



Antídotos que modifican la toxicocinética: Emulsión lipídica

Emilio Salgado García

Unidad de Toxicología Clínica. Servicio de Urgencias.

Hospital Clínic. Barcelona



Declaración de conflicto de intereses:

- Yo, el ponente, **niego** tener cualquier interés económico y/o financiero con respecto a los temas que se expondrán en esta sesión...



Composición y características



Triglicéridos

(ácido oleico, linoleico, palmítico,...)

+

Fosfolípidos

(ácidos grasos + glicerol + ácido fosfórico)

- Emulsión de microgotas en agua.
- pH≈ 8. Isosmótica (260-310 mOsm/Kg).
- Disponible al 5, 10, 20 y 30%.
- Se administra por vía iv, central o periférica. Semivida 30-60'.



Indicaciones tradicionales...y toxicológicas

- Desde > 40 años, uso en nutrición parenteral como fuente energética.
- Desde > 20 años, uso como diluyente de xenobióticos muy lipofílicos (Propofol, Anfotericina B,...).



Indicaciones toxicológicas



Dr. Guy Weinberg

Pretreatment or Resuscitation with a Lipid Infusion Shifts the Dose-Response to Bupivacaine-induced Asystole in Rats

Guy L. Weinberg, M.D.,* Timothy VadeBoncouer, M.D.,* Gopal A. Ramaraju, M.D.,† Marcelo F. Garcia-Amaro, M.D.,† Michael J. Cwik, Ph.D.‡

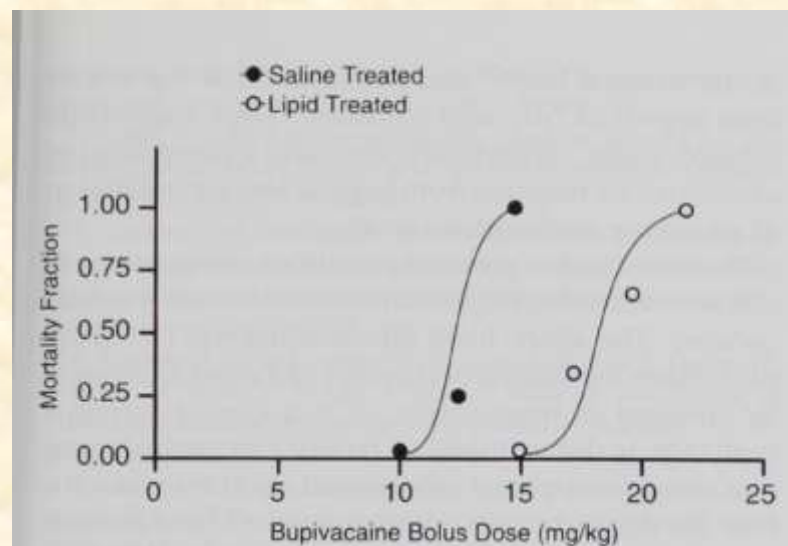
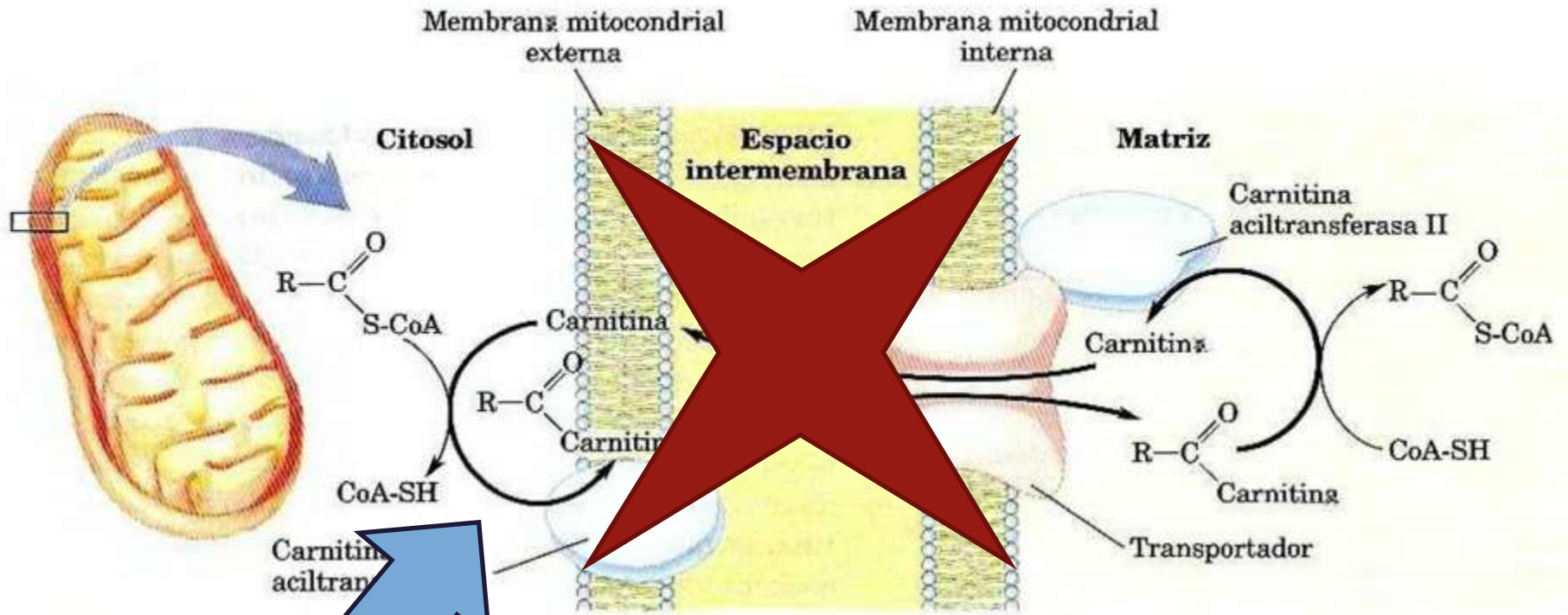


