significativamente más largos en el grupo de salino hipertónico frente al grupo bicarbonato: 5,3 vs., 4,3 min,  $p=0,014$ . Sin diferencias entre los grupos de tratamiento y el grupo control (5,5 min). Al igual que en nuestro estudio la administración de bicarbonato actuó de forma protectora, evitando la prolongación del intervalo QRS. Sin embargo existen diferencias relevantes entre nuestro estudio y el de Cave, por un lado las relacionadas entre las especies (ratas vs. cerdos); el protocolo de tratamiento, que en el estudio de Cave el tratamiento se administró antes de la bupivacaína y nosotros con posterioridad, su modelo de intoxicación, que fue buscando un efecto letal del tóxico, frente al nuestro que pretendía una toxicidad cardiaca relevante pero no letal y finalmente en este estudio no se evaluó el efecto de los lípidos. Los autores no muestran otros parámetros electrocardiográficos lo que nos impide hacer comparaciones más detalladas con nuestros resultados. (96)

Scalabrini et al. (77) en un estudio experimental realizado en perros compararon la eficacia de la administración de 4 tratamientos: suero salino hipertónico al 7,5% (5 ml/kg); suero salino hipertónico al 5,4% (5 ml/kg); suero glucosado al 50% (5 ml/kg); manitol al 20 % (10 ml/kg) en comparación con un grupo control, en un modelo de intoxicación por bupivacaína. Los animales recibieron de forma previa los distintos tratamientos y 5 minutos después una dosis de 6,5 mg/kg de bupivacaína intravenosa. Se evaluó el efecto en el intervalo QRS, intervalo HV y en el intervalo interventricular (definido como el intervalo de tiempo entre los electrogramas ventriculares obtenidos en el electrograma del haz de His y del ápex del ventrículo derecho). Los autores midieron los resultados hasta 3 minutos después de administrar la bupivacaína o hasta que el animal presentaba asistolia. La administración de bupivacaína incrementó como era de esperar el intervalo QRS  $\approx 164\%$ , el intervalo HV  $\approx 131\%$  y en el intervalo interventricular  $\approx 114\%$ . Se observó una prevención en la aparición de las alteraciones electrofisiológicas y de las arritmias ventriculares con el suero salino hipertónico al 7,5%. Así, en este grupo a los 3 minutos, el intervalo QRS aumentó  $\approx 75\%$  (un 89% menos) y el HV aumentó  $\approx 58,2\%$  (un 73% menos). Las otras tres soluciones hipertónicas fueron ineficaces. Estos resultados sugieren una implicación de los iones de sodio en el mecanismo de protección de las soluciones hipertónicas. En comparación con nuestro estudio vemos que la administración de una dosis de bupivacaína superior asoció un incremento mayor en los intervalos electrofisiológicos evaluados como podía esperarse. Por otro

lado, la administración de la solución salina hipertónica mejoró la depresión hemodinámica tras la infusión de la bupivacaína según los parámetros que se muestran a los tres minutos. Nosotros por el contrario tras la administración de bicarbonato observamos una disminución transitoria no significativa de la presión arterial que se recuperó rápidamente, no mostrando diferencias en el análisis del ABC entre los tres grupos. Nuevamente se deben considerar las diferencias entre especies, la metodología (administración preventiva de los antidotos frente a nuestra administración como tratamiento post-tóxico), y que no podemos asumir que los efectos de la solución salina sean superponibles a los del bicarbonato de sodio.

Los efectos del bicarbonato sódico se estudiaron en 15 perros a los que se administraron dosis repetidas de cocaína de 5 mg/kg por vía intravenosa cada 5 minutos más una perfusión de 0,2 mg/kg/min entre los intervalos, con un máximo de 3 bolos. Después de cada dosis de cocaína se midieron parámetros hemodinámicos, electrofisiológicos y la aparición de arritmias espontáneas o inducidas mediante un protocolo de estimulación ventricular. Dos minutos después de la última dosis de cocaína se administraba un bolo de bicarbonato sódico de 2 meq/kg registrándose nuevamente los mismos parámetros hemodinámicos y electrofisiológicos. Con relación al intervalo QRS el efecto máximo observado con la tercera dosis de cocaína fue de un incremento de  $\approx 72\%$ . Así mismo la cocaína causó una depresión de los parámetros hemodinámicos. Se apreció que el bicarbonato sódico acortaba el incremento del QRS de forma muy relevante y casi inmediata hasta prácticamente alcanzar sus valores basales. En su conjunto 7 de 15 animales presentaron arritmias, tanto de forma espontánea como tras el protocolo de estimulación ventricular, con la infusión de cocaína, comparado con sólo 3 de 10 animales tras el bicarbonato. Nuevamente podemos comprobar como nuestros resultados tanto electrofisiológicos como hemodinámicos de las acciones benéficas del bicarbonato coinciden con los obtenidos en este estudio en presencia de un tóxico y anestésico local como es la cocaína. Nosotros no observamos arritmias espontáneas y no realizamos protocolo de estimulación ventricular para desencadenar arritmias por lo tanto no podemos reflejar resultados en este sentido. (76)

Wilson & Shelat, estudiaron con posterioridad las acciones del bicarbonato en un modelo de intoxicación por cocaína en perros. Con una metodología similar a la del estudio previo, administraron 3 dosis de 7 mg/kg de cocaína en intervalos de 15 min. A los tres minutos de la tercera dosis se infundió un bolo de bicarbonato sódico de 2 meq/kg o glucosado al 5% en el grupo control. Se realizaron mediciones hemodinámicas y electrocardiográficas a los 1, 2, 4, 6, 10 y 15 minutos después de cada bolo de cocaína. Los autores observaron que tras la infusión de cocaína disminuyó la PAM que se siguió de un incremento significativo posterior. El bicarbonato ocasionó una disminución no significativa del 30% de la PAM, el gasto cardiaco también dismi-

nuyó tras los bolos de cocaína, sin embargo, tras el bicarbonato, se produjo un incremento del mismo de más de un 78% respecto al valor basal. Con relación al intervalo QRS, se incrementó con la administración de cocaína en un 30%, y tras el bicarbonato el intervalo QRS disminuyó rápidamente y en el primer minuto más de un 26%, siendo similar a lo que ocurrió en nuestro estudio en el que al minuto de la administración del bicarbonato el intervalo QRS disminuyó un 32%. Nuevamente estos resultados corroboran los hallazgos que nosotros hemos mostrado en nuestra investigación. En nuestro protocolo no hemos evaluado el gasto cardiaco, así que no podemos hacer comparaciones, aunque sí hemos observado efectos superponibles en la presión arterial. (75)

Como hemos referido anteriormente, las soluciones hipertónicas de sodio y el bicarbonato de sodio son ampliamente aceptadas como antídotos en las intoxicaciones sistémicas con agentes no AL caracterizados por el bloqueo de los canales de sodio. Así han mostrado su eficacia en casos clínicos y en estudios experimentales de intoxicaciones por agentes muy diversos como antidepressivos, antiarrítmicos, agentes antimaláricos, difenhidramina, lamotrigina, propoxifeno y bupropion entre otros. (62, 97, 98)

#### **4.5 COMPARACIÓN CON ESTUDIOS PREVIOS DEL USO DE BICARBONATO SÓDICO O SOLUCIONES SALINAS HIPERTÓNICAS VERSUS EMULSIONES LIPÍDICAS EN LA INTOXICACIÓN POR ANESTÉSICOS LOCALES Y OTROS FÁRMACOS BLOQUEANTES DE LOS CANALES DE SODIO**

---

Desde la incorporación de las emulsiones lipídicas se ha reiniciado una intensa investigación en ambos sentidos, por un lado, para evaluar si las ELI aportan beneficios versus el tratamiento estándar con bicarbonato y de forma menos frecuente, si las soluciones alcalinas o las soluciones salinas hipertónicas pueden tener acciones beneficiosas en la reversión de la toxicidad por AL.

Cave et al., (99) compararon la recuperación de los parámetros electrofisiológicos con la administración de ELI versus la administración conjunta de Intralipid y de salino hipertónico en conejos a los que se inducía asistolia administrando bupivacaína en dosis de 10 mg/kg. A los 30 s de la asistolia se iniciaban medidas de RCP y al minuto se administraba la combinación de salino hipertónico al 21% en dosis de 6 meq/kg asociado a Intralipid (bolo y perfusión, n=10) y en otro grupo sólo Intralipid, n=10. Todos los animales recibieron además adrenalina en dosis de 100 µg/kg inmediatamente después de las dos terapias en estudio, y a intervalos de 5 min

hasta el retorno de la circulación espontánea, o la terminación del protocolo del estudio. No hubo diferencias significativas en la supervivencia de los animales, en la recuperación de la circulación espontánea o de los parámetros hemodinámicos entre los dos grupos. Sí se objetivaron diferencias en la duración del QRS después de la resucitación, que fue inferior en el grupo de tratamiento combinado, siendo las diferencias significativas a los 4 y a los 9 minutos. En el grupo en el que sólo se administró Intralipid el intervalo QRS a los 10 minutos permanecía incrementado un 300% con relación a su valor basal, por el contrario, en el grupo de terapia combinada estaba incrementado en un 80%. Sin embargo, a los 20 minutos no se demostraron diferencias en el intervalo QRS entre los dos grupos. Este modelo presenta diferencias claras con el nuestro, pues es un modelo de asistolia inducida por bupivacaína, por ello las dosis de bupivacaína son mucho más elevadas y por tanto se acompañaron de efectos más notables de depresión de la conducción ventricular; sin embargo, los autores utilizaron dosis similares de Intralipid (siguiendo las recomendaciones de las guías británicas y americanas). Estos resultados sugieren, al igual que los nuestros, que la sobrecarga de sodio es beneficiosa, probablemente por el aumento de la concentración extracelular de sodio, que ejercería una competición electrostática con el tóxico, en este caso la bupivacaína, en su lugar de unión. La falta de diferencia entre los dos grupos con el tiempo sugiere un efecto reversionador del Intralipid, aunque más tardío, hecho que nosotros también hemos detectado en nuestros trabajos previos. (54) Los resultados apuntan a que puede existir un efecto aditivo entre las dos terapias administradas de forma simultánea. El alargamiento del QRS puede interpretarse como un biomarcador del contenido de bupivacaína en los miocitos, observación que nosotros también hemos constatado en nuestras investigaciones precedentes. La recuperación posterior del valor del QRS puede reflejar ya el efecto de lavado de la bupivacaína del miocardio por los lípidos (efecto de "lipid sink"). Sin embargo, existe además otra diferencia muy destacable entre el diseño del estudio de Cave y el nuestro, ya que nosotros comparamos la terapia de bicarbonato frente al tratamiento con IL, lo cual no permite establecer si la alcalosis inducida por el bicarbonato puede tener un efecto adicional. Finalmente, en su estudio no incluyeron un grupo en el que sólo se hubiera analizado el efecto de la solución salina hipertónica.

El bicarbonato de sodio es el antídoto por excelencia para el tratamiento de la intoxicación por antidepresivos tricíclicos (ATC). Se ha utilizado durante más de medio siglo para tratar las intoxicaciones por sustancias que bloquean los canales de sodio y por tóxicos que se caracterizan por presentar un ensanchamiento del QRS en el ECG. (62) Sin embargo, con la introducción de las emulsiones lipídicas en el campo de la toxicología, en muchas intoxicaciones por agentes lipofílicos se ha estudiado el efecto del tratamiento con lípidos. (97) Los ATC son agentes altamente lipofílicos con varias indicaciones, como la depresión, el dolor crónico y las migrañas.

Como consecuencia de su alta prescripción, son el agente causal de numerosas intoxicaciones en humanos, que recientemente han sido tratadas con emulsiones lipídicas con diferentes resultados. Simultáneamente se han realizado estudios experimentales que han comparado la eficacia de ambos antídotos ante diversos ATC.

Varney et al. (100) evaluaron la eficacia de la administración de bicarbonato de sodio vs. lípidos en 24 cerdos intoxicados por amitriptilina. Los animales recibieron una dosis de amitriptilina hasta que se inducía una hipotensión del 60% respecto a la PAM basal. Los cerdos fueron aleatorizados en dos grupos uno de ellos recibió ELI en dosis de 7 ml/kg + perfusión continua de 0,25 mL/kg/min y el otro bicarbonato sódico al 8,4% en dosis de 2 mEq/kg en bolo. Se evaluaron los parámetros hemodinámicos y los efectos en el QRS durante 60 minutos desde la administración de los antídotos. A los 9 minutos el 91,7 % de los animales del grupo ELI y el 50% del grupo bicarbonato falleció, siendo más precoz la muerte en el grupo de ELI (5 min) frente al grupo bicarbonato (10 min). Los autores no encontraron diferencias significativas en el ensanchamiento del intervalo QRS antes de administrar los antídotos entre ambos grupos, aunque en los datos que muestran en la publicación, este se alargó más en el grupo bicarbonato que en el grupo de ELI (158 ms vs. 113 ms,  $p=0,09$ ); tampoco hubo diferencias significativas en el momento de la muerte del animal, aunque el QRS en el grupo ELI era de 144 ms y en el grupo bicarbonato de 104 ms. Así mismo la evolución hemodinámica entre los dos grupos fue similar. Existen diferencias importantes entre este estudio y el nuestro, incluyendo por un lado el agente tóxico empleado, amitriptilina vs. bupivacaína, así como el objetivo de toxicidad que en este estudio fue mucho más intensa, con una letalidad del 100% en sus animales. Por otro lado, aunque los autores no hallaron diferencias estadísticamente significativas, es llamativo que la longitud del intervalo QRS fue mucho más corto tras el bicarbonato en consonancia con nuestros hallazgos, considerando que tras la administración de amitriptilina este grupo acusó un efecto más intenso en la conducción ventricular. Sin embargo, no aportan datos pormenorizados de la evolución del intervalo QRS, debido al corto tiempo medio de supervivencia de los animales de 9 minutos, para poder hacer comparaciones más detalladas con nuestros datos electrofisiológicos. Al observar la evolución de los parámetros hemodinámicos tras la administración de los antídotos, se observó una tendencia de mejora de la PAM en ambos, aunque las cifras fueron ligeramente superiores en el grupo bicarbonato. Sin embargo, en nuestra investigación la administración de bicarbonato ocasionó al inicio una disminución transitoria de la PAM, desconocemos si los efectos hemodinámicos del bicarbonato pueden ser diferentes en función del tóxico. Por otro lado, es posible que la eficacia de los tratamientos con antídotos sea mucho menor ante modelos de intoxicación más graves, ya que nosotros no realizamos un modelo de intoxicación letal.

