



TOXICIDAD CARDIACA POR ANESTÉSICOS LOCALES, PROTOCOLO DE ESTUDIO EN UN MODELO EXPERIMENTAL PORCINO
CARDIOTOXICITY FROM LOCAL ANESTHETICS, STUDY PROTOCOL IN A PORCINE EXPERIMENTAL MODEL

Morales, A., Carrasco, V. y Martínez, E.

Facultad de CC. Biológicas. UCM. Departamento de Medicina Legal y Toxicología, Facultad de Medicina. UCM.

RESUMEN

Los anestésicos locales como la bupivacaína se utilizan ampliamente en la clínica, sin embargo una inyección intravascular accidental ocasiona toxicidad cardiovascular de difícil resucitación. Esta cardiotoxicidad induce alteraciones electrocardiográficas intensas, típicamente en el intervalo QRS. Nuestro objetivo fue desarrollar un modelo de intoxicación no letal por bupivacaína y correlacionar los niveles del tóxico con el intervalo QRS como marcador de intoxicación. Se estudiaron 14 cerdos, que tras la anestesia e instrumentalización recibieron bupivacaína: 4 mg/kg Se realizaron determinaciones seriadas de bupivacaína que se correlacionaron con cambios en el QRS. Los resultados mostraron una prolongación máxima del 159% en el QRS que se relacionó con los niveles de bupivacaína (P=0,017). Concluimos que nuestro modelo ha mostrado que el ensanchamiento del intervalo QRS se ha correlacionado con los niveles de bupivacaína. Este parámetro puede ser un marcador clínico para la valoración de una intoxicación accidental grave por bupivacaína.

PALABRAS CLAVE. Anestésicos locales, cardiotoxicidad, bupivacaína.

ABSTRACT

Local anesthetics such as bupivacaine are widely used in clinical practice, however accidental intravascular injection causes cardiovascular toxicity of difficult resuscitation. This cardiotoxicity is manifested by severe electrocardiographic changes, typically in the QRS interval. Our aim was to develop non-lethal bupivacaine-intoxication model and correlate toxic bupivacaine levels with the QRS interval as a marker of intoxication. Fourteen pigs were studied, which after anesthesia and instrumentalization received 4 mg.kg⁻¹ of bupivacaine. Bupivacaine serial determinations, which were correlated with QRS's changes, were made. Results showed a maximum increase of 159% in the QRS interval which was related with bupivacaine plasma levels (P=0,017). We conclude that our model has showed that the QRS interval lengthening has been correlated with plasma levels of bupivacaine. This parameter could be a useful clinical marker to evaluate an accidental serious bupivacaine intoxication.

KEYWORDS: Local anesthetics, cardiotoxicity, bupivacaine.

INTRODUCCIÓN

En los últimos años se ha producido un avance extraordinario en la anestesia regional (AR) por sus ventajas como la reducción del dolor postoperatorio, movilización precoz y disminución de las complicaciones (Rosenberg, 2005). Sin embargo a pesar de la eficacia de los anestésicos locales (AL) el riesgo de toxicidad sistémica, sigue siendo un problema en la práctica clínica. Una concentración elevada de AL, produce complicaciones neurológicas y cardíacas con efectos potencialmente devastadores. (Mulroy MF, 2002, Weinberg GL, 2002). Los AL bloquean la entrada de sodio en los axones, evitando la propagación del potencial de acción de modo reversible. Este bloqueo de los canales de Na también afecta al tejido cardíaco, y con concentraciones elevadas de AL existe riesgo de cardiotoxicidad (Heavner JE, 2007). Este fenómeno se expresa a nivel electrocardiográfico como un ensanchamiento del intervalo QRS. La bupivacaína es uno de los AL más utilizados por su eficacia, coste y efecto prolongado. El desarrollo de modelos experimentales que permitan la investigación de nuevos aspectos fisiopatológicos, clínicos y de tratamiento de la intoxicación aguda por AL permite mejorar el conocimiento científico.

OBJETIVOS: Desarrollar un modelo de intoxicación aguda por bupivacaína, que induzca alteraciones en la conducción cardíaca, que permita la investigación de la toxicidad cardíaca pero deteriora grave del animal. Valorar la correlación del efecto de la bupivacaína en el

intervalo QRS como posible marcador clínico de intoxicación grave por bupivacaína.

MATERIAL Y MÉTODOS

El estudio se realizó en la Unidad de Cirugía Experimental del HGUGM de Madrid. Los animales recibieron un trato adecuado acorde a la legislación vigente. Los animales fueron premedicados con ketamina i-m., 20 mg/kg, y en quirófano se realizó la inducción anestésica con tiopental sódico (10-15mg/kg). Se intubó al animal y para el mantenimiento anestésico se utilizó sevoflurano al 2,6%. Se canalizaron los vasos femorales para la monitorización de la presión arterial invasiva y determinación es analíticas. Se realizó monitorización continua de ECG de 12 derivaciones con el monitor (ECGLAB3.0).

