

Manifestaciones Inusuales y Tratamiento de la Toxicidad Sistémica por Lidocaína: Reporte de Caso

Unusual Manifestations and Treatment of Systemic Toxicity by Lidocaine: Case Report

Jhon Jairo Rodríguez^{1*},
Paula Andrea Melo Ceballos²,
Diana Lorena Melo Ceballos³
and Daniel Arturo Enriquez Rodríguez⁴

- 1 Grupo de investigación Infettare, profesor facultad de medicina Universidad Cooperativa de Colombia, Anestesiólogo Clínica Antioquia, Medellín Colombia
- 2 Médica Cirujana, Christus Sinergia Salud, red asistencial ambulatoria, Medellín, Colombia
- 3 Médica Cirujana, Nueva EPS, red asistencial ambulatoria, Medellín, Colombia
- 4 Médico Interno, facultad de medicina Universidad Cooperativa de Colombia, Medellín, Colombia

*Correspondencia:

Jhon Jairo Rodríguez

✉ jhonjrodri@yahoo.com

Resumen

La toxicidad sistémica por anestésicos locales, es una de las complicaciones más graves de la práctica anestésica. Sus manifestaciones pueden ir desde síncope y crisis convulsivas, hasta complicaciones cardiovasculares graves y muerte, siendo los bloqueos de nervios periféricos los que se asocian con más frecuencia a toxicidad (7,5 por 10.000).

A continuación se discute el enfoque diagnóstico y terapéutico de un caso de toxicidad sistémica, en un paciente sometido a un bloqueo supraclavicular con bupivacaína con epinefrina 70 mg más lidocaína 190 mg dosis total perineural. Posterior a la administración de lidocaína 100 mg más propofol IV para sedación se torna agitado. Se maneja inicialmente con haloperidol 2,5 mg más midazolam 5 mg IV, sin respuesta, presenta posteriormente alteraciones de la conciencia, por lo cual requiere ser intubado. Aunque los síntomas no son patognomónicos de toxicidad por anestésicos locales, después de descartar otras causas se enfoca como una toxicidad sistémica secundaria a lidocaína, teniendo en cuenta que estas manifestaciones se pueden presentar incluso dentro de rangos seguros para su administración. La lidocaína IV se convierte en el factor disparador de los síntomas, en un paciente con unos niveles plasmáticos importantes producto de la absorción perineural previa. El manejo, se lleva a cabo con Emulsiones Lipídicas (EL), con buena respuesta y aunque se requieran más estudios que avalen la evidencia existente, sigue siendo uno de los pilares fundamentales en el manejo de la toxicidad por anestésicos locales.

Palabras clave: Anestésicos locales; Lidocaína; Síndromes de neurotoxicidad; Emulsiones lipídicas intravenosas; Presentación de caso

Abstract

The systemic toxicity of local anesthetics, is one of the most serious complications of anesthetic practice. Its manifestations range from syncope and seizures until severe cardiovascular complications and death, being peripheral nerve blocks that are more often associated with toxicity (7.5 per 10,000).

In this case, discuss the diagnosis and treatment of a case of systemic

neurotoxicity in a patient undergoing supraclavicular block with bupivacaine with epinephrine lidocaine 70 mg plus 190 mg total dose perineural. After the administration of lidocaine 100 mg plus propofol IV for sedation becomes agitated. Patient was initially medicated with haloperidol 2.5 mg plus midazolam 5 mg IV, no answer, has subsequently altered consciousness, thus requiring intubation. Although symptoms are not pathognomonic of local anesthetic toxicity, after ruling out other causes neurotoxicity focuses as a secondary systemic lidocaine, given that these events can occur even within safe ranges for administration. IV lidocaine factor becomes the trigger of symptoms in a patient with significant plasma levels perineural product prior absorption. The management is carried out with Lipid Emulsions (EL), with good response and although more studies are required to support the existing evidence, it is still one of the fundamental pillars in the management of toxicity by local anesthetics.