Fig. 1. Mortality after a bolus intravenous dose of bupivacaine, comparing resuscitation with either saline or lipid infusion. Each point represents the mortality fraction in a group of six animals after the corresponding bolus dose of bupivacaine (given over 10 s). LD₅₀ values are 12.5 mg/kg for saline resuscitation and 18.5 mg/kg for lipid resuscitation.

Bupivacaína



Emulsión Lipídica

Mecanismo de acción en su indicación toxicológica

- ¿Modulación del metabolismo intracelular?
- ¿Activación de los canales iónicos Ca^{2+} y Na^{+} ?
- ¿Efecto esponja?

Mecanismo de acción en su indicación toxicológica

Opción C: Efecto esponja

Desplaza al tóxico del órgano diana al ofrecerle un medio liposoluble (I)



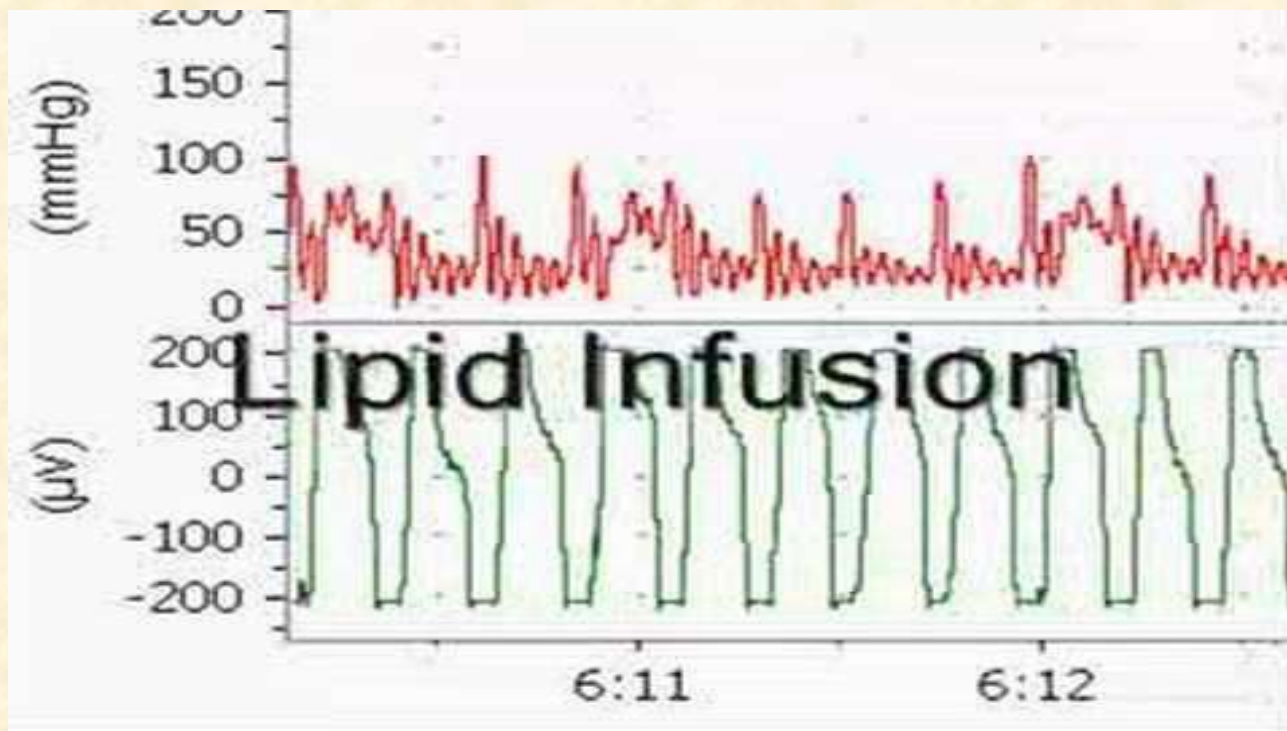
Infusión de
bupivacaína
hasta la
asistolia



