



## **Estrategias ante el problema de suministro de emulsiones lipídicas para el tratamiento de la intoxicación por anestésicos locales.**

Dras. Agustina De Santis <sup>1</sup>, Florencia Galarraga <sup>2</sup>, Ana Rodriguez <sup>3</sup>.

<sup>1</sup> Asistente del Departamento de Farmacología y Terapéutica, Facultad de Medicina, UdelaR.

<sup>2</sup> Prof. Adjunta del Departamento de Farmacología y Terapéutica, Facultad de Medicina, UdelaR.

<sup>3</sup> Prof. Agda. del Departamento y Cátedra de Anestesiología, Facultad de Medicina, UdelaR

Este artículo también será presentado en el Boletín Anestesiológico del Departamento y Cátedra de Anestesiología, de la Facultad de Medicina, UdelaR.

En Uruguay, desde octubre de 2021, se cuenta con problemas de suministro de emulsiones lipídicas parenterales para el tratamiento de la intoxicación por anestésicos locales (AL). Dicho producto se utiliza en varios ámbitos terapéuticos, principalmente para nutrición intravenosa, así como de manera *off label* para el tratamiento de la intoxicación sistémica por AL, así como por otros fármacos, de uso menos estudiado (1).

La intoxicación por anestésicos locales (AL), es una complicación rara pero grave asociado a técnicas anestésicas regionales. La tasa de toxicidad sistémica ha disminuido del 0,2 al 0,01% de los procedimientos y el grado de toxicidad se relaciona directamente con su concentración plasmática. (2)

Los AL inhiben la generación y propagación del impulso nervioso. Las aminoamidas (bupivacaína, lidocaína, mepivacaína, y ropivacaína) son los más utilizados en anestesia locorregional; siendo bupivacaína el AL que presenta un mayor riesgo de intoxicación. En concentraciones tóxicas se bloquean los canales de calcio y de potasio, y se impide la utilización de los ácidos grasos como fuente de energía celular a nivel miocárdico. A nivel del sistema nervioso central se deprimen las vías inhibitorias GABAérgicas y se estimulan los receptores NMDA. Esto provoca agitación, mioclonías, *nistagmus*, disartria, contracturas musculares, convulsiones tónico-clónicas, depresión respiratoria y coma. La toxicidad cardíaca se debe a la disfunción del ganglio autónomo y al efecto sobre los sistemas de conducción miocárdicos. Se puede producir taquicardia, hipertensión, hipotensión y bradicardia con depresión miocárdica (3,4).

El abordaje de la intoxicación por AL incluye medidas de soporte vital junto con el tratamiento de las complicaciones más frecuentes, utilizando benzodiazepinas como



tratamiento de las crisis convulsivas, y siguiendo las guías de soporte vital avanzado en el caso de que se presente clínica cardiovascular (tabla 1). (5)

Las moléculas de la emulsión lipídica se unen al AL, mediante inmersión lipídica, disminuyendo la cantidad libre del mismo, facilitando así su eliminación. También disminuyen el efecto inhibitorio que ejercen los AL a nivel mitocondrial, y las moléculas lipídicas se convierten en una fuente de sustrato energético. Estos efectos parecen ser dependientes de la dosis. (5)

Tabla 1. Recomendaciones ASRA para el tratamiento de la intoxicación sistémica por AL.

<ul style="list-style-type: none"><li>● Manejo efectivo de la vía aérea. Evitar hipoxia e hipercapnia (potencian intoxicación por AL)</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>● Administración de la emulsión lipídica al 20% ante los primeros signos de intoxicación</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>● Dosificación de la emulsión lipídica al 20%: comenzar con un bolo de 100 ml a pasar en 2-3 minutos si el paciente pesa más de 70 kg. A continuación, iniciar infusión de 200-250 ml a pasar en 15-20 minutos. Continuar la infusión al menos durante 10 minutos tras estabilización del paciente</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>● Dosis máxima de emulsión lipídica: la dosis máxima se establece en 12 mL/kg (p.e. 900 mL en 75 kg de peso), siguiendo las recomendaciones de la FDA.</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>● Control de las convulsiones, las benzodiazepinas son de elección. Si no está disponible, se acepta la emulsión lipídica a dosis bajas. Debe evitarse el uso de propofol si hay inestabilidad hemodinámica</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>● En caso de compromiso cardiovascular, utilizar adrenalina a dosis bajas. Evitar calcioantagonistas, betabloqueantes y anestésicos locales</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>● En caso de arritmias ventriculares, utilizar amiodarona</li></ul>

ASRA: American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine. FDA: Food and Drug Administration.

En Uruguay se comercializan lípidos parenterales de manera única, o formando parte de fórmulas parenterales completas. Las fórmulas parenterales completas, se comercializan en bolsas, con sub compartimentos o "cámaras" las cuales dividen el nutriente a administrar (carbohidratos, lípidos, electrolitos y aminoácidos) (6,7). (Tablas 2 y 3)



Tabla 2. Lípidos parenterales exclusivos.