Keywords: Local anesthetics; Lidocaine; Neurotoxicity síndromes; Fat emulsions intravenous; Case reports

Fecha de recepción: November 14, 2018, **Fecha de aceptación:** December 06, 2018, **Fecha de publicación:** December 13, 2018

Introducción

La toxicidad sistémica es una de las complicaciones más graves del uso clínico de los anestésicos locales y se relaciona directamente con la potencia del anestésico local, la dosis y la tasa de administración [1]. La lidocaína es una de las amino amidas de uso más frecuente (33%) junto a la ropivacaína (33%), seguidos por la bupivacaína (20%) [2]. Los signos más comunes de la toxicidad sistémica son las convulsiones (54%). El compromiso aislado del Sistema Nervioso Central (SNC) ocurre en el 50% de los casos [2] y se manifiesta con pródromos (40%), convulsiones (25%), pérdida de la consciencia (25%) y agitación (10%) [2]. El 36% de las manifestaciones se presentan comprometiendo el SNC y el sistema cardiovascular y el 14% presenta toxicidad cardiovascular aislada, de estos las presentaciones más frecuentes son bradicardia, hipotensión, shock (41%), paro cardiorrespiratorio (25%), bloqueo de rama, bloqueo AV, cambios en el ST (20%) y taquicardia, hipertensión (15%) [2]. La incidencia de toxicidad sistémica por anestésicos locales ha disminuido significativamente en los últimos años, pasando de 0,2% a 0,01%, esto probablemente debido a cambios en las técnicas anestésicas y la introducción del ultrasonido en la práctica de la anestesia regional [3].

El caso expuesto en este reporte presenta llamativamente compromiso neurológico como principal y único signo inicial, presenta agitación y posteriormente alteración de la consciencia como únicos signos de toxicidad sistémica que indican compromiso del SNC, lo cual podría hacer que el diagnóstico no se haga de manera oportuna y conlleve a demoras en el manejo adecuado.

Caso Clínico

Paciente de 74 años de edad que es llevado a cirugía para

realizarle una osteosíntesis de radio distal. Tiene antecedente de hipertensión arterial no controlada.

Para el procedimiento anestésico se realizó un bloqueo supraclavicular con ayuda de estimulador de nervio periférico, se administró 10 mL de bupivacaína 0,5% con epinefrina (15 mcg/mL) más 15 mL de lidocaína 1%. El paciente presentó anestesia parcial en territorio de nervio mediano y radial, por lo cual requirió bloqueo de estos nervios a nivel periférico con volumen total de 6 mL de lidocaína 1% (dosis total perineural 3 mg/kg) más 4 mL de bupivacaína 0,5% con epinefrina (15 mcg/mL).

La cirugía se inicia con el paciente tranquilo, orientado, clasificado en la escala de agitación y sedación de Richmond (RASS) en cero (0), con Presión Arterial (PA) 160/94 mmHg, Frecuencia Cardíaca (FC) 68 latidos/min, saturación de oxígeno (satO₂) de 94% con fracción inspirada de oxígeno (FIO₂) del 28%. Se administró midazolam 1 mg previo al bloqueo, y posteriormente 2 mg más 3 bolos de 40 mg de propofol Intravenoso (IV) más 100 mg de lidocaína IV distribuidos en cada bolo, para una dosis total de 1,4 mg/kg). Con lo anterior se logró sedación moderada con RASS-3 durante toda la cirugía que tuvo una duración de 35 minutos.

Finalizada la cirugía se trasladó a la Unidad de Cuidados Post-Anestésicos (UCPA), donde se tornó agitado clasificado en la escala de agitación y sedación Richmond (RASS) en +3, por lo que se le administró haloperidol 2,5 mg más midazolam 5 mg IV, pese a ello no se obtuvo respuesta. Posteriormente presentó alteraciones de la consciencia, sin respuesta a estímulos, con Glasgow 9/15, PA 100/70 mmHg, FC 120 latidos/min, satO₂ 94% con FIO₂ 28%, por lo cual se decidió realizar intubación orotraqueal para proteger la vía aérea.