Similares resultados fueron obtenidos en un estudio previo de intoxicación por amitriptilina, administrada por sonda nasogástrica en ratas, que comparó la eficacia del tratamiento estándar con bicarbonato frente a la administración de ELI. Los autores encontraron una mayor concentración total de amitriptilina en sangre a lo largo del tiempo, menor supervivencia y falta de respuesta hemodinámica a la infusión de ELI. Se observó un empeoramiento en el intervalo QRS durante el periodo de observación en comparación con el brazo de tratamiento con bicarbonato. Este estudio sugiere que la terapia con emulsión de lípidos durante la fase de absorción del fármaco puede aumentar su absorción y sus niveles plasmáticos y así favorecer la exposición al tóxico a los órganos con alto flujo sanguíneo, aumentando así la toxicidad del fármaco. (101)

Otros autores sin embargo arrojan resultados en sentido opuesto. Así, en un estudio de intoxicación por amitriptilina en cobayas, se evaluó de forma conjunta en un modelo in vivo, en un modelo de corazón aislado perfundido tipo Langendorff, y en cardiomiocitos ventriculares para estudiar las corrientes rápidas de  $\text{Na}^+$ , la eficacia del bicarbonato frente a las ELI. (102) En el modelo in vivo cada cobaya recibió una infusión de amitriptilina durante 15 minutos (un total de 15 mg/kg). Inmediatamente después de la infusión de amitriptilina, un grupo recibió solución salina normal a 12 mL/kg durante 5 minutos, otro grupo recibió bicarbonato al 8,4% a 3 mL/kg durante el primer minuto y solución salina normal a 14 mL/kg durante los siguientes 4 minutos, y el grupo de ELI recibió Intralipid al 20% a 12 mL/kg durante 5 minutos. El objetivo de su estudio fue la recuperación hemodinámica a los 15 minutos. Los resultados mostraron mejor recuperación hemodinámica y electrofisiológica en los animales tratados con ELI a los 15 minutos, sin diferencias en los primeros 5 minutos. En nuestro estudio al minuto, el grupo bicarbonato había recuperado el 55% de la duración del intervalo QRS comparado con la ausencia de recuperación en el grupo Intralipid y el control ( $P=0.001$ ). De igual manera en los primeros 10 minutos el análisis del ABC fue superior en el grupo bicarbonato. Nuevamente se deben señalar las diferencias entre ambas investigaciones, siendo la más relevante el tipo de tóxico: amitriptilina vs. bupivacaína, que comparten su propiedad de ser bloqueantes de canales de  $\text{Na}^+$ , sin embargo, desconocemos si son equipotentes en esta acción tóxica. Por otro lado, tal y como reportan los autores, la lipofilia de los ATC, incluida la amitriptilina (log P: 4,9), es mayor que la de la bupivacaína (log P: 3,4), y esto podría traducirse en que la emulsión lipídica puede ser más eficaz para la toxicidad de los ATC que para la toxicidad sistémica de la bupivacaína.

En el corazón aislado también se mostraron ventajas de la emulsión lipídica frente a la solución alcalina. Finalmente, el estudio del efecto de los antidotos en la reversión de la acción de la amitriptilina en los canales de  $\text{Na}^+$  mostró mayor eficacia de las ELI frente a la solución alcalina. Nosotros no estudiamos los efectos en los canales de sodio por tanto no podemos establecer

comparaciones. Sin embargo, estudios previos han mostrado que las ELI disminuyen el bloqueo que ejerce la bupivacaína en los canales de sodio voltaje-dependientes tipo Nav1.5 implicados en su cardiotoxicidad, (95) aunque en nuestro conocimiento no se ha comparado el efecto del bicarbonato vs. las ELI en la reversión del bloqueo de los canales de Na<sup>+</sup> inducido por la bupivacaína.

Es importante reseñar los resultados controvertidos de los estudios que han comparado ambas terapias con el mismo agente tóxico, en este caso la amitriptilina. Parte de las disimilitudes deben ponerse en relación con la metodología empleada y con las diferentes especies utilizadas.

La flecainida es un antiarrítmico de clase C de Vaughn-Williams que se utiliza principalmente en el tratamiento de las taquiarritmias ventriculares y supraventriculares. Bloquea los canales de sodio y de potasio y además es un agente muy lipofílico con un logP de 3, lo que hace suponer que puede ser susceptible, en caso de intoxicación, al tratamiento con emulsiones lipídicas. En un modelo de intoxicación por flecainida en conejos se comparó la eficacia del tratamiento con ELI vs. bicarbonato. (103) Los animales fueron instrumentalizados y a continuación se perfundió flecainida intravenosa hasta inducir una disminución de la PAM del 60% de su valor basal. Al alcanzar el objetivo tóxico, los animales recibieron bicarbonato al 8,4% a 3 ml/kg o ELI al 20% a 3 ml/kg en un intervalo de 30 segundos. Se evaluaron los parámetros hemodinámicos y los efectos en el intervalo QRS durante el periodo de duración del estudio. En el grupo bicarbonato los animales recuperaron de forma significativa cifras de PAM más elevadas con relación al grupo ELI en los primeros 5 minutos. Sin embargo, a los 15 minutos, que fue el tiempo objetivo de recuperación que plantearon en su experimento, los autores no encontraron diferencias significativas entre ambos grupos ni en la evolución de los parámetros hemodinámicos ni en la recuperación del intervalo QRS. Este estudio muestra de nuevo una evolución hemodinámica claramente más favorable en el grupo bicarbonato, sin diferencias entre los grupos en la conducción ventricular. Los autores no encontraron que los niveles de flecainida fueran superiores en el grupo ELI (que indirectamente hace presuponer un secuestro de la flecainida en las ELI), y lo ponen en relación con la disminución de la liposolubilidad de este agente en pH fisiológico. Otros estudios han mostrado que las ELI asocian una disminución moderada de la vida media de la bupivacaína y de sus concentraciones plasmáticas en voluntarios, con resultados no uniformes en la evaluación de otras toxinas lipofílicas en modelos experimentales en animales. (43,104,105) Nosotros en nuestro modelo no encontramos diferencias entre los tres grupos en la evolución de los niveles plasmáticos de bupivacaína.

Como resumen de los estudios que han comparado la eficacia del bicarbonato frente a las ELI en la reversión de la toxicidad por agentes bloqueantes de canales del  $\text{Na}^+$ , podemos reseñar que en su mayoría muestran resultados más favorables para la recuperación con la administración de bicarbonato frente a la infusión de lípidos, y en un análisis pormenorizado de los mismos un efecto precoz en la recuperación de los parámetros electrofisiológicos, lo que es concordante con los hallazgos mostrados en nuestra investigación. Como quiera que la intoxicación por AL es un cuadro extremadamente grave y que puede ser mortal desde los primeros minutos desde la instauración de la clínica, el factor tiempo es crucial. Una vez que aparece la cardiotoxicidad parece que la sobrecarga de sodio y la alcalosis inducida por el bicarbonato actúan más rápido que el Intralipid. El mecanismo de acción del Intralipid que necesita capturar las moléculas de AL y después transportarlas y alejarlas del corazón y del SNC lo que puede explicar que su actuación sea más lenta que el bicarbonato sódico. Destacar que, en nuestro conocimiento, ningún estudio ha comparado la eficacia de ambos antídotos en la intoxicación por AL.

#### **4.6 COMPARACIÓN CON ESTUDIOS PREVIOS DEL EFECTO DEPENDIENTE DE LA FRECUENCIA CARDÍACA O “USE-DEPENDENT EFFECT” DE LA BUPIVACAÍNA Y SU REVERSIÓN CON BICARBONATO SÓDICO O SOLUCIONES SALINAS HIPERTÓNICAS VERSUS EMULSIONES LIPÍDICAS**

---

Existen datos de estudios *in vitro* y en animales que demuestran la importancia de la frecuencia cardíaca para determinar el grado de bloqueo de los canales de  $\text{Na}^+$  de los AL y de otros fármacos bloqueantes de los canales de  $\text{Na}^+$ . Cuando aumenta la frecuencia cardíaca, se incrementa el número de canales de  $\text{Na}^+$  activados e inactivados por unidad de tiempo lo que implica un aumento del número de sitios de unión disponibles para estas sustancias. Además, el aumento de la frecuencia cardíaca disminuye el tiempo disponible para la recuperación. Menos canales vuelven a la conformación de reposo antes de la siguiente despolarización, y el bloqueo del canal de sodio en estado estacionario aumenta. Por lo tanto, la  $V_{\text{max}}$  disminuye.

No hemos encontrado estudios “*in vivo*” que hayan evaluado los efectos frecuencia-dependiente de la bupivacaína en dosis tóxicas. En el estudio clásico de Knudsen et al., en voluntarios, se administró bupivacaína en dosis crecientes hasta que los pacientes presentaban síntomas neurológicos o con un límite de dosis máxima de 250 mg, y se estudiaron entre otros, los efectos en el ECG de la estimulación transesofágica a una frecuencia de 120 lpm. El intervalo QRS se incrementó en un 9% en comparación con el valor basal. Las concentraciones máximas plasmá-

ticas arteriales en ese estudio fueron de  $4,1 \mu\text{g}/\text{mL}$ . En nuestro estudio, la estimulación a 120 lpm, indujo un incremento máximo en el QRS de un 209%, con concentraciones más elevadas de bupivacaína. Sin embargo, si analizamos los valores en el grupo control al finalizar el estudio a los 30 minutos, con concentraciones medias de bupivacaína de  $6,6 \mu\text{g}/\text{mL}$ , el incremento del QRS era del 23%, mostrando una concordancia de los resultados de ambos estudios. Estas diferencias se deben relacionar tanto con la concentración de bupivacaína en sangre, como con las diferencias inherentes a la metodología (estudio experimental en animales frente a estudio en humanos). (106)

Como consecuencia de la importancia de los efectos frecuencia dependiente de la bupivacaína diversos estudios experimentales in vivo han pretendido averiguar la magnitud de este efecto cardiotoxico. Sin embargo, a pesar de utilizar las mismas dosis de bupivacaína en perros (87) Bruelle et al., no consiguieron estimular la aurícula con una intensidad de 3 veces el umbral diastólico, además uno de los animales presentó fibrilación ventricular al realizar el protocolo de estimulación. Posteriormente Lefrant et al., en cerdos evaluaron los efectos cardiotoxicos de la misma dosis de bupivacaína de  $4 \text{ mg}/\text{kg}$  y nuevamente reportaron imposibilidad de estimular la aurícula, el estudio no informa en este caso de la intensidad de la estimulación realizada (107). Un año después el mismo grupo de Lefrant, (108) en un estudio en cerdos en el que comparaba la toxicidad de la bupivacaína, con la de la lidocaína y una mezcla de bupivacaína + lidocaína, nuevamente no consiguieron estimular el corazón y por tanto no aportan datos acerca del efecto del aumento de la frecuencia cardiaca en la conducción ventricular. En el estudio más reciente de este grupo de investigación, realizado por Candela et al., en el que se investigó la recuperación de los parámetros electrofisiológicos, tras la administración de  $4 \text{ mg}/\text{kg}$  de bupivacaína con dos emulsiones lipídicas, no estudiaron el impacto en los efectos use-dependent de la bupivacaína. No podemos comparar nuestros resultados, con el efecto use-dependent tan intenso observado con la bupivacaína en dosis tóxicas en modelos in vivo. La estimulación ventricular a frecuencias rápidas pone de manifiesto un fenómeno que está oculto en ritmo sinusal mostrando una alteración muy importante de la conducción, con un aumento de la duración del QRS de  $\approx 400\%$  a velocidades de estimulación de 150 lpm. Además, la recuperación de la duración del QRS a estas frecuencias fue lenta con cualquiera de los dos antídotos, aunque algo más rápida con el bicarbonato. Es concebible que, a medida que la afinidad por el canal de sodio aumenta por la frecuencia cardíaca, el antídoto tarda más tiempo en desplazar a la bupivacaína del canal.

Una consecuencia clínica del intenso efecto use-dependent producido por la bupivacaína es que los fármacos que aumentan significativamente la frecuencia cardíaca podrían ser potencialmente perjudiciales si se utilizan en el tratamiento de una intoxicación por bupivacaína. En una

intoxicación grave, el uso de dosis elevadas de adrenalina y el aumento de la frecuencia cardíaca asociado a su administración podrían amplificar la acción use-dependent de la bupivacaína. Las guías de la sociedad americana de anestesia regional de manejo de la intoxicación sistémica por AL, advierten de evitar el uso de dosis elevadas de adrenalina. (89) El deterioro de la contractilidad provocado por la bupivacaína hace que se recomienden dosis reducidas de adrenalina para minimizar el aumento que induce en la postcarga. Además de los efectos adversos metabólicos de la adrenalina, el aumento de la frecuencia cardíaca podría amplificar su efecto use-dependent y favorecer finalmente la aparición de arritmias por reentrada.

Creemos que una de las razones que justifica que los estudios mencionados no pudieron estimular el corazón radica en la diferencia en la intensidad de estimulación. Nosotros observamos al desarrollar nuestro modelo de investigación en los primeros animales que la bupivacaína inducía una disminución de la excitabilidad del corazón, por ello nuestro protocolo de estimulación ventricular se realizó con una intensidad de 30 mA. Este efecto de los AL ya fue descrito por Pitkanen et. en un modelo de corazón aislado de conejo según la técnica de Langendorff, que fue expuesto a diferentes concentraciones de bupivacaína, lidocaína y ropivacaína. (109) La exposición a concentraciones crecientes de los tres anestésicos aumentó proporcionalmente el voltaje requerido para estimular la aurícula. Con la concentración más elevada de bupivacaína (13 µg/ml) no fue posible la estimulación auricular, mientras que la estimulación del ventrículo sólo pudo realizarse en una de las seis preparaciones. El incremento del voltaje fue desde  $\approx 1,8$  voltios de forma basal hasta  $\approx 40-100$  voltios cuando se administró la bupivacaína. La implicación clínica de este efecto de la bupivacaína sobre la excitabilidad miocárdica es que ante una parada cardíaca si se requiere la inserción de un marcapasos, este podría no ser eficaz, o se requeriría un incremento considerable de la intensidad de estimulación. Nosotros no medimos de forma secuencial el umbral ventricular a largo del estudio con las diferentes concentraciones de bupivacaína en nuestra serie, por tanto, desconocemos el umbral de estimulación ventricular corresponde con cada nivel plasmático de bupivacaína.



# 5. LIMITACIONES



## 5. LIMITACIONES

Existen una serie de limitaciones en nuestra investigación que deben ser consideradas. En la actualidad existe un intenso debate respecto a qué especie es más apropiada para el estudio de la intoxicación por AL, y que permita hacer una extrapolación lo más cercana posible a lo que sucede con los humanos. (110) Se ha descrito que la administración de lípidos en cerdos puede provocar una reacción pseudoalérgica no mediada por IgE, sino por una activación inadecuada del complemento o CARPA. (111) Estas reacciones anafilactoides se observan más comúnmente con fármacos liposomales y disolventes micelares utilizados como vehículos en la “nanomedicina”, y que contienen lípidos anfífilicos que sirven como disolventes de agentes anticancerígenos (por ejemplo, doxorubicina, daunorrubicina, paclitaxel) que en emulsión lipídica sola. (112) Estudios previos muestran que las emulsiones lipídicas son más efectivas en ratas, conejos, perros y en humanos que en cerdos para revertir los efectos de la acción tóxica de los AL y otras drogas lipofílicas. (110) Los cerdos pueden estar predispuestos a desarrollar una reacción similar a la de CARPA a las emulsiones lipídicas, que típicamente cursa desde un punto de vista hemodinámico con elevación de la presión arterial pulmonar e hipotensión sistémica. Por lo tanto, es posible que la infusión de emulsiones lipídicas active la cascada del complemento en los cerdos, dando lugar a efectos cutáneos, pulmonares y cardiovasculares similares a los comunicados por Niiya et al. (113) Sin embargo, debemos considerar que el corazón del cerdo es el que se considera con mayores similitudes con el corazón humano, a nivel histológico, electrofisiológico y hemodinámico (114). Parece que los animales pequeños de experimentación (ratas, conejos) tienen grandes diferencias a nivel celular y molecular con el corazón humano. Tenemos que destacar que en nuestro estudio algunos cerdos presentaron enrojecimiento de la piel durante la infusión de Intralipid. Nosotros no estudiamos las presiones en arteria pulmonar, sin embargo no observamos alteraciones hemodinámicas, electrofisiológicas ni biológicas asociadas a la reacción cutánea. Esto se investigó en profundidad en el grupo control al que solo se administró Intralipid (sin administrar bupivacaína previamente). Es importante destacar que en nuestro conocimiento no existen datos acerca de los efectos de las ELI en las presiones pulmonares en otros animales de investigación, por tanto desconocemos si también se induce hipertensión pulmonar.

Otra limitación que se debe considerar es la relacionada con los efectos hemodinámicos y electrofisiológicos de los agentes anestésicos administrados como parte del protocolo de sedación y anestesia como la ketamina, el tiopental sódico y el sevoflurano. (115, 116) Sin embargo, todos los cerdos fueron anestesiados según el mismo protocolo así que la comparación de los grupos de tratamiento puede considerarse válida.