Infusión de
Lipofundina[®]
hasta la
recuperación
del ritmo



La recuperación del ritmo se asocia a:
↓ [bupivacaína] miocárdica
↑ [bupivacaína] en la Lipofundina[®]

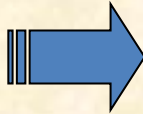


Emulsión lipídica intravenosa: uso en toxicología

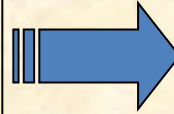
Opción C: Efecto esponja

Desplaza al tóxico del órgano diana al ofrecerle un medio liposoluble (II)

Infusión de
clomipramina
hasta el shock



Infusión de
Lipofundina[®]
hasta la
recuperación
de la PA



La recuperación de la PA se asocia a:

- ↓ [clomipramina] miocárdica
- ↑ [clomipramina] en Lipofundina[®]
- ↓ volumen distribución clomipramina



Successful Use of a 20% Lipid Emulsion to Resuscitate a Patient after a Presumed Bupivacaine-related Cardiac Arrest

Meg A. Rosenblatt, M.D.,* Mark Abel, M.D.,† Gregory W. Fischer, M.D.,† Chad J. Itzkovich, M.D.,‡ James B. Eisenkraft, M.D.§



Dra Meg Rosenblatt

♂ 58. Bloqueo interescalénico (20 ml de **bupivacaína** 0,5% - 20 ml **mepivacaína** 1,5%).

- 30 segundos: convulsiones (propofol 50+100 mg);

- 90 segundos → **PARO CARDÍACO.**

- RCP, O² -ventilación, noradrenalina, atropina, amiodarona, dopamina, desfibrilación, TV sin pulso
→ 20 minutos.

- A los 15 segundos de 100 ml **Intralipid**[®] 20% recuperación del ritmo y PA.