Para descartar la presentación de eventos cerebrovasculares isquémicos o hemorrágicos, alteraciones hidroelectrolíticas, de la oxigenación o de la ventilación se realizó una tomografía

Tabla 1 Resultados de las paraclínicos.

Paraclínicos	Resultado	Intervalos biológicos de referencia
Troponina I	<0,05 ng/mL	0 a 0,39 ng/mL
Cloro	109,5 mmol/L	98 a 106 mmol/L
Creatinina	1,24 mg/dL	0,55 a 1,10 mg/dL
Potasio	4 mmol/L	3,5 a 5 mmol/L
Sodio	145,9 mmol/L	136 a 145 mmol/L
pH	7,33	7,35 a 7,45
FiO ₂	55%	-
PCO ₂	40 mmHg	35 a 45
PO ₂	104,4 mmHg	80 a 100
SO ₂	97,1%	95 a 100 %
Bicarbonato	21 mEq/L	21 a 28
BE (base exceso)	-4,9 mmol/L	-2 a 2

computada cerebral simple con resultado dentro de los parámetros normales, electrolitos normales, gases arteriales que muestran una leve alteración de la oxigenación (PAFI 189), acidosis metabólica leve secundaria al trauma generado en el procedimiento quirúrgico (**Tabla 1**) y electrocardiograma sin signos de isquemia con trastornos en la repolarización. Teniendo en cuenta la sintomatología presentada y la ausencia de otros factores, la impresión diagnóstica fue de toxicidad sistémica por lidocaína.

Por lo expuesto se decidió manejar con emulsión lipídica al 20% IV, bolo de 100 mL (1,5 mL/kg) y se dejó infusión continua a 0,25 mL/kg/min durante 15 minutos. Se repitió el bolo de 100 mL (1,5 mL/kg), el cual no se pudo llevar a cabo sino hasta 2 horas después, debido a la falta de disponibilidad del compuesto en el momento de prescribirlo, una vez administrado el paciente se estabilizó hemodinámicamente. Se decidió extubarlo. Una vez suspendida la sedación el paciente despierta tranquilo, responde a interrogatorio con respuestas confusas, posteriormente se torna inquieto RASS +1 y finalmente agitado RASS +2, por lo cual se decide reiniciar sedación y trasladar a Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) donde permanece en observación durante 24 horas manejado con dexmedetomidina a 0,04 mcg/kg/min. Con lo cual se manejan los síntomas y posteriormente es dado de alta.

Discusión

Los anestésicos locales son moléculas bipolares que inhiben la permeabilidad al sodio y poseen una alta afinidad por medios lipídicos, lo que les permite interferir con la transducción de señales suprimiendo los potenciales de acción [4]. Cuando se aumenta abruptamente su concentración plasmática, por absorción masiva desde el sitio de administración o por inyección intravascular inadvertida, se produce una rápida desincronización cortico-subcortical a nivel cerebral [4]. La toxicidad por lidocaína es dosis dependiente y es directamente proporcional a su concentración plasmática [4]. Concentraciones mayores a 6 mg/L (6 mcg/mL) inhiben las vías excitatorias y se produce depresión que puede llegar al coma y paro respiratorio [4-6].

La toxicidad sistémica por lidocaína se observa inicialmente en el sistema nervioso central con bajas concentraciones plasmáticas de anestésico local [4,7]. Los síntomas iniciales representan la fase excitatoria [8] que se manifiesta con vértigo, somnolencia, parestesias, ansiedad y sensación de muerte inminente [5]. En estudios experimentales en animales se ha visto como la lidocaína intravenosa a dosis subconvulsivantes (<5 mg/kg) produce midriasis, disminución del volumen tidal, taquipnea, cambios en el estado de la consciencia y disminución de la respuesta a estímulos evidenciados por disminución de potenciales evocados provenientes de la formación reticular mesencefálica [5]. Las convulsiones consisten inicialmente en extensión tónica de extremidades y cabeza duran de 10-20 segundos (hasta 60 segundos) en episodios de 1a 3 minutos a dosis de 5-12,5 mg/kg IV. La mayoría preceden con movimientos bruscos detenidos y aleteo nasal, acompañados de marcada agitación, agresividad y vocalización [8]. Si persiste el incremento plasmático se puede desencadenar convulsiones tónico-clónicas o pérdida de la consciencia [5,8].