Finalmente, nuestros resultados se han observado en un modelo de intoxicación no letal por bupivacaína. Desconocemos si nuestros hallazgos pueden ser corroborados en un modelo de intoxicación letal por bupivacaína. Sin embargo, en el grupo de animales en los que estudiamos la correlación entre la toxicidad electrofisiológica y hemodinámica de dosis progresivas de bupivacaína hasta el éxitus de los animales, hubo una asociación entre la duración del intervalo QRS y la progresiva disminución de la presión arterial media, es decir de forma concomitante al incremento del QRS se asociaba una disminución de la presión arterial. Esto sugiere que los fármacos que mejoren la conducción y recuperación del QRS afectarían positivamente la situación hemodinámica como ya se ha demostrado en otros estudios. (65)

# 6. CONCLUSIONES



## 6. CONCLUSIONES

En la presente investigación, hemos analizado si el bicarbonato sódico neutralizada los efectos tóxicos electrofisiológicos de una dosis no letal de bupivacaína en un modelo experimental porcino, y lo hemos comparado con los efectos de la administración de emulsiones lipídicas y con un grupo control sin la administración de antídotos. Con nuestra metodología de estudio hemos obtenido unos resultados que podemos elevar a conclusiones y que pasamos a enumerar.

### **Primera**

La administración de bicarbonato sódico intravenoso ha revertido las alteraciones cardiotoxicas electrofisiológicas inducidas por una dosis no letal de bupivacaína.

### **Segunda**

La administración de bicarbonato sódico intravenoso ha revertido de forma más precoz en comparación con las emulsiones lipídicas y el grupo control, la mayoría de las alteraciones cardiotoxicas electrofisiológicas inducidas por una dosis no letal de bupivacaína.

### **Tercera**

La administración de bicarbonato sódico intravenoso ha revertido de forma más precoz, en comparación con las emulsiones lipídicas y el grupo control, las alteraciones de la conducción ventricular en ritmo sinusal inducidas por una dosis no letal de bupivacaína.

### **Cuarta**

La administración de bicarbonato sódico intravenoso ha revertido de forma más precoz, en comparación con las emulsiones lipídicas y el grupo control, las alteraciones de la conducción desencadenadas por la estimulación ventricular con frecuencias rápidas o efecto frecuencia-dependiente inducidas por una dosis no letal de bupivacaína.

### **Quinta**

La administración de bicarbonato sódico como antídoto en una intoxicación no letal por bupivacaína, se ha asociado a una disminución no significativa y transitoria de la presión arterial con posterior recuperación y sin diferencias con las emulsiones lipídicas, en el mismo contexto.



# 7. BIBLIOGRAFÍA



## 7. BIBLIOGRAFÍA

1. Heavner JE. Local anesthetics. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2007; 20(4): 336-42.
2. Miller RD, editor. *Miller's Anesthesia*. 9ª ed. California: Elsevier; 2016.
3. Rosa-Díaz J, Navarrete-Zuazo V, Díaz-Mendiondo M. Aspectos básicos del dolor postoperatorio y la analgesia multimodal preventiva. *Rev Mex Anest*. 2014; 37(1): 18-26.
4. López S, López A, Zaballos M, Argente P, Bustos F, Carrero C, Cía P, de Andrés J, Echeverría M, Gomar C, González J, Isar MC, Jiménez A, Moliner S, Salgado I, Torres LM. Grupo de trabajo sobre fisiopatología y tratamiento del dolor en cirugía ambulatoria. Recomendaciones sobre el manejo del dolor agudo postoperatorio en cirugía ambulatoria. *Asecma*. 2012. Disponible en: [http://www.asecma.org/Documentos/Blog/Guia\\_DAP.pdf](http://www.asecma.org/Documentos/Blog/Guia_DAP.pdf)
5. Brennan TJ. Pathophysiology of postoperative pain. *J Pain*. 2011; 152 (3 Suppl): S33-S40.
6. Carrillo-Esper R. et al. Una nueva propuesta de la medicina perioperatoria. El protocolo ERAS. *Rev Mex Anest*. 2013; 36(S1): S296-S301.
7. Simpson D, Curran MP, Oldfield V, Keating GM. Ropivacaine: a review of its use in regional anaesthesia and acute pain management. *Drugs*. 2005; 65(18): 2675-2717.
8. Sekandarzad MW, van Zundert AAJ, Doornebal CW, Hollmann MW. Regional anesthesia and analgesia in cancer care: is it time to break the bad news? *Curr Opin Anaesthesiol*. 2017; 30(5): 606-612.
9. Rosenberg PH, Veering BT, Urmey WF. Maximum recommended doses of local anesthetics: a multifactorial concept. *Reg Anesth Pain Med*. 2004; 29(6): 564-575.
10. Mulroy MF. Systemic toxicity and cardiotoxicity from local anesthetics: incidence and preventive measures. *Reg Anesth Pain Med*. 2002; 27(6): 556-561.
11. Butterworth JF, Mackey DC, Wasnick JD, Morgan GE, Mikhail MS. *Anestesiología clínica de Morgan y Mikhail*. 6ª ed. México: Manual moderno; 2020.
12. Scholz A. Mechanisms of (local) anaesthetics on voltage-gated sodium and other ion channels. *Br J Anaesth*. 2002; 89(1): 52-61.
13. Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK, Cahalan MK, Stock MC, Ortega R. *Fundamentos de Anestesia Clínica*. 1ª ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2016.

14. Burm AG, Vermeulen NP, van Kleef JW, de Boer AG, Spierdijk J, Breimer DD. Pharmacokinetics of lignocaine and bupivacaine in surgical patients following epidural administration. Simultaneous investigation of absorption and disposition kinetics using stable isotopes. *Clin Pharmacokinet.* 1987; 13(3): 191-203.
15. Emanuelsson BM, Persson J, Alm C, Heller A, Gustafsson LL. Systemic absorption and block after epidural injection of ropivacaine in healthy volunteers. *Anesthesiology.* 1997; 87(6): 1309-1317.
16. Mazoit JX, Dalens BJ. Pharmacokinetics of local anaesthetics in infants and children. *Clin Pharmacokinet.* 2004; 43(1): 17-32.
17. Mandal NG, Surapaneni S. Regional anaesthesia in pre-eclampsia: advantages and disadvantages. *Drugs.* 2004; 64(3): 223-236.
18. Burm AG, de Boer AG, van Kleef JW, Vermeulen NP, de Leede LG, Spierdijk J, Breimer DD. Pharmacokinetics of lidocaine and bupivacaine and stable isotope labelled analogues: A study in healthy volunteers. *Biopharm Drug Dispos.* 1988; 9(1): 85-95.
19. Veering BT, Burm AG, Vletter AA, van den Heuvel RP, Onkenhout W, Spierdijk J. The effect of age on the systemic absorption, disposition and pharmacodynamics of bupivacaine after epidural administration. *Clin Pharmacokinet.* 1992; 22(1): 75-84.
20. Morrison LM, Emanuelsson BM, McClure JH, Pollok AJ, McKeown DW, Brockway M, Jozwiak H, Wildsmith JA. Efficacy and kinetics of extradural ropivacaine: comparison with bupivacaine. *Br J Anaesth.* 1994; 72(2): 164-169.
21. Neal JM, Bernardis CM, Butterworth JF 4th, Di Gregorio G, Drasner K, Hejtmanek MR, Mulroy MF, Rosenquist RW, Weinberg GL. ASRA practice advisory on local anesthetic systemic toxicity. *Reg Anesth Pain Med.* 2010; 35(2): 152-161.
22. Jones JW, Davis AT. Stability of bupivacaine hydrochloride in polypropylene syringes. *Am J Hosp Pharm.* 1993; 50(11): 2364-2365.
23. Kjønneksen I, Brustugun J, Niemi G, Breivik H, Anderssen E, Klem W. Stability of an epidural analgesic solution containing adrenaline, bupivacaine and fentanyl. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2000; 44(7): 864-867.
24. Allen LV Jr, Stiles ML, Wang DP, Tu YH. Stability of bupivacaine hydrochloride, epinephrine hydrochloride, and fentanyl citrate in portable infusion-pump reservoirs. *Am J Hosp Pharm.* 1993; 50(4): 714-715.
25. Tu YH, Stiles ML, Allen LV Jr. Stability of fentanyl citrate and bupivacaine hydrochloride in portable pump reservoirs. *Am J Hosp Pharm.* 1990; 47(9): 2037-2040.
26. Albright GA. Cardiac arrest following regional anesthesia with etidocaine or bupivacaine. *Anesthesiology.* 1979; 51(4): 285-287.
27. Dillane D, Finucane BT. Local anesthetic systemic toxicity. *Can J Anaesth.* 2010; 57(4): 368-380.
28. 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(4): 442-445.
29. Wolfe JW, Butterworth JF. Local anesthetic systemic toxicity: update on mechanisms and treatment. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2011; 24(5): 561-566.
30. Cave G, Harrop-Griffiths W, Harvey M, Meek T, Picard J, Short T, Weinberg G. Management of severe local anaesthetic toxicity. *The Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland*; 2010. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.21466/g.MOSLAT2.2010>

31. Clarkson CW, Hondeghem LM. Evidence for a specific receptor site for lidocaine, quinidine, and bupivacaine associated with cardiac sodium channels in guinea pig ventricular myocardium. *Circ Res.* 1985; 56(4): 496-506.
32. Butterworth JF 4th. Models and mechanisms of local anesthetic cardiac toxicity: a review. *Reg Anesth Pain Med.* 2010; 35(2): 167-176.
33. Antzelevitch C, Di Diego JM, Argenziano M. Tpeak-Tend as a predictor of ventricular arrhythmogenesis. *Int J Cardiol.* 2017; 249: 75-76.
34. De Diego C, Zaballos M, Quintela O, Sevilla R, Callejo D, González-Panizo J, Anadón MJ, Almendral J. Bupivacaine toxicity increases transmural dispersion of repolarization, developing of a brugada-like pattern and ventricular arrhythmias, which is reversed by lipid emulsion administration. Study in an experimental porcine model. *Cardiovasc Toxicol.* 2019; 19(5): 432-440.
35. McCaslin PP, Butterworth J. Bupivacaine suppresses  $[Ca^{2+}]_i$  oscillations in neonatal rat cardiomyocytes with increased extracellular  $K^+$  and is reversed with increased extracellular  $Mg^{2+}$ . *Anesth Analg.* 2000; 91(1): 82-88.
36. Weinberg GL, Palmer JW, VadeBoncouer TR, Zuechner MB, Edelman G, Hoppel CL. Bupivacaine inhibits acylcarnitine exchange in cardiac mitochondria. *Anesthesiology.* 2000; 92(2): 523-528.
37. Unami A, Shinohara Y, Ichikawa T, Baba Y. Biochemical and microarray analyses of bupivacaine-induced apoptosis. *J Toxicol Sci.* 2003; 28(2): 77-94.
38. Joseph A, Montague R, Effendi AR, Urbanska RA, Vogel S, Winnie AP, Rabito SF. Effect of bupivacaine and levobupivacaine on exocytotic norepinephrine release from rat atria. *Anesthesiology.* 2005; 102(5): 977-984.
39. Weinberg GL, VadeBoncouer T, Ramaraju GA, Garcia-Amaro MF, Cwik MJ. Pretreatment or resuscitation with a lipid infusion shifts the dose-response to bupivacaine-induced asystole in rats. *Anesthesiology.* 1998; 88(4): 1071-1075.
40. Rosenblatt MA, 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.
41. Zausig YA, Zink W, Keil M, Sinner B, Barwing J, Wiese CH, Graf BM. Lipid emulsion improves recovery from bupivacaine-induced cardiac arrest, but not from ropivacaine- or mepivacaine-induced cardiac arrest. *Anesth Analg.* 2009; 109(4): 1323-1326.
42. Aumeier C, Kasdorf B, Gruber M, Busse H, Wiese CH, Zink W, Graf BM, Zausig YA. Lipid emulsion pretreatment has different effects on mepivacaine and bupivacaine cardiac toxicity in an isolated rat heart model. *Br J Anaesth.* 2014; 112(4): 735-741.
43. Litonius ES, Niiya T, Neuvonen PJ, Rosenberg PH. Intravenous lipid emulsion only minimally influences bupivacaine and mepivacaine distribution in plasma and does not enhance recovery from intoxication in pigs. *Anesth Analg.* 2012; 114(4): 901-906.
44. Mottram AR, Valdivia CR, Makielski JC. Fatty acids antagonize bupivacaine-induced  $I(Na)$  blockade. *Clin Toxicol (Phila).* 2011; 49(8): 729-733.
45. Steinberg HO, Paradisi G, Hook G, Crowder K, Cronin J, Baron AD. Free fatty acid elevation impairs insulin-mediated vasodilation and nitric oxide production. *Diabetes.* 2000; 49(7): 1231-1238.
46. Fettiplace MR, Weinberg G. The mechanisms underlying lipid resuscitation therapy. *Reg Anesth Pain Med.* 2018; 43(2): 138-149.

47. Fettiplace MR, Kowal K, Ripper R, Young A, Lis K, Rubinstein I, Bonini M, Minshall R, Weinberg G. Insulin signaling in bupivacaine-induced cardiac toxicity: sensitization during recovery and potentiation by lipid emulsion. *Anesthesiology*. 2016; 124(2): 428-442.
48. Drosatos K, Bharadwaj KG, Lympieropoulos A, Ikeda S, Khan R, Hu Y, Agarwal R, Yu S, Jiang H, Steinberg SF, Blaner WS, Koch WJ, Goldberg IJ. Cardiomyocyte lipids impair  $\beta$ -adrenergic receptor function via PKC activation. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2011; 300(3): E489-499.
49. Haastруп AT, Stepniakowski KT, Goodfriend TL, Egan BM. Intralipid enhances  $\alpha$ 1-adrenergic receptor-mediated pressor sensitivity. *Hypertension*. 1998; 32(4): 693-698.
50. Van de Velde M, Wouters P, Rolf N, Vanaken H, Flameng W, Vandermeersch E. Long-chain triglycerides improve recovery from myocardial stunning in conscious dogs. *Cardiovasc Res*. 1996; 32(6): 1008-1015.
51. Van de Velde M, DeWolff M, Leather HA, Wouters PF. Effects of lipids on the functional and metabolic recovery from global myocardial stunning in isolated rabbit hearts. *Cardiovasc Res*. 2000; 48(1): 129-137.
52. Lou PH, Lucchinetti E, Zhang L, Affolter A, Schaub MC, Gandhi M, Hersberger M, Warren BE, Lemieux H, Sobhi HF, Clanachan AS, Zaugg M. The mechanism of Intralipid®-mediated cardioprotection complex IV inhibition by the active metabolite, palmitoylcarnitine, generates reactive oxygen species and activates reperfusion injury salvage kinases. *PLoS ONE*. 2014; 9(1): e87205.
53. Hoegberg LCG, Gosselin S. Lipid resuscitation in acute poisoning: after a decade of publications, what have we really learned? *Curr Opin Anaesthesiol*. 2017; 30(4): 474-479.
54. Zaballos M, Sevilla R, González J, Callejo D, de Diego C, Almendral J, Quintela O, Anadón MJ. Analysis of the temporal regression of the QRS widening induced by bupivacaine after Intralipid administration. Study in an experimental porcine model. *Rev Esp Anesthesiol Reanim*. 2016; 63(1): 13-21.
55. Corwin DJ, Topjian A, Banwell BL, Osterhoudt K. Adverse events associated with a large dose of intravenous lipid emulsion for suspected local anesthetic toxicity. *Clin Toxicol*. 2017; 55(6): 603-607.
56. Hayes BD, Gosselin S, Calello DP, Nacca N, Rollins CJ, Abourbih D, Morris M, Nesbitt-Miller A, Morais JA, Lavergne V; Lipid Emulsion Workgroup. Systematic review of clinical adverse events reported after acute intravenous lipid emulsion administration. *Clin Toxicol (Phila)*. 2016; 54(5): 365-404.
57. Merchant RM, Topjian AA, Panchal AR, Cheng A, Aziz K, Berg KM, Lavonas EJ, Magid DJ; Adult Basic and Advanced Life Support, Pediatric Basic and Advanced Life Support, Neonatal Life Support, Resuscitation Education Science, and Systems of Care Writing Groups. Part 1: Executive Summary: 2020 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation*. 2020; 142(16 suppl 2): S337-S357.
58. Nelson LS, Howland MA, Lewin NA, Smith SW, Goldfrank LR, Hoffman RS. Goldfrank's toxicologic emergencies. 11<sup>a</sup> ed. New York: McGraw-Hill Education; 2019.
59. Bailey DJ Jr. Cardiotoxic effects of quinidine and their treatment. *Arch Intern Med*. 1960; 105: 13-22.
60. Bellet S, Wasserman F. The effects of molar sodium lactate in reversing the cardiotoxic effect of hyperpotassemia. *AMA Arch Intern Med*. 1957; 100(4): 565-581.
61. Brown TC. Sodium bicarbonate treatment for tricyclic antidepressant arrhythmias in children. *Med J Aust*. 1976; 2(10): 380-382.
62. Brucoleri RE, Burns MM. A literature review of the use of sodium bicarbonate for the treatment of QRS widening. *J Med Toxicol*. 2016; 12(1): 121-129.
63. Kohlhardt M. A quantitative analysis of the Na<sup>+</sup>-dependence of V<sub>max</sub> of the fast action potential in mammalian ventricular myocardium. Saturation characteristics and the modulation of a drug-induced INa blockade by [Na<sup>+</sup>]<sub>o</sub>. *Pflugers Arch*. 1982; 392(4): 379-387.