Protocolo experimental: Se administró una dosis intravenosa de bupivacaína de 4 mg/kg en 30 seg con el objetivo de conseguir concentraciones > de 2 $\mu\text{g. mL}^{-1}$, que producen alteraciones electrocardiográficas intensas pero sin producir asistolia y deterioro del animal, evitando factores de confusión. Al finalizar la instrumentalización, a los 5 y a los 10 minutos se midió el intervalo QRS, considerándose desde el inicio de la onda Q hasta el final de la onda S. Se determinaron niveles de bupivacaína mediante cromatografía de líquidos de alta resolución acoplada a un espectrómetro de masas en tandem (HPLC-MS/MS). Los tiempos de análisis fueron: T0, basal; T1, T2, T3, T4, T5 y T10 en los minutos siguientes a la administración de bupivacaína. Una vez terminado el estudio los animales fueron sacrificados infundiéndose una dosis de propofol de 10 mg/kg y cloruro potásico. Estadística correlación de Spermán y test de Wilcoxon. Se consideró significativo un valor de $p < 0.05$.

RESULTADOS

El peso de los animales fue de $30,1 \pm 13,6$ kg. Las gasometrías están reflejadas en la Tabla 1. Las diferencias estadísticas en ciertos parámetros como el pH, el bicarbonato y el exceso de bases, el sodio y potasio, son mínimas y carentes de significación clínica.

TABLA 1. Valores de gases e iones a los largo del estudio

Desde el punto de vista hemodinámico los animales se mantuvieron estables. (Figura 1). El porcentaje medio de aumento máximo en el QRS tras la administración de bupivacaína fue del 185 ± 60 . En la Figura 2 se puede observar un ejemplo del incremento en el QRS tras la administración de bupivacaína.

Parámetros	BASAL	10 MIN BUPIVACAINA		P
pH	7,54±0,06	7,49±0,04		0,003
PaO ₂ (mmHg)	485±96	495±62		0,87
PaCO ₂ (mmHg)	37±4	37±3		0,93
HCO ₃ ⁻ (mmol litro ⁻¹)	32±4	28±2		0,008
EB (mmol litro ⁻¹)	10±5	5±3		0,002
SaO ₂ (%)	100±0	100 ^a ±0		1
Hcto (%)	22,5±5	23±4		0,12
Na ⁺ (mmol litro ⁻¹)	139±2	140,5±2		0,01
K ⁺ (mmol litro ⁻¹)	3,28±0,3	3,5±0,4		0,03
Ca ²⁺ (mmol litro ⁻¹)	1,22±0,79	1,25±0,06		0,5

Tabla 1. Gasometrías

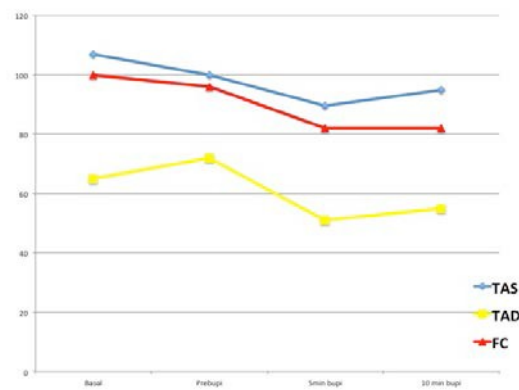


Figura 1. TAS: Tensión Arterial Sistólica, TAD: Tensión Arterial Diastólica, FC: Frecuencia Cardíaca.

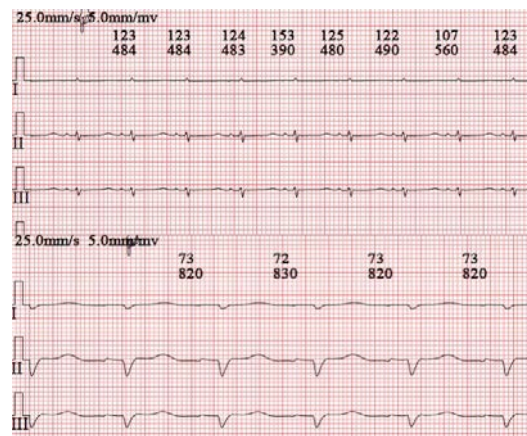


Figura 2. Panel superior, ECG basal con una duración del QRS de 50 ms. Panel inferior, a los 5 min de la dosis de bupivacaína el QRS presenta 120 ms de duración.