El sistema cardiovascular es menos susceptible a los anestésicos locales, la dosis y los niveles plasmáticos necesarios para producir colapso circulatorio son mayores [9]. Las concentraciones plasmáticas tóxicas están relacionadas con la interacción entre la farmacocinética y la farmacodinamia llegando a un estado de pseudoequilibrio en los tejidos después de su distribución, así la respuesta sistémica está más relacionada con las concentraciones plasmáticas que con la misma dosis. Sin embargo, la carga total corporal del anestésico local es un factor determinante en el efecto producido en un compartimento influenciado por un flujo neto regional en un momento dado [10]. Por esta razón los efectos de la administración intravenosa son probablemente más severos, aunque de acción más corta, que los causados por vía perineural cuando la dosis y tasa de absorción exceden la capacidad de aclaramiento del anestésico local [10].

La farmacodinamia está influenciada por el tipo de anestésico local, la solubilidad, factores hemodinámicos, el pH sanguíneo, la unión a proteínas, el metabolismo y la vía de administración. Por ende, la severidad de la toxicidad está directamente relacionada con la potencia del anestésico local, la dosis y la tasa de administración. Los mecanismos de intoxicación letal difieren entre los anestésicos locales, es más probable que la bupivacaína IV cause muerte por aparición de arritmias, mientras que la lidocaína produce insuficiencia contráctil progresiva [10].

Aunque los síntomas reportados en este caso no son patognomónicos de toxicidad por anestésicos locales, después de descartar otras causas hace enfocar el cuadro como una toxicidad sistémica que involucra síntomas neurológicos secundarios a niveles plasmáticos elevados de lidocaína, teniendo en cuenta que estas manifestaciones se pueden presentar incluso dentro de los rangos que se creen seguros para su administración. De acuerdo a las revisiones publicadas referentes a complicaciones sistémicas de anestésicos locales, muestran que hasta el 25% pueden manifestarse con pérdida de la consciencia, sin embargo, en la mayoría de ellas su presentación debuta con pródromos seguidos por convulsiones y pérdida de la consciencia, teniendo

en cuenta que hasta en un 33% se acompañan de signos y síntomas cardiovasculares pudiendo incluso progresar a paro cardiorrespiratorio [2].

En este caso, el uso de benzodiazepinas previo y posterior al procedimiento, pudo haber tenido relación con la no presentación de convulsiones, y de esta manera haber retrasado el diagnóstico temprano de toxicidad aguda. Por otro lado, se debe tener en cuenta que si bien niveles elevados de lidocaína en plasma están relacionados con manifestaciones más severas, ello no excluye el hecho de que los síntomas de toxicidad se presenten a dosis más bajas de las reportadas con mayor frecuencia. Estudios previos han mostrado cómo niveles plasmáticos de 3 mg/L (3 mcg/mL) obtenidos por la administración de 140 mg (aproximadamente a 2 mg/kg) en inyección de la mucosa oral han llevado a inconsciencia como único signo de toxicidad neurológica en ausencia de convulsiones, tal como lo reporta Hayaran y su equipo de investigadores [11].

Asimismo, Giordano y su grupo de colaboradores reportan cómo concentraciones plasmáticas de hasta 5,1 mg/L (5,1 mcg/mL) se manifiestan con convulsiones y pérdida de la consciencia en pacientes con toxicidad sistémica con compromiso neurológico [12]. Adicionalmente, la manera tardía de presentación puede explicarse por la vía de administración y la dosis, ya que la mayor parte de anestésico local se administró vía perineural, lo cual retarda su absorción y por lo tanto sus manifestaciones. Los niveles plasmáticos requeridos para manifestar toxicidad probablemente se alcanzan con la administración venosa directa de lidocaína, en la sedación intraoperatoria, que lo convierte en el factor disparador, en un paciente con niveles plasmáticos importantes producto de la absorción perineural previa.