64. McCabe JL, Cobaugh DJ, Menegazzi JJ, Fata J. Experimental tricyclic antidepressant toxicity: a randomized, controlled comparison of hypertonic saline solution, sodium bicarbonate, and hyperventilation. *Ann Emerg Med.* 1998; 32(3 Pt 1): 329-333.
65. Seger DL. A critical reconsideration of the clinical effects and treatment recommendations for sodium channel blocking drug cardiotoxicity. *Toxicol Rev.* 2006; 25(4): 283-296.
66. Hoffman JR, McElroy CR. Bicarbonate therapy for dysrhythmia and hypotension in tricyclic antidepressant overdose. *West J Med.* 1981; 134(1): 60-64.
67. Callahan M. Tricyclic antidepressant overdose. *J Am Coll Emerg Physicians.* 1979; 8(10): 413-425.
68. Winkelmann BR, Leinberger H. Life-threatening flecainide toxicity. A pharmacodynamic approach. *Ann Intern Med.* 1987; 106(6): 807-814.
69. Pentel P, Benowitz N. Efficacy and mechanism of action of sodium bicarbonate in the treatment of desipramine toxicity in rats. *J Pharmacol Exp Ther.* 1984; 230(1): 12-19.
70. Bou-Abboud E, Nattel S. Relative role of alkalosis and sodium ions in reversal of class I antiarrhythmic drug-induced sodium channel blockade by sodium bicarbonate. *Circulation.* 1996; 94(8): 1954-1961.
71. Parker RB, Perry GY, Horan LG, Flowers NC. Comparative effects of sodium bicarbonate and sodium chloride on reversing cocaine-induced changes in the electrocardiogram. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1999; 34(6): 864-869.
72. Stone CK, Kraemer CM, Carroll R, Low R. Does a sodium-free buffer affect QRS width in experimental amitriptyline overdose? *Ann Emerg Med.* 1995; 26(1): 58-64.
73. Prudhommeaux JL, Lechat P, Auclair MC. Étude expérimentale de l'influence des ions sodium sur la toxicité cardiaque de l'imipramine. *Thérapie.* 1968; 23(3): 675-683.
74. Sasyniuk BI, Jhamandas V, Valois M. Experimental amitriptyline intoxication: treatment of cardiac toxicity with sodium bicarbonate. *Ann Emerg Med.* 1986; 15(9): 1052-1059.
75. Wilson LD, Shelat C. Electrophysiologic and hemodynamic effects of sodium bicarbonate in a canine model of severe cocaine intoxication. *J Toxicol Clin Toxicol.* 2003; 41(6): 777-788.
76. Beckman KJ, Parker RB, Hariman RJ, Gallastegui JL, Javaid JI, Bauman JL. Hemodynamic and electrophysiological actions of cocaine. Effects of sodium bicarbonate as an antidote in dogs. *Circulation.* 1991; 83(5): 1799-1807.
77. Scalabrini A, Corregiari F, Silva MR. Effects of hypertonic sodium chloride solution on the electrophysiologic alterations caused by bupivacaine in the dog heart. *Braz J Med Biol Res.* 2003; 36(4): 531-539.
78. Holmström A, Akeson J. Cerebral blood flow at 0.5 and 1.0 minimal alveolar concentrations of desflurane or sevoflurane compared with isoflurane in normoventilated pigs. *J Neurosurg Anesthesiol.* 2003; 15(2): 90-97.
79. Weiser TG, Haynes AB, Molina G, Lipsitz SR, Esquivel MM, Uribe-Leitz T, Fu R, Azad T, Chao TE, Berry WR, Gawande AA. Estimate of the global volume of surgery in 2012: an assessment supporting improved health outcomes. *Lancet.* 2015; 385 Suppl 2: S11.
80. Vasilopoulos T, Wardhan R, Rashidi P, Fillingim RB, Wallace MR, Crispin PL, Parvataneni HK, Prieto HA, Machuca TN, Hughes SJ, Murad GJA, Tighe PJ; Temporal Postoperative Pain Signatures (TEMPOS) Group. Patient and procedural determinants of postoperative pain trajectories. *Anesthesiology.* 2021; 134(3): 421-434.

81. Pushpanathan E, Setty T, Carvalho B, Sultan P. A systematic review of postoperative pain outcome measurements utilised in regional anesthesia randomized controlled trials. *Anesthesiol Res Pract.* 2018; 2018: 1-13.
82. Arumugam S, Contino V, Kolli S. Local anesthetic systemic toxicity (LAST) – A review and update. *Curr Anesthesiol Rep.* 2020; 10(2): 218-226.
83. 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.
84. Candela D, Louart G, Bousquet PJ, Muller L, Nguyen M, Boyer JC, Peray PA, Goret L, Ripart J, Lefrant JY, de La Coussaye JE. Reversal of bupivacaine-induced cardiac electrophysiologic changes by two lipid emulsions in anesthetized and mechanically ventilated piglets. *Anesth Analg.* 2010; 110(5): 1473-1479.
85. Manohar M, Parks CM. Porcine systemic and regional organ blood flow during 1.0 and 1.5 minimum alveolar concentrations of sevoflurane anesthesia without and with 50% nitrous oxide. *J Pharmacol Exp Ther.* 1984; 231(3): 640-648.
86. Surawicz B, Childers R, Deal BJ, Gettes LS, Bailey JJ, Gorgels A, Hancock EW, Josephson M, Kligfield P, Kors JA, Macfarlane P, Mason JW, Mirvis DM, Okin P, Pahlm O, Rautaharju PM, van Herpen G, Wagner GS, Wellens H; American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; American College of Cardiology Foundation; Heart Rhythm Society. AHA/ACCF/HRS recommendations for the standardization and interpretation of the electrocardiogram: Part III: intraventricular conduction disturbances: a scientific statement from the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; the American College of Cardiology Foundation; and the Heart Rhythm Society. Endorsed by the International Society for Computerized Electrocardiology. *J Am Coll Cardiol.* 2009; 53(11): 976-981.
87. Bruelle P, Lefrant JY, de La Coussaye JE, Peray PA, Desch G, Sassine A, Eledjam JJ. Comparative electrophysiologic and hemodynamic effects of several amide local anesthetic drugs in anesthetized dogs. *Anesth Analg.* 1996; 82(3): 648-656.
88. Hotvedt R, Refsum H, Helgesen KG. Cardiac electrophysiologic and hemodynamic effects related to plasma levels of bupivacaine in the dog. *Anesth Analg.* 1985; 64(4): 388-394.
89. Neal JM, Barrington MJ, Fettiplace MR, Gitman M, Memtsoudis SG, Mörwald EE, Rubin DS, Weinberg G. The third American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine Practice Advisory on local anesthetic systemic toxicity: executive summary 2017. *Reg Anesth Pain Med.* 2018; 43(2): 113-123.
90. Stehr SN, Ziegeler JC, Pexa A, Oertel R, Deussen A, Koch T, Hübler M. 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.
91. Dureau P, Charbit B, Nicolas N, Benhamou D, Mazoit JX. Effect of Intralipid® on the dose of ropivacaine or levobupivacaine tolerated by volunteers: a clinical and pharmacokinetic study. *Anesthesiology.* 2016; 125(3): 474-483.
92. de Queiroz Siqueira M, Chassard D, Musard H, Heilporn A, Cejka JC, Leveneur O, Allaouchiche B, Rhondali O. Resuscitation with lipid, epinephrine, or both in levobupivacaine-induced cardiac toxicity in newborn piglets. *Br J Anaesth.* 2014; 112(4): 729-734.
93. Morrison SG, Dominguez JJ, Frascarolo P, Reiz S. A comparison of the electrocardiographic cardiotoxic effects of racemic bupivacaine, levobupivacaine, and ropivacaine in anesthetized swine. *Anesth Analg.* 2000; 90(6): 1308-1314.
94. Heinonen JA, Skrifvars MB, Haasio J, Backman JT, Rosenberg PH, Litonius E. Intravenous lipid emulsion for levobupivacaine intoxication in acidotic and hypoxaemic pigs. *Anaesth Intensive Care.* 2016; 44(2): 270-277.

95. Nadrowitz F, Stoetzer C, Foadi N, Ahrens J, Wegner F, Lampert A, Koppert W, de la Roche J, Leffler A. The distinct effects of lipid emulsions used for "lipid resuscitation" on gating and bupivacaine-induced inhibition of the cardiac sodium channel Nav1.5. *Anesth Analg*. 2013; 117(5): 1101-1108.
96. Cave G. Pretreatment with hypertonic saline outperforms sodium bicarbonate in rodent bupivacaine toxicity. *The Internet Journal of Toxicology*. 2003; 1(2): 1-4.
97. García-Ramos S, Fernández I, Zaballos M. Emulsiones lipídicas en la intoxicación por anestésicos locales y otros fármacos. Revisión sobre mecanismos de acción y recomendaciones de uso. *Rev Esp Anesthesiol Reanim*. 2021. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.redar.2021.03.012>
98. Mirrakhimov AE, Ayach T, Barbaryan A, Talari G, Chadha R, Gray A. The role of sodium bicarbonate in the management of some toxic ingestions. *Int J Nephrol*. 2017; 2017: 7831358.
99. Cave G, Harvey M, Prince G, Lahner D, Desmet J. Effect of hypertonic saline on electrocardiography QRS duration in rabbit model of bupivacaine toxicity resuscitated by intravenous lipid: hypertonic saline in intravenous lipid resuscitated bupivacaine toxicity. *Anaesthesia*. 2010; 65(8): 792-798.
100. Varney SM, Bebartha VS, Vargas TE, Boudreau S, Castaneda M. Intravenous lipid emulsion therapy does not improve hypotension compared to sodium bicarbonate for tricyclic antidepressant toxicity: a randomized, controlled pilot study in a swine model. *Acad Emerg Med*. 2014; 21(11): 1212-1219.
101. Perichon D, Turfus S, Gerostamoulos D, Graudins A. An assessment of the in vivo effects of intravenous lipid emulsion on blood drug concentration and haemodynamics following oro-gastric amitriptyline overdose. *Clin Toxicol (Phila)*. 2013; 51(4): 208-215.
102. Tsujikawa S, Matsuura T, Hori K, Mori T, Kuno M, Nishikawa K. Superior efficacy of lipid emulsion infusion over serum alkalization in reversing amitriptyline-induced cardiotoxicity in guinea pig. *Anesth Analg*. 2018; 126(4): 1159-1169.
103. Cave G, Harvey M, Quinn P, Heys D. Hypertonic sodium bicarbonate versus intravenous lipid emulsion in a rabbit model of intravenous flecainide toxicity: no difference, no sink. *Clin Toxicol (Phila)*. 2013; 51(5): 394-397.
104. Litonius E, Tarkkila P, Neuvonen PJ, Rosenberg PH. Effect of intravenous lipid emulsion on bupivacaine plasma concentration in humans. *Anaesthesia*. 2012; 67(6): 600-605.
105. Litonius E, Niiya T, Neuvonen PJ, Rosenberg PH. No antidotal effect of intravenous lipid emulsion in experimental amitriptyline intoxication despite significant entrapment of amitriptyline. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2012; 110(4): 378-383.
106. Knudsen K, Beckman Suurkula M, Blomberg S, Sjövall J, Edvardsson N. Central nervous and cardiovascular effects of i.v. infusions of ropivacaine, bupivacaine and placebo in volunteers. *Br J Anaesth*. 1997; 78(5): 507-514.
107. Lefrant JY, de La Coussaye JE, Ripart J, Muller L, Lalourcey L, Peray PA, Mazoit X, Sassine A, Eledjam JJ. The comparative electrophysiologic and hemodynamic effects of a large dose of ropivacaine and bupivacaine in anesthetized and ventilated piglets. *Anesth Analg*. 2001; 93(6): 1598-1605.
108. Lefrant JY, Muller L, de La Coussaye JE, Lalourcey L, Ripart J, Peray PA, Mazoit X, Dauzat M, Sassine A, Eledjam JJ. Hemodynamic and cardiac electrophysiologic effects of lidocaine-bupivacaine mixture in anesthetized and ventilated piglets. *Anesthesiology*. 2003; 98(1): 96-103.
109. Pitkanen M, Feldman HS, Arthur GR, Covino BG. Chronotropic and inotropic effects of ropivacaine, bupivacaine, and lidocaine in the spontaneously beating and electrically paced isolated, perfused rabbit heart. *Reg Anesth*. 1992; 17(4): 183-192.

- 110.** Weinberg G, Rubinstein I. Pig in a poke: species specificity in modeling lipid resuscitation. *Anesth Analg.* 2012; 114(4): 907-909.
- 111.** Bedocs P, Capacchione J, Potts L, Chugani R, Weiszhar Z, Szebeni J, Buckenmaier CC. Hypersensitivity reactions to intravenous lipid emulsion in swine: relevance for lipid resuscitation studies. *Anesth Analg.* 2014; 119(5): 1094-1101.
- 112.** Szebeni J, Bedocs P, Rozsnyay Z, Weiszhar Z, Urbanics R, Rosivall L, Cohen R, Garbuzenko O, Báthori G, Tóth M, Bünger R, Barenholz Y. Liposome-induced complement activation and related cardiopulmonary distress in pigs: factors promoting reactivity of Doxil and AmBisome. *Nanomedicine.* 2012; 8(2): 176-184.
- 113.** Niiya T, Litonius E, Petäjä L, Neuvonen PJ, Rosenberg PH. Intravenous lipid emulsion sequesters amiodarone in plasma and eliminates its hypotensive action in pigs. *Ann Emerg Med.* 2010; 56(4): 402-408.
- 114.** Suzuki Y, Yeung AC, Ikeno F. The representative porcine model for human cardiovascular disease. *J Biomed Biotechnol.* 2011; 2011: 195483.
- 115.** Zaballos M, Del Blanco B, Sevilla R, De Diego C, Anadon MJ, Jimeno C, Almendral J. Differential effects of sevoflurane and propofol on swine cardiac conduction system. *Vet Anaesth Analg.* 2019; 46(3): 344-351.
- 116.** Aya AG, Robert E, Bruelle P, Lefrant JY, Juan JM, Peray P, Eledjam JJ, de La Coussaye JE. Effects of ketamine on ventricular conduction, refractoriness, and wavelength: potential antiarrhythmic effects: a high-resolution epicardial mapping in rabbit hearts. *Anesthesiology.* 1997; 87(6): 1417-1427.