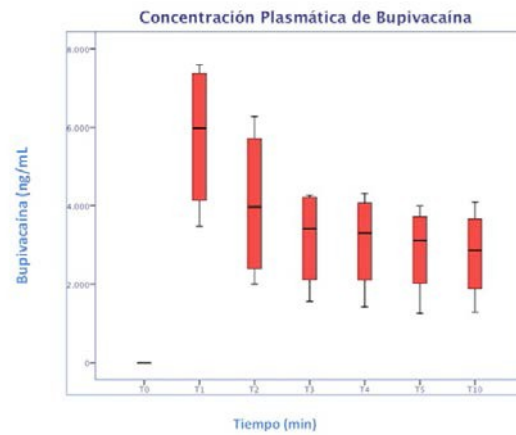


Figura 3. Niveles plasmáticos de Bupivacaína.

Los niveles obtenidos fueron superiores a 2000 ng/mL y al igual que en otros estudios estos niveles típicamente producen toxicidad cardiaca. Hubo una correlación estadísticamente significativa entre los incrementos porcentuales producidos en el intervalo QRS y los niveles de bupivacaína (Coeficiente de correlación de 0,46; $P=0,017$).

DISCUSIÓN

El modelo desarrollado ha sido estable, reproducible y ha permitido la manifestación de toxicidad en el sistema eléctrico del corazón, sin ocasionar arritmias letales ni deterioro biológico del animal. Hotvedt R et al. (1985) utilizaron una dosis de bupivacaína similar a la nuestra y los niveles máximos fueron de 5742 ng/ml en su estudio frente a 7590 ng/ml en el nuestro. Estos investigadores utilizaron en su experimentación el perro y nosotros el cerdo lo que puede justificar las diferencias observadas. Su estudio mostró un incremento en el QRS máximo del 10% frente al aumento del 185% en nuestro modelo. En el cerdo, Lefrant JY et al. (2001) con las mismas dosis obtuvieron niveles de bupivacaína muy elevados sobre todo tras el bolo, del orden de 60 $\mu\text{g/ml}$ persistiendo a los 3 minutos en niveles de 10 $\mu\text{g/ml}$, superiores a los nuestros que fueron inferiores a 5 $\mu\text{g/ml}$. Sin embargo los efectos en el QRS fueron similares a los nuestros. En el mencionado estudio dos animales fallecieron, probablemente por la mayor toxicidad alcanzada. Nuestro estudio ha logrado el objetivo de intoxicación grave pretendido, obtenido en todos los casos. Destacando un estado de estabilidad hemodinámica y biológica que sugieren la viabilidad de nuestro modelo para proseguir en la investigación de la toxicidad cardiaca de la bupivacaína.

CONCLUSIONES

El presente modelo porcino de intoxicación por bupivacaína ha sido estable consiguiéndose importantes modificaciones electrocardiográficas al tiempo que se mantuvo la supervivencia de todos los animales. El ensanchamiento relevante del intervalo QRS se ha correlacionado con los niveles plasmáticos de bupivacaína. Este parámetro de evaluación instantánea de una intoxicación por bupivacaína permitirá el estudio de diferentes respuestas terapéuticas en modelos animales. Este parámetro puede ser un marcador clínico de gran utilidad y fácil obtención en la práctica diaria para la valoración de una intoxicación accidental grave por bupivacaína.

AGRADECIMIENTOS

Este estudio ha sido financiado por: Beca FIS 2011; Fondos FEDER.

BIBLIOGRAFÍA

- Heavner, JE. 2007. Local anesthetics. *Curr Opin Anaesthesiol.* 20:336-42.
- Helgesen, KG; Hotvedt, R; Refsum, H. 1985. Cardiac Electrophysiologic and Hemodynamic Effects Related to Plasma Levels of Bupivacaine in the Dog. *Anesth Analg.* 64:388-94.
- Lefrant JY, de La Coussaye JE, Ripart J, Muller L, Lalourcey L, Peray PA, Mazoit X, Sassine A, Eledjam JJ. 2001 The comparative electrophysiologic and hemodynamic effects of a large dose of ropivacaine and bupivacaine in anesthetized and ventilated piglets. *Anesth Analg.* 93:1598-605
- Mulroy, MF. 2002. Systemic Toxicity and Cardiotoxicity From Local Anesthetics: Incidence and Preventive Measures. *Reg Anesth Pain Med.* 27:556-61.
- Rosenberg, PH. 2005. Future of regional anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand.* 49:913-8.
- Weinberg, GL. 2002. Current Concepts in Resuscitation of Patients With Local Anesthetic Cardiac Toxicity. *Reg Anesth Pain Med.* 27:568-75.