El tratamiento de los pacientes se lleva a cabo con Emulsiones Lipídicas (EL) al 20%; y aunque aún no se ha logrado establecer con certeza su mecanismo de acción y su evidencia se limita a estudios experimentales, reportes de casos de toxicidad por bupivacaína y recomendaciones de expertos, siguen siendo los pilares fundamentales en el manejo de la toxicidad por anestésicos locales [13]. Una de las hipótesis más aceptadas sobre el mecanismo de acción de las EL, es la "*teoría del hundimiento de lípidos*", que consiste en crear una fase lipídica en el plasma, disminuyendo la disponibilidad del anestésico local para unirse al miocardio. Así mismo, existe evidencia de un aumento en la remoción de bupivacaína unida al miocardio y el suministro de sustrato aumentando la producción de ATP mitocondrial en el corazón, mejorando así el gasto cardíaco [9] y la activación de los canales de calcio y potasio [14].

Aunque no se encuentra evidencia suficiente del uso de EL en el manejo de la toxicidad por lidocaína, la información disponible hace pensar que, por su mecanismo de acción [15,16], sea el antídoto más próximo a los requerimientos. Además, ha

sido usado en toxicidad por otras sustancias lipofílicas que producen toxicidad sistémica tal como los betabloqueadores, antidepresivos tricíclicos, clorpromazina, lamotrigina [15] e incluso, actualmente hace parte de las recomendaciones de las guías de reanimación cardiopulmonar como tratamiento de primera línea en paro cardiorrespiratorio secundario a toxicidad sistémica por anestésicos locales como bupivacaína, al igual que en casos en los que se presenten síntomas neurológicos premonitorios por esta misma causa [17]. Lo anterior pone de manifiesto la importancia de contar con emulsión lipídica en los servicios donde se usa de manera frecuente anestésicos locales y así evitar complicaciones fatales debidas a la falta de oportunidad en el tratamiento.

Conclusión

El uso de anestésicos locales en anestesia regional como en otras técnicas anestésicas tiene riesgos que pueden presentar desenlaces fatales; por lo tanto es necesario considerar que en las manifestaciones de toxicidad sistémica por lidocaína predomina el compromiso neurológico y que de ello depende la eficacia del manejo inicial, la respuesta al tratamiento y los desenlaces. Se debe tener especial cuidado en los signos y síntomas de toxicidad, puesto que existe una gran variedad de ellos y pueden presentarse habitualmente en conjunto o mucho menos frecuentemente aislados, en este caso la pérdida de la consciencia precedida de agitación psicomotora fueron los síntomas que alertaron acerca del diagnóstico de toxicidad sistémica que debutó con compromiso neurológico, con la particularidad de no presentar convulsiones, lo cual hizo retardar el diagnóstico y el tratamiento. Cabe recordar que no es clara la fisiopatología de la hipótesis planteada en cuanto a las razones por las cuales se evidencia una manifestación aislada inusual con una dosis que se encuentran dentro de los rangos de seguridad anotados, lo que lleva a plantear la necesidad de más estudios que expliquen los mecanismos moleculares o fisiopatológicos de los hallazgos descritos.

Dentro de las medidas generales para disminuir los riesgos de toxicidad se encuentran el fraccionamiento de dosis, el uso de sustancias menos tóxicas como ropivacaína [18] o bupivacaína levógiro, el ajuste de dosis de acuerdo a las características del paciente (patologías de base, edades extremas), el uso del ultrasonido al permitir la visualización directa de la anatomía, la aguja y el anestésico en tiempo real. Finalmente, aunque no se conozca con certeza el mecanismo de acción de las EL y se requieran más estudios que avalen la evidencia existente, sigue siendo recomendado su uso en toxicidad por anestésicos locales incluyendo la lidocaína. Por lo anterior, se recomienda que en toda unidad o servicio en el que se usen anestésicos locales se cuente con la disponibilidad de emulsiones lipídicas que garanticen el tratamiento oportuno de la toxicidad sistémica causada por estas moléculas.