# 8. ANEXOS



## 8. ANEXOS

### 8.1 HOJA DE RECOGIDA DE DATOS

---



# INTOXICACIÓN POR BUPIVACAÍNA ESTUDIO ELECTROFISIOLÓGICO

## HOJA DE RECOGIDA DE DATOS

FECHA:

PESO:

TALLA

CERDO N°:

--	--	--	--

HORA PREMEDICACIÓN:

KETAMINA DOSIS TOTAL:

--	--

HORA INDUCCIÓN:

TIOPIENTAL DOSIS INDUCCIÓN:

--	--

HORA INICIO DEL MANTENIMIENTO SEVOFLUORANO:

--

FIN CANALIZACIÓN VÍAS Y COLOCACIÓN CATÉTER:

--

HORA EEF BASAL:

--

HORA DE ADMINISTRACIÓN DE BUPIVACAÍNA. INCIDENCIAS

--

HORA EEF BUPIVACAÍNA

--

HORA DE ADMINISTRACIÓN DE INTRALIPIP VS. BICARBONATO

--





## PESO DEL ANIMAL

PESO	TIOPIENTAL BOLUS (4-5mg/Kg)	BUPIVACAÍNA BOLO Y MANT (4m.Kg) 100 µg.kg.min	INTRALIPID BOLO Y MANT 1,5 ml. Kg + 0,25 ml.kg.min	BICARBONATO 2 mEq.kg 1mEq. Kg.h
25		100 mg 30 ml.h		
30		120 36 ml.h		
35		140 42 ml .h		
40				
45				
50				
55				

Para preparar una solución de bupivacaína al 0,5% utilizamos 66,6 (67 ml) 500 mg/ml de bupivacaína al 0,75% y lo diluimos en  $100-66=34$  ml de salino.

## DETEMINACIONES ANALÍTICAS

**Bupivacaína:**

**TO Basal**

**T1 al min de bolo de bupivacaína**

**T5 a los 5 min**

**T15 a los 15 min**

**T30 a los 30 min**

Gasometrias de forma regular mínimo:  
Basal, Tras La Bupivacaína Y Tras Los Antídotos/ cada 10-15 minutos

# HOJA DE RUTA

Realizado por Nombre:

Para evitar olvidos todos los días se revisará que tenemos todos los datos que necesitamos anotados y la persona que lo revisa lo firmará.

Ítem	SI/NO: (en caso de no explicar porqué) Incidencias
Fecha	
Talla	
Peso	
FiO2: l	
Sevoflurano 2,6 (l CAM, en cerdo)	
Arterias femorales (picco y polígrafo)	
Venas femorales (una vena contralateral a la Art del Picco)	
Cero arterias	
Introducir datos animal en monitor Picco Chequear hora Picco = hora polígrafo	
Pendrivel para grabar	
Poner a grabar datos en Picco	
Hacer gasto cardiaco basal (comprobar que el catéter registra la temperatura del animal)	
En Picco anotar hora de administración de bupivacaína (evento)	
En Picco anotar hora de administración de antídoto (evento)	
Registrar en hemodinámica parámetros derivados del Picco (IC, IRVS, LVdP/dtmax)	
Anotar hora en que los catéteres intracavitarios están OK	
Antes de empezar gases con parámetros normalizados	
Antes de empezar: gasto cardiaco realizado	
Anotar en polígrafo todos los eventos: umbral basal y otros U, hora de bupí, de ATD...	
Chequear regularmente que las ondas arteriales están correctas	
Análisis de gases a lo largo del estudio mínimo 3 (cada 10-15 minutos...)	
Análisis de bupivacaína	
Hacer gasto cardiaco tras la bupivacaína y antes el Antídoto (coordinarse)	
Grabación en el Polígrafo	
Centrifugar, pipetear plasma y pasarlo al "ependorf"	
Al finalizar exportar los datos del PICCO al pendrive	

**8.2 ARTÍCULO: COMPARATIVE EFFECTS OF SODIUM BICARBONATE AND INTRAVENOUS LIPID EMULSIONS ON REVERSING BUPIVACAINE-INDUCED ELECTROPHYSIOLOGICAL TOXICITY IN A PORCINE EXPERIMENTAL MODEL**

---



## Comparative Effects of Sodium Bicarbonate and Intravenous Lipid Emulsions on Reversing Bupivacaine-Induced Electrophysiological Toxicity in a Porcine Experimental Model

Matilde Zaballos, MD, PhD,\*† David Callejo, MD,† Raul Sevilla, MD, PhD,† Oscar Quintela, PhD,‡§ Ramiro López-Menchaca, MD,† Arturo Melone, MD,† Olalla Varela, MD,† M<sup>o</sup> José Anadón Baselga, MD, PhD,‡ and Jesús Almendral, MD, PhD||

See Editorial, p 4

**BACKGROUND:** Bupivacaine cardiotoxicity mainly manifests as inhibition of the cardiac sodium channel, which slows conduction, particularly at the ventricular level. Experimental studies have demonstrated that intravenous lipid emulsions (ILEs) can reduce the cardiotoxic effects of bupivacaine, but the extent of these effects is controversial. Sodium bicarbonate (B) represents the standard treatment of toxicity related to sodium channel-blocking drugs. The aim of this study was to compare the effects of ILEs and B on the speed of recovery from bupivacaine-induced effects on the electrocardiographic parameters.

**METHODS:** Bupivacaine 4 mg/kg was administered to 24 anesthetized pigs. Three minutes after delivering the bupivacaine bolus, the animals were given the following: ILE 1.5 mL/kg followed by 0.25 mL/kg/min (ILE group) and B 2 mEq/kg followed by 1 mEq/kg/h (B group). Controls (C group) were given saline solution, 50 mL followed by 1 mL/kg/h. Electrophysiological parameters were evaluated in sinus rhythm and during right ventricular pacing at several time intervals up to 30 minutes. Data were analyzed as the area under the curve (AUC) for the first 10 minutes (AUC<sub>10</sub>) or 30 minutes (AUC<sub>30</sub>).

**RESULTS:** Bupivacaine increased the sinus cycle length, PR interval, and QRS duration. AUC<sub>30</sub> of the sinus rhythm QRS duration after antidote administration was significantly different among the 3 groups ( $P = .003$ ). B group experienced faster recovery from intoxication than the C group (AUC<sub>10</sub>,  $P = .003$ ; AUC<sub>30</sub>,  $P = .003$ ) or the ILE group (AUC<sub>10</sub>,  $P = .018$ ). During the first minute, 50% of the B group (versus 0% of the ILE and C groups) had recovered >30% of QRS duration ( $P = .011$ ). The trend toward faster recovery in the ILE group than in the C group did not reach significance (AUC<sub>10</sub>,  $P = .23$ ; AUC<sub>30</sub>,  $P = .06$ ). Effects on the paced QRS duration at a rate of 150 bpm were more intense but with similar results (B versus C group: AUC<sub>10</sub>,  $P = .009$ ; AUC<sub>30</sub>,  $P = .009$ ; B versus ILE: AUC<sub>10</sub>,  $P = .015$ ; AUC<sub>30</sub>,  $P = .024$ ). The recovery process of the paced QRS tended to be slower for all antidotes.

**CONCLUSIONS:** In a closed-chest swine model, B was an effective treatment for electrophysiological alterations caused by established bupivacaine toxicity. At clinical doses, B ameliorated bupivacaine electrocardiographic toxicity faster than ILE. Use-dependent effects of bupivacaine are prominent and delay the effects of both antidotes, but B produces faster recovery than ILE. (Anesth Analg 2019;129:63–72)

### KEY POINTS

- **Question:** Does sodium bicarbonate infusion have better, faster effects on restoring electrophysiological parameters than intravenous lipid emulsion for severe bupivacaine-induced cardiac intoxication in a porcine model?
- **Finding:** Restoration of the altered electrophysiological variables was faster with sodium bicarbonate than with intravenous lipid emulsion.
- **Meaning:** Sodium bicarbonate was an effective treatment for reversing electrophysiological alterations caused by bupivacaine toxicity.

Cardiotoxicity after intravenous administration of bupivacaine is an uncommon but life-threatening event. The mechanism of bupivacaine cardiotoxicity

is its inhibition of sodium, potassium, and calcium channels.<sup>1-3</sup> As a consequence, bupivacaine hugely alters electrophysiological heart parameters, which manifest as a

From the \*Department of Toxicology, Faculty of Medicine Complutense University, Madrid, Spain; †Department of Anesthesiology, Hospital Universitario Gregorio Marañón, Madrid, Spain; ‡Department of Toxicology, Faculty of Medicine Complutense University, Madrid, Spain; §Department of Chemistry, National Institute of Toxicology and Forensic Science, Madrid, Spain; and ||Department of Cardiology, Electrophysiology Laboratory and Arrhythmia Unit, Hospital Montepíncipe, Grupo HM Hospitales, University CEU-San Pablo, Madrid, Spain.

Accepted for publication September 19, 2018.

Copyright © 2018 International Anesthesia Research Society  
DOI: 10.1213/ANE.0000000000003875

Funding: Supported by a research grant from the Ministry of Economy, Industry, and Competitiveness of Spain, and Fondos Fondo Europeo de Desarrollo Regional.

The authors declare no conflicts of interest.

Supplemental digital content is available for this article. Direct URL citations appear in the printed text and are provided in the HTML and PDF versions of this article on the journal's website ([www.anesthesia-analgesia.org](http://www.anesthesia-analgesia.org)).

Reprints will not be available from the authors.

Address correspondence to Matilde Zaballos, MD, PhD, Department of Anesthesiology, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, C/Tellego, No. 52, 3<sup>o</sup> D, Madrid 28007, Spain. Address e-mail to [mati@plagaro.net](mailto:mati@plagaro.net).

dramatic depression in cardiac conduction, expressed by prolonged PR and QRS complexes.<sup>4-6</sup> Bupivacaine-induced conduction depression typically increases as the heart rate increases because bupivacaine acts on the cardiac sodium channels in a use-dependent fashion.<sup>1</sup> In addition to causing these electrophysiological alterations, in toxic doses, bupivacaine has a potent negative inotropic effect, which may contribute to its cardiotoxicity.<sup>4-6</sup>

Severe bupivacaine-induced toxicity remains a difficult therapeutic challenge. Recently, intravenous lipid emulsion (ILE) therapy has been used as an unconventional treatment (in addition to standard resuscitation maneuvers) to reverse severe local anesthetic-induced toxicity.<sup>7-9</sup> However, the information concerning the reversion effect of ILE on electrophysiological parameters due to a local anesthetic is controversial.

In an isolated rat heart model, ILE did not reverse the altered electrocardiographic (ECG) parameters affected by levobupivacaine.<sup>10</sup> In a previous study in pigs, ILE took several minutes to restore the electrophysiological parameters affected by a toxic dose of bupivacaine.<sup>11</sup> This effect was also observed in a similar study, which reported that >10 minutes was required to normalize the ECG parameters altered by bupivacaine.<sup>12</sup>

Sodium bicarbonate (B), which represents the standard treatment for reversing sodium channel-blocking drugs, has been used successfully to reverse the conduction and arrhythmias associated with intoxication from these drugs. B administration shortens the QRS and reverses hypotension previously altered by sodium channel-blocking drugs acting as tricyclic antidepressants, Ia antiarrhythmic drugs, and cocaine.<sup>13-16</sup> In a rodent model of bupivacaine toxicity, pretreatment with B protected against QRS enlargement induced by bupivacaine without affecting the time of death.<sup>17</sup>

This study aimed to compare the effects of ILEs and B on the speed of reversing bupivacaine-induced effects on electrophysiological and ECG parameters in a porcine model. Because the heart rate is determinant in the cardiac toxicity of bupivacaine, we evaluated the efficacy of both agents on the recovery of the use-dependent effect induced by bupivacaine. We hypothesized that B could reverse the electrophysiological toxicity induced by a nonlethal dose of bupivacaine faster than ILE.

## METHODS

The ethics committee on animal studies at our institution approved the study (February 20, 2013; ACTA CEEA No. 1. 2013). The animals were cared for in accordance with the national and local guidelines of the Spanish Ministry of Economy.

### Animal Preparation

All animals were large white pigs with a mean weight of 38.8 ± 7.1 kg. We used a closed-chest experimental electrophysiological porcine model as previously reported.<sup>12</sup> The pigs were sedated with ketamine (20 mg/kg intramuscular), and the anesthesia was induced with sodium thiopental 5–10 mg/kg IV through a 20-gauge cannula inserted into an ear vein. After tracheal intubation, the pigs were mechanically ventilated with tidal volume 8 mL/kg, respiratory rate 12 breaths/min,

and 100% oxygen (Heinen & Löwenstein Leon respiratory ventilator; Direx SL, Wiesbaden, Rheinland-Pfalz, Germany). An infusion of 0.9% sodium chloride was administered during the procedure at a rate of 5 mL/kg/h. A surface 12-lead electrocardiogram was continuously recorded and stored on a computer-based digital amplifier/recorder system that was also used for intracardiac recordings and arterial pressure monitoring (LABSYSTEM PRO EP Recording System; Boston Scientific Corporation, Marlborough, MA).

Percutaneous ultrasonography-guided (Vivid S5; GE Healthcare, Wauwatosa, WI) femoral vessel cannulation was used to gain access to veins and arteries. Arterial pressure was measured using an intraarterial catheter and continuously monitored throughout the experiment. Three quadripolar catheters—one of them deflectable (Medtronic, Minneapolis, MN)—were inserted via the femoral veins under fluoroscopic control. They were used for stimulation and intracardiac recordings (filtered between 70 and 500 Hz). The catheters were positioned in the high right atrium, right ventricular apex, and His bundle recording areas. His bundle recordings were obtained with the catheter positioned as proximal as possible to record an atrial signal and avoid recording a right bundle branch potential. Stimulation was performed with a customized programmable stimulator (CS3 Cardio stimulator; A.S.P. Electronic Medical, Madrid, Spain). A 10-minute stabilization interval was allowed before initiating the experimental protocol.

### Experimental Protocol

Pigs were randomly assigned by blinded numbers to receive saline solution (control [C] group), lipid emulsion (ILE), or B. Bupivacaine 4 mg/kg was administered as an intravenous bolus over 20 seconds via venous access in the ear. This dose was adopted because previous reports had demonstrated a reliable effect in which bupivacaine induces significant modification of electrophysiological parameters without provoking asystole.<sup>11</sup> At 3 minutes after bupivacaine administration, the animals were given the corresponding antidote (ILE, B, saline). Pigs in the ILE group were given ILE 1.5 mL/kg (20% Intralipid; Fresenius Kabi AB, Uppsala, Sweden) over 1 minute through the peripheral vein followed by an infusion of 0.25 mL/kg/min. The animals in the B group were given B 2 mEq/kg over 1–2 minutes followed by an infusion of 1 mEq/kg/h. The C group received a bolus of 50 mL of saline solution and a perfusion of 1 mL/kg/h. Six animals received only the antidote, either ILE or B (antidote group) in the same doses and types of delivery, to explore the possible impact of these agents on electrophysiological and hemodynamic parameters. An additional group of 4 animals received increasing serial doses of bupivacaine until the lethal dose was reached (starting at 4 mg/kg and adding 1 mg/kg every minute until cardiovascular collapse) to assess the correlation between the electrophysiological and hemodynamic changes induced by bupivacaine. These animals were atrially paced at a constant drive cycle length (750 milliseconds) throughout the experiment.