Experiencia clínica favorable, por tipo de tóxico

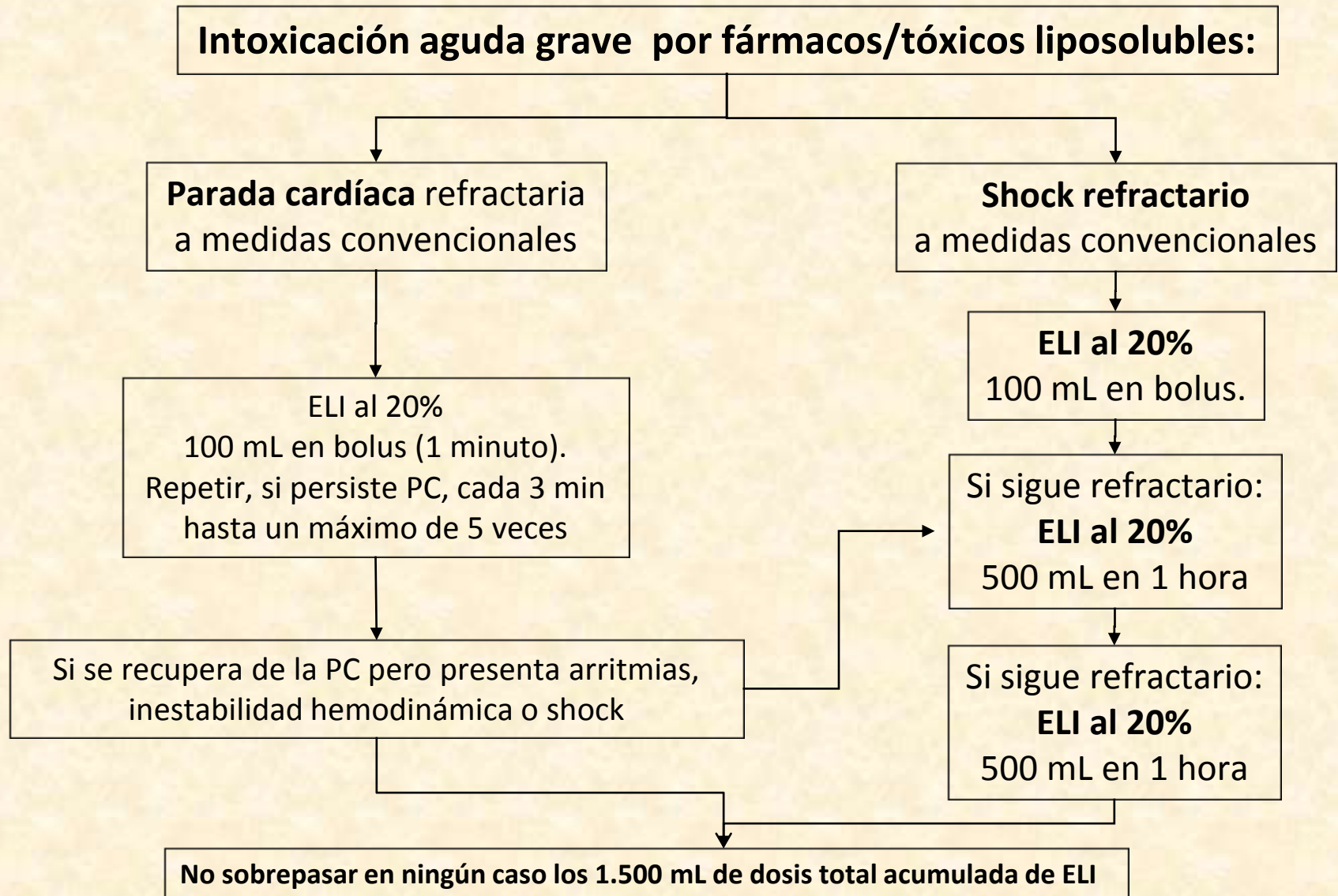
Toxicidad cardiovascular REFRACTARIA a:

Anestésicos locales:	Bupivacaína
Antagonists calcio:	Verapamilo
Beta-bloqueantes:	Propranolol
Otros antiarrítmicos:	Amiodarona
Antidepresivos tricíclic:	Amitriptilina
Antipsicóticos:	Quetiapina
Antiepilépticos:	Lamotrigina
Otros fármacos:	Bupropion
Otros tóxicos:	Glifosato
	Cocaína

Efectos Adversos de la Emulsión Lipídica

- **Casos de toxicidad pulmonar y pancreática (¿oclusión de microcirculación?).**
- **Síndrome de sobrecarga grasa en grandes infusiones (> 1500 ml): fiebre, infiltración grasa, hepatoesplenomegalia, pancitopenia, alteraciones de la coagulación, convulsiones, coma.**
- **Interferencia con resultados de laboratorio (glucosa, función hepatopancreática y enzimas de lisis celular).**

Algoritmo terapéutico del uso de la Emulsión lipídica Intravenosa (ELI):





LIPAEMIC Report: Results of Clinical Use of Intravenous Lipid Emulsion in Drug Toxicity Reported to an Online Lipid Registry