Lípido parenteral	Composición
<b>Lipovenos 20%</b> (en 1000 ml)	Aceite de soja 200gr, fosfolípidos del huevo 12gr, glicerina 25gr
<b>Lipovenos MCT 20%</b> (en 500 ml)	Aceite de soja 100g, TCM 100gr, fosfolípidos del huevo 12 gr, glicerina 25 gr
<b>Smoflipid 20%</b> (en 100, 250 o 500 ml)	Aceite de soja 6gr, TCM 6gr, aceite de oliva 5gr, aceite de pescado 3gr

TCM: triglicéridos cadena media.

Tabla 3. Fórmulas parenterales completas.

Fórmula parenteral	Composición (cámara de lípidos)
<b>Kabiven central</b> (3 bolsas x 2056 ml, o 4 bolsas x 1026 ml-1540ml-2053 ml)	Aceite de soja 200 mg
<b>Kabiven periférico</b> (3 bolsas x 2400 ml, o 4 bolsas x 1440 ml-1920 ml)	Aceite de soja 200 mg
<b>Smofkabiven central</b> (3 bolsas 2463 ml, o 4 bolsas x 986 ml, 1477 ml, 1970 ml)	Lípidos 20% aceite de soja 60 mg, TCM 60 mg, aceite de oliva 50 mg, aceite de pescado 30mg.
<b>Smofkabiven periférico</b> (4 bolsas x 1026 ml-1448-1904 ml)	Lípidos 20% aceite de soja 60 mg, TCM 60 mg, aceite de oliva 50 mg, aceite de pescado 30mg.



Ante la situación actual, el laboratorio representante en el país de lípidos Libra, informó que los lotes de lípidos parenterales exclusivos (Lipovenos®), presentan una vida útil de 4 semanas luego de fabricados por lo que debería de valorarse los datos de estabilidad para asegurar la cobertura.

Como alternativa a esto, hasta no contar con stock del producto de referencia, se puede utilizar de manera excepcional y *a priori*, únicamente la cámara de lípidos del producto Kabiven® periférico. Este presenta la misma concentración de lípidos que Lipovenos® en 100 ml, de manera que para administrar 1000 ml, se debe utilizar aproximadamente 4 bolsas de Kabiven® periférico (tabla 4), éste presenta como desventaja su costo mayor (tabla 5).

Tabla 4. Concentración de lípidos cámara lipídica de Kabiven® periférico

51 gramos de aceite de soja en 255ml.

En 100ml → 20 gramos de aceite de soja.

Tabla 5. Costo directo sin impuestos por bolsa de fórmula parenteral (precios al 2021)

Fórmula parenteral	Precio por bolsa sin impuestos
<b>Lipovenos® 20%</b>	\$U 865
<b>Kabiven® periférico</b>	\$U 4667

En suma, puede utilizarse la cámara lipídica del producto Kabiven® periférico como alternativa terapéutica, en caso de no contar o ante la falta de suministro de la emulsión lipídica exclusiva.

## Bibliografía

1) Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica Intralipid®. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/43165/43165\\_ft.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/43165/43165_ft.pdf)



- 2) Valencia Gómez RE, García Araque HF. Toxicidad por anestésicos locales: revisión de la literatura. Rev Col Anest. 2011;39:40-54.
- 3) Miller R. Anestesia. Anestésicos locales. Elsevier, 8va Edición, 2016.
- 4) Wolfe J, Butterworth J. Local anesthetic systemic toxicity: update on mechanisms and treatment. Current Opinion in Anesthesiology 2011, 24:561–566.
- 5) Neal J, Barrington M, Fettiplace M. The Third American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine Practice Advisory on Local Anesthetic Systemic Toxicity. American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine. 2018;43(2);113-123.
- 6) Listado de Medicamentos del Ministerio de Salud Pública. Disponible en: <https://listadomedicamentos.msp.gub.uy/ListadoMedicamentos/servlet/com.listadomedicamentos.listadomedicamentos>
- 7) Farmanuario 2021. Soluciones parenterales. Informédica.
- 8) Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica Intralipid®. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/43165/43165\\_ft.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/43165/43165_ft.pdf)
- 9) Valencia Gómez RE, García Araque HF. Toxicidad por anestésicos locales: revisión de la literatura. Rev Col Anest. 2011;39:40-54.
- 10) Miller R. Anestesia. Anestésicos locales. Elsevier, 8va Edición, 2016.
- 11) Wolfe J, Butterworth J. Local anesthetic systemic toxicity: update on mechanisms and treatment. Current Opinion in Anesthesiology 2011, 24:561–566.
- 12) Neal J, Barrington M, Fettiplace M. The Third American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine Practice Advisory on Local Anesthetic Systemic Toxicity. American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine. 2018;43(2);113-123.
- 13) Listado de Medicamentos del Ministerio de Salud Pública. Disponible en: <https://listadomedicamentos.msp.gub.uy/ListadoMedicamentos/servlet/com.listadomedicamentos.listadomedicamentos>
- 14) Farmanuario 2021. Soluciones parenterales. Informédica.