At the end of the experiment, the animals were euthanized with a bolus of propofol and potassium chloride. A flowchart of the study protocol is shown in Supplemental Digital Content, Appendix, Figure 1s, <http://links.lww.com/AA/C619>.

### Measurements

The following electrophysiological measurements were analyzed: sinus cycle length, PR interval (measured from the beginning of the P wave to the onset of the QRS complex), QRS duration (from the earliest onset to the latest offset of the waveform in all 12 leads—taken from superimposed complexes),<sup>18</sup> AH interval (measured from the earliest rapid deflection of the atrial electrogram in the His bundle recording to the onset of His deflection), HV interval (measured from the beginning of the His bundle deflection to the earliest onset of ventricular activation recorded in the His bundle recording or on the surface electrocardiogram, whichever is earliest), and QT interval (measured from the beginning of the Q wave to the end of the T wave, corrected for the preceding cycle length by the Bazett formula: corrected QT interval [QTc] = QT/√R-R).

Bupivacaine-induced use-dependent conduction slowing was evaluated by measuring the QRS duration after a train of 10 basic ventricular stimuli at a cycle length of 400 or 500 milliseconds (stQRS<sub>400</sub> or stQRS<sub>500</sub>). To facilitate an accurate QRS duration measurement, the QRS onset was timed to the pacing spike during right ventricular pacing and the QRS offset to the lead that was latest (considering all 12 leads). The pacing output was twice the diastolic threshold, although after bupivacaine administration, the output was increased to 30 mA to compensate for the decreased excitability caused by bupivacaine administration. All pacing was bipolar (5 mm interelectrode distance) and at a pulse width of 1 milliseconds.

The ECG and electrophysiological parameters were measured at baseline, 3 minutes after bupivacaine administration (preantidote infusion), and at 1, 5, 10, 15, and 30 minutes after antidote administration. Arterial blood samples were collected for blood gas analysis at baseline and at 15 and 30 minutes after bupivacaine administration. Bupivacaine concentrations in arterial plasma were assessed at baseline and at 1, 5, 15, and 30 minutes after bupivacaine administration.

### Plasma Bupivacaine Determination

Bupivacaine concentration in porcine plasma was measured using liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry/mass spectrometry. Plasma samples (2 mL) from the femoral vein were centrifuged at 4000 rpm for 10 minutes. All samples were then kept frozen at -20°C. Borate buffer (1850 µL) and 100 µL of internal standard (mepivacaine 2.5 µg/mL, in methanol) were added to 50 µL of plasma. Solid-phase extraction was performed with Strata-X cartridges (Phenomenex ES, Madrid, Spain; 3 mL/60 mg) previously conditioned with 2 mL of methanol and equilibrated with 2 mL of water.

The solid-phase extraction column was rinsed sequentially with 2 mL of deionized water and 3 mL of 0.5% ammonia in methanol/water (50:50, by volume). Reduced pressure was then applied to the column (maximum 60 kPa) for 15 minutes to dry it. The retained drugs were eluted under gravity with 2 mL of dichloromethane/propanol-2 (75:25, by volume) into 5-mL round-bottomed glass tubes. The eluate was evaporated under nitrogen at 40°C in a Zymark TurboVap LV Concentration Workstation (Biotage, Uppsala, Sweden). The dried extracts were reconstituted in 400 µL of the mobile phase, and 1 µL was injected into the chromatographic system.

A liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry/mass spectrometry system, comprising an LC Agilent 1200 (Agilent Technologies, Palo Alto, CA) coupled to an API 4000 QTRAP mass spectrometer (AB Sciex, Ontario, Canada), was used for the quantitative analysis. The chromatographic separation was performed on an ACE C18-PFP (Advanced Chromatography Technologies Limited, Aberdeen, Scotland; 50 × 2.1 mm [internal diameter]; bead size 3 µm) reversed-phase column maintained at 30°C. The flow rate was 0.4 mL/min. The mobile phase was a gradient of a mixture of 0.1% formic acid in water and 0.1% formic acid in acetonitrile. A multiple reaction monitoring mode was used after 2 transitions for bupivacaine (289.3 > 149.2 and 289.3 > 84.2) and its internal standard (247 > 98 and 247 > 70.1).

### Statistical Analysis

Statistical analysis of all variables was conducted using the SPSS statistical package, version 20.0 (SPSS Inc, Chicago, IL). Results are shown as medians with 25th and 75th values for nonnormally distributed data (Shapiro–Wilks test) and as means ± standard deviation for normally distributed variables.

Baseline hemodynamics and biological and electrophysiological parameters were assessed for treatment group differences with the Kruskal–Wallis test. Bupivacaine-induced electrophysiological and hemodynamic effects were compared between baseline and preantidote administration using the Wilcoxon paired test.

Bupivacaine plasma levels, hemodynamics, and electrophysiological parameters from the time of bupivacaine administration until the end of the study (30 minutes after antidote administration) were represented by the area under the curve (AUC). AUC values and the maximum concentration were compared among groups using the Kruskal–Wallis test. When the AUC comparison was statistically significant ( $P < .05$ ), comparisons were made between the 2 antidotes (bicarbonate and ILE) and between each antidote and the C group to detect differences between groups using the Mann–Whitney test. To evaluate the time course of the reversal of the electrophysiological alterations induced by bupivacaine, a truncated AUC analysis was also performed that included the parameters up to the first 10 minutes after antidote administration using the Mann–Whitney test. Two-tailed  $P < .05$  was considered to indicate statistical significance. The Holm–Bonferroni correction was performed for subanalyses. Pearson correlation coefficient was used to evaluate the correlation between QRS duration and mean arterial pressure in lethal group.

### Sample Size

The study's primary outcome was reversion of the electrophysiological parameters after administration of the 2 antidotes and between each antidote and the C group. In previous studies, the QRS interval was the most vulnerable parameter lengthened by bupivacaine (from 60 to 160 milliseconds).<sup>12</sup>

The main objective of the study was to analyze the speed with which ECG parameters recovered after administration of each antidote. It was assumed that a difference of 30% between the ILE and bicarbonate groups in the recovery of the QRS duration (previously prolonged by bupivacaine)

NaHCO<sub>3</sub> Versus ILEs for Reversing Bupivacaine Toxicity

during the first minute after administration of the antidote would be clinically relevant.<sup>19</sup> Accepting an  $\alpha$  risk of .05 and a  $\beta$  risk of .2 in a bilateral contrast, 13 pigs were required per group.

Because in animal research the number of experiments must be kept to a minimum, an interim analysis was performed after inclusion of the first 24 animals (8/ per group). That analysis showed statistically significant differences between the bicarbonate group and the ILE group that exceeded the required limits. These findings led, according to our animal ethics committee, to termination of the study.

## RESULTS

Altogether, 34 animals were studied: 24 in the experimental group, 6 to assess exclusively the effects of the antidotes, and 4 to evaluate correlation between ECG (QRS complex) and hemodynamic changes. In the experimental groups, 1 animal was excluded in the ILE group because the bupivacaine dose given was <4 mg/kg.

### Metabolic Effects

Groups did not differ with respect to weight, time to completed instrumentalization, or the biological parameters at baseline, except for the potassium level, which was slightly higher in the B group ( $P = .02$ ) (Table 1). After the B or ILE infusion, a statistically significant difference was observed

in sodium, pH, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>, and base excess values: higher in the B group, although the potassium level at the end of the experiment was lower in the B group ( $P = .043$ ). Plasma bupivacaine concentrations were similar among groups throughout the study (AUC,  $P = .65$ ; maximum concentration,  $P = .88$ ) (Figure 1).

### Hemodynamic Effects

The hemodynamic data are shown in Figure 2. At baseline, the hemodynamic parameters did not differ among the groups. After bupivacaine administration, there was a decrease in systolic and diastolic blood pressures without significant differences among the groups. Both systolic and diastolic blood pressures slowly recovered after antidote administration in all groups, although a drop in systolic blood pressure was noted during the first minute of B administration. It rapidly recovered, however, and the AUC comparisons did not show significant differences among groups (AUC,  $P = .21$ ).

### Effects on Electrophysiological Parameters

The time courses of the electrophysiological parameters are shown in Table 2. There were no statistically significant differences among groups at baseline or after the bupivacaine bolus. The administration of bupivacaine ultimately prolonged all electrophysiological parameters: sinus cycle length by 13% ( $P = .014$ ), PR interval by 69% ( $P = .0001$ ), AH

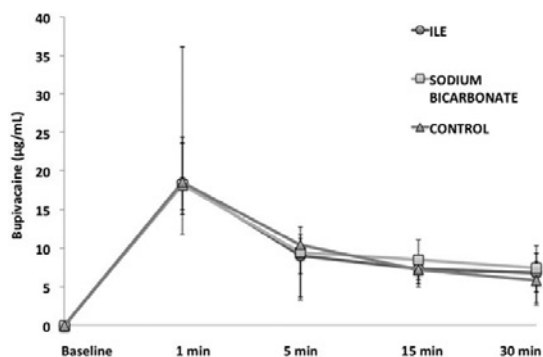
**Table 1. Arterial Blood Gases and Arterial Ions at Specific Times: Baseline and 15 and 30 Minutes After Antidote Administration**

Parameters	ILE (n = 7)	Sodium Bicarbonate (n = 8)	Control (n = 8)	P
Weight (kg)	37 ± 7	37 ± 7	41 ± 10	.47
Instrumentalization time (min)	141 ± 25	144 ± 21	143 ± 26	.96
pH baseline	7.54 (7.48–7.60)	7.55 (7.49–7.59)	7.51 (7.49–7.55)	.48
pH 15 min-A	7.54 (7.51–7.59)	7.62 (7.54–7.68)	7.52 (7.50–7.59)	.045
pH 30 min-A	7.47 (7.45–7.55)	7.67 (7.63–7.73)	7.53 (7.49–7.54)	.001
Pao <sub>2</sub> baseline (mm Hg)	360 (268–541)	335 (258–505)	432 (297–514)	.89
Pao <sub>2</sub> 15 min-A (mm Hg)	403 (283–504)	385 (263–434)	397 (291–414)	.93
Pao <sub>2</sub> 30 min-A (mm Hg)	369 (216–536)	372 (260–502)	360 (227–485)	.82
Paco <sub>2</sub> baseline (mm Hg)	39 (35–40)	40 (38–45)	44 (40–48)	.14
Paco <sub>2</sub> 15 min-A (mm Hg)	35 (33–41)	39 (34–42)	39 (31–43)	.74
Paco <sub>2</sub> 30 min-A (mm Hg)	36 (34–41)	42 (35–46)	37 (34–39)	.23
Hco <sub>3</sub> <sup>-</sup> baseline (mEq)	32 (30–34)	35 (33–36)	35 (32–39)	.34
Hco <sub>3</sub> <sup>-</sup> 15 min-A (mEq)	29 (29–34)	40 (31–46)	32 (28–33)	.053
Hco <sub>3</sub> <sup>-</sup> 30 min-A (mEq)	29 (28–31)	48 (46–53)	30 (28–33)	.001
BE baseline (mEq)	8 (6–13)	13 (11–14)	12 (9–15)	.34
BE 15 min-A (mEq)	7 (6–12)	20 (9–26)	9 (7–10)	.035
BE 30 min-A (mEq)	6 (5–8)	28 (27–30)	7 (6–11)	.001
Sao <sub>2</sub> baseline (%)	100 (100–100)	100 (100–100)	100 (100–100)	1
Sao <sub>2</sub> 15 min-A (%)	100 (100–100)	100 (100–100)	100 (100–100)	1
Sao <sub>2</sub> 30 min-A (%)	100 (100–100)	100 (100–100)	100 (100–100)	1
Na <sup>+</sup> baseline (mEq)	138 (137–139)	140 (137–142)	139 (137–139)	.34
Na <sup>+</sup> 15 min-A (mEq)	136 (132–137)	139 (138–147)	140 (139–140)	.008
Na <sup>+</sup> 30 min-A (mEq)	135 (130–135)	147 (145–149)	139 (138–140)	.0001
K <sup>+</sup> baseline (mEq)	3.5 (3.3–3.6)	3.7 (3.6–4.1)	3.5 (3.2–3.7)	.02
K <sup>+</sup> 15 min-A (mEq)	3.3 (3.2–3.4)	3.6 (3.2–3.9)	3.4 (3.1–3.8)	.22
K <sup>+</sup> 30 min-A (mEq)	3.3 (3.3–3.4)	3 (2.9–3.2)	3.5 (3.3–3.6)	.043
Ca <sup>2+</sup> baseline (mEq)	1.29 (1.18–1.34)	1.3 (1.26–1.37)	1.28 (1.25–1.30)	.48
Ca <sup>2+</sup> 15 min-A (mEq)	1.21 (1.17–1.36)	1.23 (1.17–1.26)	1.27 (1.23–1.33)	.71
Ca <sup>2+</sup> 30 min-A (mEq)	1.22 (1.20–1.31)	1.11 (1.03–1.16)	1.28 (1.19–1.32)	.006

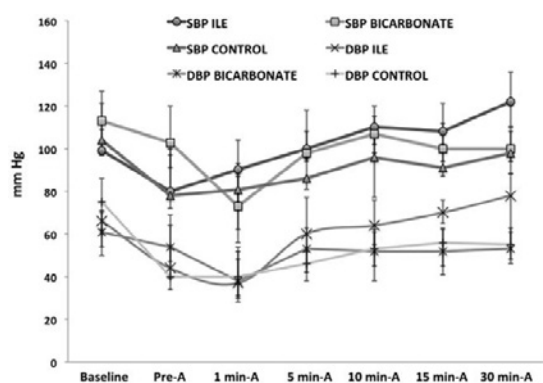
Data are expressed as median and interquartile values or mean and standard deviation.

15 and 30 min-A represent 15 and 30 minutes after the administration of the antidotes.

Abbreviations: BE, base excess; Ca<sup>2+</sup>, calcium; Hco<sub>3</sub><sup>-</sup>, bicarbonate; ILE, intravenous lipid emulsion; K<sup>+</sup>, potassium; Na<sup>+</sup>, sodium; Sao<sub>2</sub>, arterial oxygen saturation.



**Figure 1.** Bupivacaine plasma levels in the 3 study groups. No significant differences were found in the area under the curve among groups. Data are shown as medians and interquartile values. ILE indicates intravenous lipid emulsion.



**Figure 2.** Evolution of the hemodynamic parameters throughout the study in the ILE, sodium bicarbonate, and control groups. No significant differences were found in the area under the curve among groups. 1 min-A, 5 min-A, 10 min-A, 15 min-A, and 30 min-A represent 1, 5, 10, 15, and 30 min after administration of the antidote. Data are shown as medians and interquartile values. DBP indicates diastolic blood pressure; ILE, intravenous lipid emulsion; Pre-A, before administration of the antidote; SBP systolic blood pressure.

by 25% ( $P = .01$ ), HV by 125% ( $P = .002$ ), QRS duration by >130% ( $P = .0001$ ), StQRS<sub>400</sub> by 286% ( $P = .0001$ ), StQRS<sub>500</sub> by 234% ( $P = .0001$ ), and QTc by 11% ( $P = .001$ ).

During the first minute after bupivacaine administration, the His bundle electrogram signal voltage markedly decreased and eventually vanished in most specimens despite careful positioning of the catheter to secure a stable His bundle recording during instrumentation. Because the His bundle electrogram signal recovered inconsistently and at different times after antidote administration, we conducted no comparisons of this parameter among groups.

After antidote administration, we observed statistically significant differences in most of the electrophysiological parameters among groups, between B and ILE, and between each antidote and the C group. Most electrophysiological parameters recovered faster in the B group than in the ILE and C groups.