Referencias

- 1 Laurence EM, Susan EC, Leigh AL (2005) Acute toxicity of local anesthetics: Underlying pharmacokinetic and pharmacodynamic concepts. *Reg Anesthes Pain Med* 30: 553-566.
- 2 Vasques F, Behr AU, Weinberg G, Ori C, Di Gregorio G (2015) A review of local anesthetic systemic toxicity cases since publication of the American Society of Regional Anesthesia Recommendations: To whom it may concern. *Reg Anesth Pain Med* 40: 698-705.
- 3 D'Eramo EM, Bookless SJ, Howard LB (2003) Adverse events with outpatient anesthesia in Massachusetts. *J Oral Maxillofac Surg* 61:793-800.
- 4 Rahimi M, Elmi M, Hassanian-Moghaddam H, Zamani N, Soltaninejad K, et al. (2018) Acute lidocaine toxicity: A case series. *Emerg (Tehran)* 6: e38.
- 5 Espinoza AM (2010) Intoxicación por anestésicos locales y utilidad de los lípidos al 20%. *Rev Chil Anest* 39: 76-84.
- 6 Cox B, Durieux ME, Marcus MA (2003) Toxicity of local anaesthetics. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 17: 111-136.
- 7 Clark MK (2008) Lipid emulsion as rescue for local anaesthetic-related cardiotoxicity. *J Perianesth Nurs* 23: 111-121.
- 8 Parry A (2011) Management and treatment of local anaesthetic toxicity. *J Perioperative Prac* 21: 404-409.
- 9 Wan QX, Bo YL, Li HB, Li WZ (2010) Effects of mixture of lidocaine and ropivacaine at different concentrations on the central nervous system and cardiovascular toxicity in rats. *Chin Med J (Engl)* 123: 79-83.
- 10 Strichartz GR, Berde CB (2005) Anestésicos locales. En: Miller RD. *Anestesia*. 6ª ed. Madrid: Elsevier España S.A.
- 11 Hayaran N, Sardana R, Nandinie H, Jain A (2017) Unusual presentation of local anesthetic toxicity. *J Clin Anesth* 36: 36-38.
- 12 Giordano D, Panini A, Pernice C, Raso MG, Barbieri V (2014) Neurologic toxicity of lidocaine during awake intubation in a patient with tongue base abscess. Case report. *Am J Otolaryngol* 35: 62-65.
- 13 Ciechanowicz S, Patil V (2012) Lipid emulsion for local anesthetic systemic toxicity. *Anesthesiol Res Pract* 2012: 131784.
- 14 Valencia RE, Garcia HF (2011) Toxicidad por Anestésicos Locales: Revisión de la literatura/toxicity due to local anesthetic agents: Literature review. *Rev Col Anest* 39: 40-54.
- 15 Jamaty C, Bailey B (2010) Lipid emulsions in the treatment of acute poisoning: A systematic review of human and animal studies. *Clin Toxicol (Phila)* 48: 1-27.
- 16 Yaddanapudi S (2011) Prevention of local anesthetic systemic toxicity. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol* 27: 438-439.
- 17 Lavonas EJ, Drennan IR, Gabrielli A, Heffner AC, Hoyte Co, et al. (2015) Part 10: Special circumstances of resuscitation: 2015 American heart association guidelines update for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care. *Circulation* 132: S501-S518.
- 18 Atanassoff PG, Hartmannsgruber MW (2002) Central nervous system side effects are less important after IV regional anesthesia with Ropivacaine 0.2% compared to Lidocaine 0.5% in volunteers. *Can J Anaesth* 49: 169-172.