Grant Cave • Martyn Harvey • Johann Willers •
David Uncles • Tim Meek • John Picard • Guy Weinberg

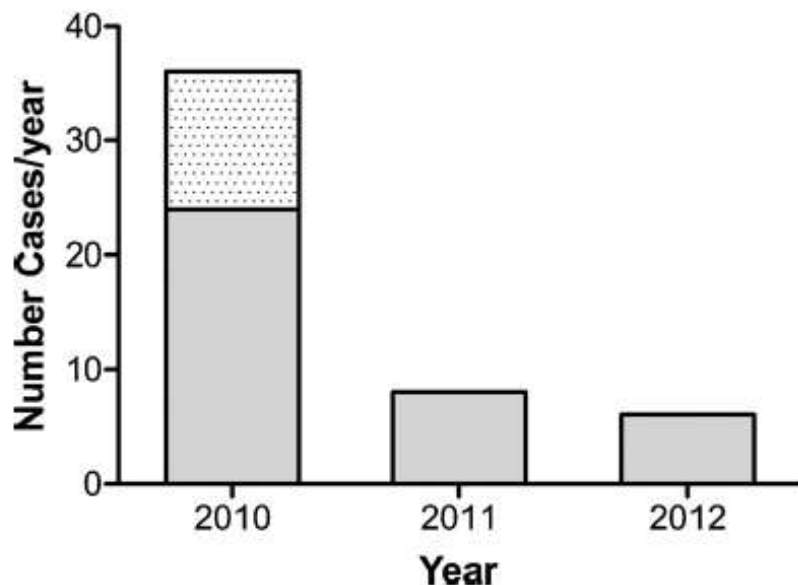


Fig. 1 Case reports per year of operation. Cases collated at August for the preceding 12 months. *Solid gray panels*=sequential collection or reported after registration; *speckled panel*=retrospectively reported cases

LIPAEMIC Report: Results of Clinical Use of Intravenous Lipid Emulsion in Drug Toxicity Reported to an Online Lipid Registry

Grant Cave • Martyn Harvey • Johann Willers •
David Uncles • Tim Meek • John Picard • Guy Weinberg

Table 5 Patient characteristics and details of ingestants for non-local anaesthetic drug poisoning, use in cardiovascular collapse

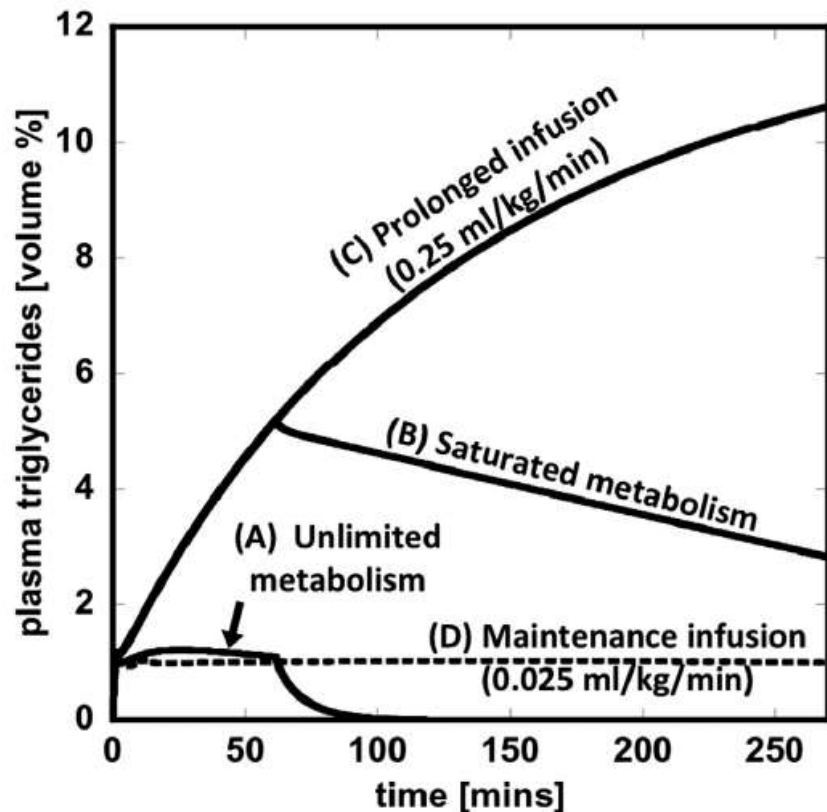
Number	Age	Gender	Weight	Intoxicant	Toxicity	Hrs post	Treatments before ILE	Survival
1	71	M	75	Verapamil SR 9,640 mg	Cardiovascular collapse	36	Calcium, sodium bicarbonate, noradrenaline	No
2	28	M	80	Amitriptyline 4.25 g	Hemodynamic instability hours after cardiac arrest	6	Adrenaline, noradrenaline, sodium bicarbonate	Yes
3	51	M	75	Amitriptyline >2 g; quetiapine NK; zidovudine NK; quinine NK	Cardiovascular collapse; ECG abnormality	1.5	Charcoal, sodium bicarbonate	Yes
4	39	F	70	Metoprolol NK; acepromazine NK; furosemide NK; amlodipine NK	Cardiovascular collapse; ECG abnormality	4	Noradrenaline, adrenaline, calcium, glucagon	No
5	NR	NR	NR	Dothiepin 450 mg; amlodipine 20 mg	Cardiovascular collapse; VT	2	Charcoal, sodium bicarbonate, calcium	Yes
6	33	F	61	Propafenone NK	Cardiovascular collapse; cardiac arrest	4	Adrenaline, dopamine, sodium bicarbonate, calcium	Yes
7	25	F	76	Propranolol 600–900 mg; methocarbamol NK	Cardiovascular collapse	5	Noradrenaline, adrenaline, glucagon	Yes
8	49	M	93	Quetiapine >2 g	Cardiovascular collapse; wide complex tachycardia	2	Noradrenaline, adrenaline	No