The time courses of the QRS duration in each of the 3 groups are shown in Figure 3. There were statistically

significant differences in the AUC among groups (AUC during the 30 minutes of study duration [ $AUC_{30min}$ ],  $P = .003$ ). During the first minute, 50% of the animals in the B group had recovered >30% of the increase in the QRS interval previously produced by bupivacaine compared to none in either the ILE or C group ( $P = .011$ ). Differences in the QRS interval were significant between the B and ILE groups during the first 10 minutes of administration (truncated AUC analysis including parameters up to the first 10 minutes of antidote administration [ $AUC_{10min}$ ],  $P = .018$ ) but not at 30 minutes ( $P = .27$ ), and between the B and C groups during the whole study period ( $AUC_{30min}$ ,  $P = .003$ ) and the first 10 minutes ( $AUC_{10min}$ ,  $P = .003$ ). Comparisons between the ILE and C groups showed no statistically significant differences for either  $AUC_{30min}$  or  $AUC_{10min}$ .

There were significant differences among groups regarding the PR intervals after administration of the antidotes ( $AUC_{30min}$ ,  $P = .003$ ). The recovery was faster in the B group than in the ILE group ( $AUC_{10min}$ ,  $P = .0003$ ) or the C group ( $AUC_{10min}$ ,  $P = .0003$ ) (Table 2). There were no differences in the PR intervals between the ILE and C groups ( $AUC_{10min}$ ,  $P = .53$ ).

Increases in the QTc intervals and their recovery were of minor magnitude and without differences overall. Significant differences were noted, however, during the first 10 minutes after administering antidotes ( $AUC_{10min}$ ,  $P = .02$ ). Comparisons between groups showed statistically significant differences only between the B and C groups ( $AUC_{10min}$ ,  $P = .045$ ).

There were no significant changes in the sinus cycle length.

### Effects on Use-Dependent Sodium Channel Blockade

Administration of bupivacaine importantly affected the duration of the stimulated QRS (Figure 4). QRS prolongation was more pronounced at shorter paced cycle lengths ( $\Delta 288\%$ ) than at longer ones ( $\Delta 209\%$ ), which is indicative of use-dependent effects of bupivacaine on ventricular conduction. There were no statistically significant differences among groups regarding the paced QRS duration at baseline or after the bupivacaine bolus (Table 2). After antidote administration, however, there were significant differences among groups regarding recovery of the stimulated QRS duration at paced cycle lengths of 400 ( $AUC_{30min}$ ,  $P = .002$ ) and 500 milliseconds ( $AUC_{30min}$ ,  $P = .004$ ) because of faster recovery in the B group (Table 2; Figure 4). Consistent with this finding, when the analysis was restricted to the first 10 minutes after antidote administration, the B group behaved differently from the ILE group at paced cycle lengths of 400 ( $AUC_{10min}$ ,  $P = .015$ ) (Table 2; Figure 3) and 500 milliseconds ( $AUC_{10min}$ ,  $P = .015$ ) and from the C group at the 2 paced cycle lengths of 400 ( $AUC_{10min}$ ,  $P = .009$ ) and 500 milliseconds ( $AUC_{10min}$ ,  $P = .006$ ). In contrast, there were no significant differences between the ILE and C groups at the 2 paced cycle lengths.

### Antidote Group (Only B or ILE Administration)

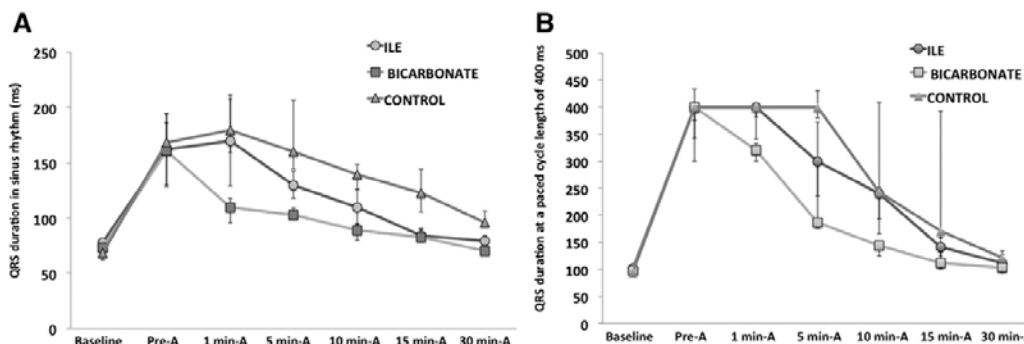
Biological and electrophysiological parameters that result from B or ILE administration are shown in Supplemental Digital Content, Appendix, Tables 1s–2s, <http://links.lww.com>.

NaHco<sub>3</sub> Versus ILEs for Reversing Bupivacaine Toxicity

**Table 2. Electrophysiological Variables on the Baseline, After 4 mg/kg Bupivacaine ("Preantidote"), and 1, 5, 10, 15, and 30 Minutes After Antidote Administration**

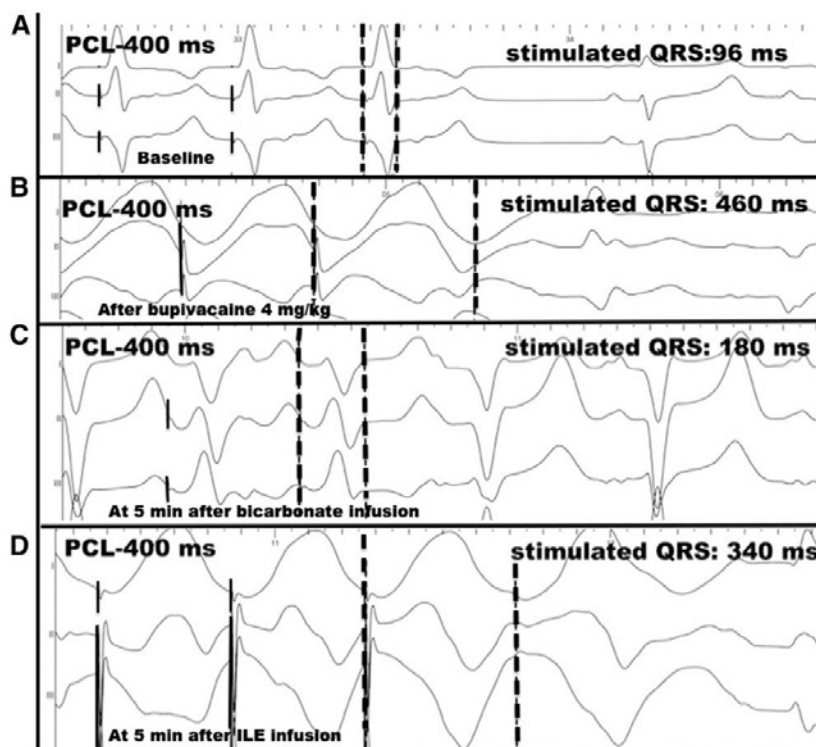
	Baseline	Preantidote	1 min-A	5 min-A	10 min-A	15 min-A	30 min-A	Comparison Between Groups AUC <sub>30</sub> /AUC <sub>10</sub>
SCL (ms)								AUC <sub>30</sub> , P = .11/AUC <sub>10</sub> , P = .23
C	589 (547-655)	690 (584-741)	617 (561-728)	604 (541-708)	572 (511-684)	588 (504-689)	600 (523-716)	
ILE	565 (529-682)	608 (592-764)	612 (582-776)	576 (572-662)	666 (556-688)	639 (544-699)	671 (606-751)	
B	564 (549-576)	597 (551-653)	581 (542-701)	551 (526-646)	573 (507-601)	562 (507-589)	545 (510-591)	
PR (ms)								AUC <sub>30</sub> B versus ILE, P = .042/ AUC <sub>10</sub> B versus ILE, P = .0003 AUC <sub>30</sub> B versus C, P = .0003/ AUC <sub>10</sub> B versus C, P = .0003/ AUC <sub>30</sub> ILE versus C, P = .1/ AUC <sub>10</sub> ILE versus C, P = 1
C	106 (99-121)	189 (161-237)	192 (154-262)	168 (148-244)	158 (136-187)	157 (137-168)	128 (110-151)	
ILE	116 (103-137)	192 (159-244)	188 (168-232)	194 (160-216)	157 (147-178)	142 (134-163)	131 (117-144)	
B	109 (104-119)	166 (152-201)	139 (131-143)	128 (124-135)	119 (112-129)	120 (116-127)	113 (105-119)	
QRS (ms)								AUC <sub>30</sub> B versus ILE, P = .27/ AUC <sub>10</sub> B versus ILE, P = .018 AUC <sub>30</sub> B versus C, P = .003/ AUC <sub>10</sub> B versus C, P = .003/ AUC <sub>30</sub> ILE versus C, P = .06/ AUC <sub>10</sub> ILE versus C, P = 0.23
C	68 (62-85)	168 (150-211)	179 (151-215)	160 (140-220)	139 (114-162)	123 (105-146)	96 (93-108)	
ILE	78 (75-86)	162 (116-202)	170 (124-200)	130 (116-190)	102 (93-119)	84 (78-102)	79 (74-87)	
B	73 (65-75)	161 (124-202)	110 (95-122)†	103 (95-111)	89 (80-99)	83 (75-96)	77 (69-86.5)	
StQRS <sub>400</sub> (ms)								AUC <sub>30</sub> B versus ILE, P = .024/ AUC <sub>10</sub> B versus ILE, P = .015 AUC <sub>30</sub> B versus C, P = .009/ AUC <sub>10</sub> B versus C, P = .009 AUC <sub>30</sub> ILE versus C, P = .15/ AUC <sub>10</sub> ILE versus C, P = .06
C	96 (90-101)	400 (376-433)	400 (382-405)	400 (380-430)	243 (194-408)	171 (159-393)	122 (112-128)	
ILE	102 (96-107)	400 (343-400)	400 (340-400)	300 (236-373)	240 (165-252)	142 (124-158)	112 (98-133)	
B	98 (88-104)	400 (300-400)	320 (300-334)	186 (176-298)	144 (125-152)	112 (101-131)	104 (93-107)	
StQRS <sub>500</sub> (ms)								AUC <sub>30</sub> B versus ILE, P = .04/ AUC <sub>10</sub> B versus ILE, P = .015 AUC <sub>30</sub> B versus C, P = .006/ AUC <sub>10</sub> B versus C, P = .006 AUC <sub>30</sub> ILE versus C, P = .54/ AUC <sub>10</sub> ILE versus C, P = .72
C	98 (89-106)	378 (299-476)	392 (335-452)	285 (210-441)	177 (162-326)	156 (141-208)	121 (111-124)	
ILE	100 (95-108)	330 (204-439)	283 (251-400)	225 (198-281)	159 (115-214)	134 (122-141)	106 (91-111)	
B	106 (88-111)	294 (214-383)	176 (165-223)	150 (139-182)	132 (112-140)	112 (96-123)	111 (87-128)	
QTc (ms)								AUC <sub>30</sub> , P = .18 AUC <sub>10</sub> B versus ILE, P = .087 AUC <sub>30</sub> B versus C, P = .045 AUC <sub>10</sub> ILE versus C, P = 1
C	507 (483-538)	516 (494-623)	595 (522-640)	619 (519-691)	605 (555-660)	575 (504-625)	555 (523-580)	
ILE	520 (490-540)	580 (555-628)	580 (551-608)	590 (531-600)	580 (556-590)	573 (539-603)	550 (511-568)	
B	487 (473-506)	560 (467-598)	513 (418-556)	520 (489-569)	539 (493-566)	535 (523-578)	545 (528-570)	

Data are showed as medians and interquartile values. 1 min-A, 5 min-A, 10 min-A, 15 min-A, and 30 min-A represent 1, 5, 10, 15, and 30 minutes after antidote administration. Abbreviations: AUC, area under the curve; AUC<sub>30</sub>, AUC during the 30 minutes of study duration; AUC<sub>10</sub>, truncated AUC analysis including parameters up to the first 10 minutes of antidote administration; B, sodium bicarbonate group; C, control group; ILE, intravenous lipid emulsion; PR, PR interval; QRS, QRS duration; QTc, corrected QT interval; SCL, sinus cycle length; StQRS<sub>400</sub>, duration of stimulated QRS at a paced cycle length of 400 ms; StQRS<sub>500</sub>, duration of stimulated QRS at a paced cycle length of 500 ms.



**Figure 3.** Evolution of the QRS duration on the baseline and at different times after bupivacaine intoxication and antidote infusion. A, QRS duration in sinus rhythm. Data are shown at baseline, before bupivacaine 4 mg/kg, Pre-A, and 1, 5, 10, 15, and 30 min after administration (-A) of each antidote. There were statistically significant differences in the AUC among groups for QRS in sinus rhythm ( $AUC_{30min}$ ,  $P = .003$ ). The AUC of the bicarbonate group was significantly different from that of the control group at both 10 min ( $P = .003$ ) and 30 min ( $P = .003$ ). AUC of the bicarbonate group was significantly different from that of the ILE group at 10 min ( $P = .018$ ) but not at 30 min ( $P = .27$ ). The AUC of the ILE group was not significantly different from that of the control group at either 10 min ( $P = .23$ ) or 30 min ( $P = .06$ ). B, QRS duration at a PCL of 400 ms. Data are shown at baseline, after bupivacaine 4 mg/kg but Pre-A, and 1, 5, 10, 15, and 30 min after the administration of (-A) each antidote. There were statistically significant differences in the AUC among groups for QRS duration at a PCL of 400 ms ( $AUC_{30min}$ ,  $P = .002$ ). AUC of the bicarbonate group was significantly different from that of the control group at both 10 min ( $P = .009$ ) and 30 min ( $P = .009$ ). AUC of the bicarbonate group was significantly different from that of the ILE group at both 10 min ( $P = .015$ ) and 30 min ( $P = .024$ ). AUC of the ILE group was not significantly different from that of the control group at either 10 min ( $P = .06$ ) or 30 min ( $P = .15$ ). AUC, area under the curve;  $AUC_{30min}$ , AUC during the 30 minutes of study duration; ILE, intravenous lipid emulsion; PCL, paced cycle length; Pre-A, before administration of the antidote.

**Figure 4.** Example of the use-dependent effects of bupivacaine on ventricular conduction and their regression with the antidotes. All panels show ECG tracings during a train of ventricular stimulation at a PCL of 400 ms. The solid lines represent the ventricular stimuli. A QRS complex follows each stimulus. The QRS duration was measured in the last beat of the train of ventricular stimulation. The dashed lines represent the QRS duration in ms, measured from the pacing spike of the stimuli to the end of the QRS complex. A, Baseline, before the administration of bupivacaine 4 mg/kg, the width of the QRS interval is 96 ms. B, After bupivacaine 4 mg/kg, the width of the QRS interval is 460 ms. C, At 5 min after bicarbonate infusion, the width of the QRS interval is 180 ms. D, At 5 min after ILE infusion, the width of the QRS interval is 340 ms. ECG indicates electrocardiographic; ILE, intravenous lipid emulsion; PCL, paced cycle length.



com/AA/C619. The antidotes did not cause alterations in electrophysiological parameters throughout the study. All the animals survived until the end of the experiment.

#### Lethal Group (4 Animals)

The average dose of bupivacaine to cause irreversible cardiac toxicity was  $9.75 \pm \text{mg/kg}$ .

In this subgroup of animals, a prolongation of the QRS interval was seen simultaneously with hemodynamic deterioration (Supplemental Digital Content, Appendix, Table 3s, Figure 2s, <http://links.lww.com/AA/C619>). A significant negative correlation between QRS complex lengthening and arterial hypotension was observed, that is, as QRS interval increased mean arterial pressure decreased ( $r = -0.75$ ,  $P = .0001$ ).

#### DISCUSSION

We compared the efficacy of B versus ILE and a C group (saline) to reverse bupivacaine-induced changes in electrophysiological parameters. We found that, at the doses used, restoration of most electrophysiological variables was faster in the B group than in the C group. The ILE group tended to recover faster than the C group but not significantly. Comparison of the B and ILE groups showed a faster return to normal in the B group during the first 10 minutes.