NR not reported, *NK* not known, *LOC* loss of consciousness, *VT* ventricular tachycardia, *u* international units, *Hrs post* interval between ingestion and start ILE (hour)

5/8 sobrevivieron

Confusion About Infusion: Rational Volume Limits for Intravenous Lipid Emulsion During Treatment of Oral Overdoses

Michael R. Fettiplace, MS*; Belinda S. Akpa, PhD; Israel Rubinstein, MD; Guy Weinberg, MD



- Dosis de carga: 1,5 ml/Kg en bolus seguido de,
- Infusión rápida 0,25 ml/Kg/min 3 minutos, seguido de
- Infusión lenta: $\approx 0,025$ ml/Kg/min x 6,5h.
- Objetivo: [triglicéridos] $\approx 1\%$.



Part 10: Special Circumstances of Resuscitation

2015 American Heart Association Guidelines Update for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care

ACLS Modifications

It may be reasonable to administer ILE, concomitant with standard resuscitative care, to patients with local anesthetic systemic toxicity and particularly to patients who have pre-monitory neurotoxicity or cardiac arrest due to bupivacaine toxicity (Class IIb, LOE C-EO). It may be reasonable to administer ILE to patients with other forms of drug toxicity who are failing standard resuscitative measures (Class IIb, LOE C-EO).



AAEM Position Paper

USE OF INTRAVENOUS FAT EMULSION IN THE EMERGENCY DEPARTMENT FOR THE CRITICALLY ILL POISONED PATIENT

Samuel H. F. Lam, MD,* Nima Majlesi, DO,† and Gary M. Vilke, MD*

CONCLUSION

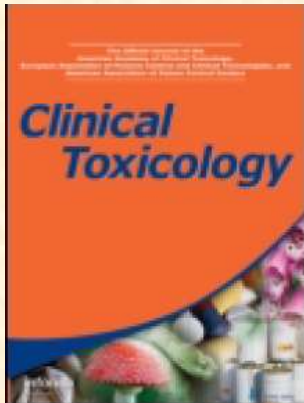
In critically ill patients with a suspected overdose of local anesthetics, IFE should be considered as a potentially beneficial adjunctive treatment. For overdose of all other xenobiotics, consultation with a medical toxicologist may be warranted to determine risk vs. benefit. Studies with more rigorous designs are needed to elaborate on its optimal indications, timing, and dose.