#### Appropriateness of the Model

Because cardiac electrophysiological toxicity is one of the most relevant adverse effects of bupivacaine, it seemed appropriate to assess the efficacy of a given antidote based on its ability to reverse bupivacaine-altered electrophysiological parameters. Increased QRS duration is considered the hallmark of bupivacaine cardiotoxicity, and its recovery suggests bupivacaine washout from myocardial sodium channels. Thus, our main focus was on QRS duration.

Because local anesthetic systemic toxicity (LAST) can become a life-threatening condition within minutes, the speed with which an antidote reverses the toxic effects can be critical. Hence, we evaluated the electrophysiological effects within the first 30 minutes after infusion of the antidote but particularly within the initial 10 minutes.

#### Comparison With Previous Studies and Explanation of the Observed Results

Since Weinberg et al<sup>20</sup> discovered that ILE pretreatment shifted the dose-response to bupivacaine-induced asystole in rats, considerable research has examined the effect of ILE on bupivacaine toxicity. Few studies, however, have investigated the effect of ILE on reversal of bupivacaine-induced toxicity using the heart's electrical system. Candela et al<sup>11</sup> evaluated the efficacy of 2 ILEs on reversing the electrophysiological effects of bupivacaine  $4 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ . They observed that ILEs reversed the impaired electrophysiological variables induced by bupivacaine. Careful analysis of their results reveals that administration of ILEs 30 seconds after bupivacaine decreased the widening of the QRS interval. That is, in the C group, the QRS duration increased by approximately 180% (from  $\approx 50$  to 150 milliseconds) 5 minutes after bupivacaine administration, whereas in the lipid group, the QRS duration increased by approximately 100% (from  $\approx 50$  to 100

milliseconds). In our study, QRS lengthening after bupivacaine was somewhat less than that reported by Candela et al<sup>11</sup>—approximately 130% (from  $\approx 70$  to 160 milliseconds)—despite comparable bupivacaine blood levels.<sup>11</sup> Most importantly in our study, the QRS duration remained 76% wider than baseline in the ILE group at 5 minutes, whereas in their study, the QRS interval at 5 minutes had almost returned to baseline values. This discrepancy might be explained by the fact that the lipid solutions were administered 30 seconds after bupivacaine administration in the Candela et al<sup>11</sup> study versus 3 minutes in ours. Thus, early administration of ILE could potentially prevent full development of bupivacaine toxicity. In clinical practice, however, it is probably more realistic to assume  $\geq 3$ -minute interval from accidental bupivacaine overdose to lipid therapy.

Previous research has explored the protective effect of a sodium load against electrophysiological disturbances induced by bupivacaine intoxication. Cave et al,<sup>21</sup> in a rabbit model of bupivacaine-induced asystole, compared recovery of ECG parameters with the ILE administration versus coadministration of ILE and hypertonic saline. They found that the QRS duration after resuscitation was significantly shorter (4 minutes) in the combination group. In the ILE group, the QRS duration 10 minutes after ILE administration persisted at a 300% increase compared with baseline. These results suggest that the addition of sodium overload increases the speed with which ILE restores electrophysiological parameters.

Our results go 1 step further in that we studied sodium overload (+ alkalosis) by itself and compared with ILE and a C group. Our results indicated that B treatment was associated with the fastest recovery of electrophysiological properties.

The most likely explanation for the successful reversal of bupivacaine toxicity by B is sodium loading and alkalosis. The sodium load may decrease the affinity of bupivacaine for the sodium channel, and alkalosis may increase the velocity of the dissociation of bupivacaine from the sodium channels.<sup>13</sup> Once cardiotoxicity has appeared, these mechanisms seem to act faster than shifting bupivacaine into a newly created lipid phase. The difference is particularly striking during the first minute after administration, with 55% recovery of the QRS duration in the B group compared with no recovery in the ILE or C group ( $P = .001$ ).

#### Effects on Use-Dependent Blockade

To our knowledge, no in vivo studies have evaluated the effects of treatment with various antidotes on the use-dependent actions of bupivacaine. It is well known that the effects of sodium channel-blocking drugs may be increased at higher heart rates—"use-dependent effects."<sup>22</sup> Ventricular pacing increases the heart rate, thereby releasing use-dependent effects that provide further information on sodium channel blockade beyond that of the sinus QRS duration.<sup>23</sup> Consistent with this concept, the effects of bupivacaine on QRS duration at rapid stimulation were more marked than in sinus rhythm, with an increase in QRS duration of  $\leq 400\%$  at pacing rates of 150 bpm. Also, recovery of the QRS duration at these rates seemed slow with either antidote, although somewhat faster with B. It is conceivable

that, as the affinity for the sodium channel increases along with the heart rate, it takes longer for the antidote to displace bupivacaine from the channel.

A clinical consequence of the intense use-dependent blockade produced by bupivacaine is that drugs that significantly increase the heart rate could potentially be deleterious in the setting of bupivacaine intoxication. In the context of LAST, the use of high doses of epinephrine and the increased heart rate associated with its administration could amplify the use-dependent action of bupivacaine and eventually favor the occurrence of reentrant arrhythmias.<sup>24</sup> Recent guidelines on LAST warn against the use of high doses of epinephrine.<sup>25,26</sup> In the setting of bupivacaine cardiotoxicity and impaired contractility, reduced epinephrine doses are recommended to minimize an increase in afterload.<sup>24</sup> In addition to the reported metabolic adverse effects of epinephrine, the increased heart rate associated with its administration could amplify the use-dependent action of bupivacaine and eventually favor the occurrence of reentrant arrhythmias.

The efficacy of B or ILE has been evaluated with a variety of sodium channel antagonists with heterogeneous results.<sup>14,15,26,27</sup> To our knowledge, however, this is the first study to compare the efficacy of B and ILE to reverse bupivacaine toxicity.

The data described herein may not reflect what could happen in humans. It is also unlikely that a well-designed parallel-group human study would answer the questions surrounding the best treatment of an accidental local anesthetic overdose. We have shown a faster recovery in electrophysiological parameters with the administration of B in comparison with ILE, but whether this outcome will also occur in the context of LAST associated with cardiac arrest is unknown. However, previous studies have shown the efficacy of B in resuscitation of severe impaired myocardial contractility induced by sodium channel antagonists,<sup>13,15</sup> and the association between QRS duration and mean arterial pressure in our subset of experiments on lethal bupivacaine group would suggest a prominent antagonism of QRS duration in severe bupivacaine toxicity and usefulness of agents that reverse this effect.

There is an ongoing debate on which species could be the most useful, and comparable, to humans for investigating LAST. The porcine cardiac model closely resembles human cardiac physiology.<sup>28</sup> A complement activation-related pseudoallergic response to lipid emulsions has been observed in pigs; however, Weinberg and Rubinstein<sup>29,30</sup> suggested that the porcine model might be problematic in studies of LAST. Although in our study some animals presented reddish mottling on their skin with the ILE infusion, it was not accompanied by any electrophysiological or biological alterations in either study group.

## CONCLUSIONS

B was an effective treatment for restoring established bupivacaine-induced electrophysiological alterations in a closed-chest swine model. The data suggest that, at clinical doses of both agents, B ameliorates bupivacaine ECG toxicity faster than ILE. Use-dependent effects of bupivacaine, as disclosed by ventricular pacing, are prominent and delay the effects of both antidotes, but B still produces faster recovery than ILE in this situation. ■■

## ACKNOWLEDGMENTS

We thank Nancy Schatken, BS, MT (ASCP), from Edanz Group ([www.edanzediting.com/ac](http://www.edanzediting.com/ac)) for editing a draft of this manuscript.

## DISCLOSURES

**Name:** Matilde Zaballos, MD, PhD.

**Contribution:** This author helped design the study and the protocol, collect and analyze the data, and prepare the manuscript.

**Name:** David Callejo, MD.

**Contribution:** This author helped collect the data.

**Name:** Raul Sevilla, MD, PhD.

**Contribution:** This author helped collect the data.

**Name:** Oscar Quintela, PhD.

**Contribution:** This author helped conduct the laboratory tests, analyze the data, and review the manuscript.

**Name:** Ramiro López-Menchaca, MD.

**Contribution:** This author helped collect the data.

**Name:** Arturo Melone, MD.

**Contribution:** This author helped collect the data.

**Name:** Olalla Varela, MD.

**Contribution:** This author helped collect the data.

**Name:** M<sup>o</sup> José Anadón Baselga, MD, PhD.

**Contribution:** This author helped design the study and review the manuscript.

**Name:** Jesús Almendral, MD, PhD.

**Contribution:** This author helped design the study, analyze the data, and prepare and review the manuscript.

**This manuscript was handled by:** Ken B. Johnson, MD.

## REFERENCES

- Clarkson CW, Hondeghem LM. Mechanism for bupivacaine depression of cardiac conduction: fast block of sodium channels during the action potential with slow recovery from block during diastole. *Anesthesiology*. 1985;62:396–405.
- Castle NA. Bupivacaine inhibits the transient outward K<sup>+</sup> current but not the inward rectifier in rat ventricular myocytes. *J Pharmacol Exp Ther*. 1990;255:1038–1046.
- Zapata-Sudo G, Trachez MM, Sudo RT, Nelson TE. Is comparative cardiotoxicity of S(-) and R(+) bupivacaine related to enantiomer-selective inhibition of L-type Ca(2+) channels? *Anesth Analg*. 2001;92:496–501.
- Hotvedt R, Refsum H, Helgesen KG. Cardiac electrophysiologic and hemodynamic effects related to plasma levels of bupivacaine in the dog. *Anesth Analg*. 1985;64:388–394.
- Eledjam JJ, de la Coussaye JE, Brugada J, et al. Cardiac electrophysiological effects of bupivacaine in the anesthetized dog: relation with plasma concentration. *Arch Int Pharmacodyn Ther*. 1988;295:147–156.
- Bruelle P, LeFrant JY, de La Coussaye JE, et al. Comparative electrophysiologic and hemodynamic effects of several amide local anesthetic drugs in anesthetized dogs. *Anesth Analg*. 1996;82:648–656.
- Neal JM, Bernards CM, Butterworth JF IV, et al. ASRA practice advisory on local anesthetic systemic toxicity. *Reg Anesth Pain Med*. 2010;35:152–161.
- Gosselin S, Hoegberg LC, Hoffman RS, et al. Evidence-based recommendations on the use of intravenous lipid emulsion therapy in poisoning. *Clin Toxicol (Phila)*. 2016;54:899–923.
- Hoegberg LC, Bania TC, Lavergne V, et al; Lipid Emulsion Workgroup. Systematic review of the effect of intravenous lipid emulsion therapy for local anesthetic toxicity. *Clin Toxicol (Phila)*. 2016;54:167–193.
- Stehr SN, Ziegler 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;104:186–192.
- Candela D, Louart G, Bousquet PJ, et al. Reversal of bupivacaine-induced cardiac electrophysiologic changes by two lipid emulsions in anesthetized and mechanically ventilated piglets. *Anesth Analg*. 2010;110:1473–1479.
- Zaballos M, Sevilla R, González J, et al. Analysis of the temporal regression of the QRS widening induced by bupivacaine after Intralipid administration: study in an experimental porcine model. *Rev Esp Anestesiol Reanim*. 2016;63:13–21.

NaHCO<sub>3</sub> Versus ILEs for Reversing Bupivacaine Toxicity

13. Seger DL. A critical reconsideration of the clinical effects and treatment recommendations for sodium channel blocking drug cardiotoxicity. *Toxicol Rev.* 2006;25:283–296.
14. Cave G, Harvey M, Shaw T, Damitz R, Chauhan A. Comparison of intravenous lipid emulsion, bicarbonate, and tailored liposomes in rabbit clomipramine toxicity. *Acad Emerg Med.* 2013;20:1076–1079.
15. Cave G, Harvey M, Quinn P, Heys D. Hypertonic sodium bicarbonate versus intravenous lipid emulsion in a rabbit model of intravenous flecainide toxicity: no difference, no sink. *Clin Toxicol (Phila).* 2013;51:394–397.
16. Beckman KJ, Parker RB, Hariman RJ, Gallastegui JL, Javaid JJ, Bauman JL. Hemodynamic and electrophysiological actions of cocaine: effects of sodium bicarbonate as an antidote in dogs. *Circulation.* 1991;83:1799–1807.
17. Cave G. Pretreatment with hypertonic saline outperforms sodium bicarbonate in rodent bupivacaine toxicity. *Internet J Toxicol.* 2003;1:1–4.
18. Surawicz B, Childers R, Deal BJ, et al; American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; American College of Cardiology Foundation; Heart Rhythm Society. AHA/ACCF/HRS recommendations for the standardization and interpretation of the electrocardiogram: part III: intraventricular conduction disturbances: a scientific statement from the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; the American College of Cardiology Foundation; and the Heart Rhythm Society. Endorsed by the International Society for Computerized Electrocardiology. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53:976–981.
19. Tamargo J, Le Heuzey JY, Mabo P. Narrow therapeutic index drugs: a clinical pharmacological consideration to flecainide. *Eur J Clin Pharmacol.* 2015;71:549–567.
20. Weinberg GL, VadeBoncouer T, Ramaraju GA, Garcia-Amaro MF, Cwik MJ. Pretreatment or resuscitation with a lipid infusion shifts the dose-response to bupivacaine-induced asystole in rats. *Anesthesiology.* 1998;88:1071–1075.
21. Cave G, Harvey M, Prince G, Lahner D, Desmet J. Effect of hypertonic saline on electrocardiography QRS duration in rabbit model of bupivacaine toxicity resuscitated by intravenous lipid. *Anaesthesia.* 2010;65:792–798.
22. Hondghem LM, Katzung BG. A unifying molecular model for the interaction of antiarrhythmic drugs with cardiac sodium channels: application to quinidine and lidocaine. *Proc West Pharmacol Soc.* 1977;20:253–256.
23. Lu HR, Gallacher DJ, Yan GX. Assessment of drug-induced proarrhythmia: the importance of study design in the rabbit left ventricular wedge model. *J Pharmacol Toxicol Methods.* 2016;81:151–160.
24. Hiller DB, Gregorio GD, Ripper R, et al. Epinephrine impairs lipid resuscitation from bupivacaine overdose: a threshold effect. *Anesthesiology.* 2009;111:498–505.
25. Neal JM, Bernards CM, Butterworth JF IV, et al. ASRA practice advisory on local anesthetic systemic toxicity. *Reg Anesth Pain Med.* 2010;35:152–161.
26. Varney SM, Bebartá VS, Boudreau SM, Vargas TE, Castaneda M, Zarzabal LA. Intravenous lipid emulsion therapy for severe diphenhydramine toxicity: a randomized, controlled pilot study in a swine model. *Ann Emerg Med.* 2016;67:196.e3–205.e3.
27. Varney SM, Bebartá VS, Vargas TE, Boudreau S, Castaneda M. Intravenous lipid emulsion therapy does not improve hypotension compared to sodium bicarbonate for tricyclic antidepressant toxicity: a randomized, controlled pilot study in a swine model. *Acad Emerg Med.* 2014;21:1212–1219.
28. Suzuki Y, Yeung AC, Ikeno F. The representative porcine model for human cardiovascular disease. *J Biomed Biotechnol.* 2011;2011:195483.
29. Bedocs P, Capacchione J, Potts L, et al. Hypersensitivity reactions to intravenous lipid emulsion in swine: relevance for lipid resuscitation studies. *Anesth Analg.* 2014;119:1094–1101.
30. Weinberg G, Rubinstein I. Pig in a poke: species specificity in modeling lipid resuscitation. *Anesth Analg.* 2012;114:907–909.





**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**  
**FACULTAD DE MEDICINA**

DEPARTAMENTO DE MEDICINA LEGAL, PSIQUIATRÍA  
Y ANATOMÍA PATOLÓGICA