Systematic review of the effect of intravenous lipid emulsion therapy for local anesthetic toxicity

Conclusions

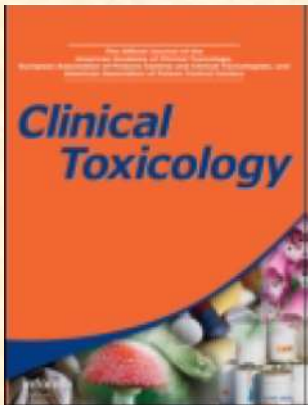
The currently available published evidence concerning the effect of ILE in severe LA toxicity is limited to very low quality studies such as small animal experiments and human and animal case reports or series. It is possible that ILE may be effective for reversal of cardiovascular or neurological features in some cases of LA toxicity. However, there is currently no consistent evidence that ILE is more effective than vasopressors. The available evidence is insufficient to judge the combined effects of ILE and vasopressors and to determine whether one drug should precede the other in treating severe LA toxicity.



Systematic review of the effect of intravenous lipid emulsion therapy for non-local anesthetics toxicity

Conclusion

The Clinical Toxicology's lipid emulsion collaborative work-group was created to review all appropriate evidence pertaining to the use of ILE in clinical toxicology. This manuscript summarizes the findings of ILE as it relates to non-local anesthetic substance toxicity. Despite use of ILE for multiple substances in medical toxicology, the effect of ILE in various non-local anesthetic poisonings is heterogenous and the quality of evidence remains low to very low.



Evidence-based recommendations on the use of intravenous lipid emulsion therapy in poisoning

Results: For the management of cardiac arrest, we recommend using ILE with bupivacaine toxicity, while our recommendations are neutral regarding its use for all other toxins. For the management of life-threatening toxicity, (1) as first line therapy, we suggest not to use ILE with toxicity from amitriptyline, non-lipid soluble beta receptor antagonists, bupropion, calcium channel blockers, cocaine, diphenhydramine, lamotrigine, malathion but are neutral for other toxins, (2) as part of treatment modalities, we suggest using ILE in bupivacaine toxicity if other therapies fail, but are neutral for other toxins, (3) if other therapies fail, we recommend ILE for bupivacaine toxicity and we suggest using ILE for toxicity due to other LAs, amitriptyline, and bupropion, but our recommendations are neutral for all other toxins. In the treatment of non-life-threatening

resource use. The workgroup emphasizes that human dose-finding and randomized controlled studies are required to advance knowledge of limitations, indications, adverse effects, effectiveness, and best regimen for ILE treatment.

Evidencias a favor de la resucitación lipídica

Estudios laboratorio

- 3 laboratorios: mismo efecto farmacocinético en anestésicos locales: redistribución acelerada.
- Beneficio inotrópico: ratas sanas y corazones aislados.

Estudios clínicos

- Voluntarios x2: efecto *farmacocinético*.
- Sin reacciones adversas.

Mecanismo de acción

Eficacia

- Animales sanos (ratas, perros, conejos [**cerdos**]).
- Corazones aislados.
- Simulación computarizada: anestésicos locales, bloqueantes de canales de calcio, antidepresivos tricíclicos.
- Cultivos celulares.

- **Series de casos.**
- 1 ensayo clínico controlado (gatos)

Controversias sobre la emulsión lipídica

- **¿Realmente funciona?**
- **¿Con qué sustancias y con qué vías de exposición?**
- **¿Es mejor que otras terapias con efectos adversos conocidos?**
- **¿Cual sería su dosis óptima?**
- **¿Cuál sería su tiempo de administración óptimo?**
- **¿Cuál es su efecto sobre otras medicaciones usadas en la reanimación cardiopulmonar?**

Conclusiones sobre la emulsión lipídica

- La ELI debe considerarse un antídoto de rescate en la cardiotoxicidad por anestésicos locales y otros fármacos liposolubles (antiarrítmicos, tricíclicos y otros).
- La ELI ha de estar presente en las áreas de reanimación de Urgencias, UCI y Clínicas del Dolor.
- La ELI no excluye el uso previo o concomitante de medidas habituales de RCP.
- En el año 2016, no debería morir ningún intoxicado por las sustancias y motivos citados, sin haberle dado la oportunidad de ser tratado con la ELI *.