

EMULSIÓN LIPÍDICA INTRAVENOSA EN INTOXICACIÓN TÓPICA POR LIDOCAÍNA

Goretti López Ramos. Servicio de Farmacia

Lidia Martínez Sánchez. Área de Urgencias y Consulta
de Toxicología Pediátrica

Hospital Sant Joan de Déu Barcelona

CASO CLÍNICO 1

- Niño de 5 años trasladado vía SEM por crisis convulsivas
- Aplicación de un tubo de 30 g de lidocaína crema 40 mg/g (1200 mg)



- Retirada vendaje
- Limpieza rápida

CASO CLÍNICO 1



- Durante el traslado, **segunda crisis tónico-clónica**, llegando a Urgencias en periodo postcrítico



↓ AVPN ↓
Bradycardia Eccema extenso
+ restos crema



- Box monitorización + analítica

CASO CLÍNICO 1

3er episodio convulsivo

↓
ABC + midazolam i.v (0,15 mg/kg)

↓
Depresión respiratoria

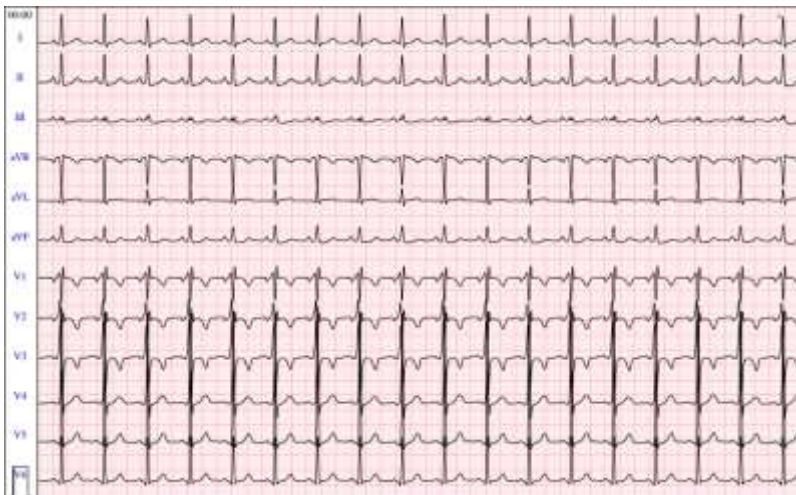
↓
Bolsa + mascarilla (5 min)

↓
UCI-Pediátrica



Respiración espontánea + mascarilla Monaghan
FR 35x', Sat Hb 100%
± palidez. FC 110x', TA 95/61 (media 59 mmHg)
Glasgow 12
Eccema extenso tronco y axila D

CASO CLÍNICO 1



	UCIAS (2 h postaplicación)	UCI-P (3 h postaplicación)
pH	7,34	7,18
pCO2	45,4 mmHg	68,4 mmHg
Bicarbonato	23,6 mmol/L	24,2 mmol/L
EB	-1,48 mmol/L	-1,2 mmol/L
Lactato	2,2 mmol/L	3,1 mmol/L
MetaHb		0,7 %

- Hemograma
 - Coagulación
 - Ionograma
 - AST/ALT
 - Urea y creatinina
 - PCR y PCT
- NORMALES**

CASO CLÍNICO 1

- Persistencia estupor + tendencia a la bradicardia



Emulsión lipídica 20%
Bolus inicial 1,5 ml/kg en 3 minutos
BIC 0,25 mg/kg/min durante 30 minutos



Emulsión lipídica como antídoto

- ✓ **Uso off-label** en intoxicaciones por sustancias de elevada liposolubilidad
- ✓ **Mecanismos de acción propuestos:**
 - “lipid sink” / efecto “esponja”
 - “lipid shuttle”/compartimento dinámico: los lípidos transferirían el tóxico a órganos que lo pueden almacenar (músculo, tejido adiposo) o metabolizar (hígado). Redistribución.
 - efectos cardiovasculares directos (aumento presión arterial, contractilidad)
 - activan vías cardioprotectoras y reducen el daño cardiaco por isquemia/reperfusión

The Mechanisms Underlying Lipid Resuscitation Therapy
Reg Anesth Pain Med 2018;43: 138–149

Emulsión lipídica como antídoto

Sustancias liposolubles en que se ha descrito su uso:

- Antiarrítmicos clase I
- Amitriptilina
- Otros antidepresivos tricíclicos
- Inhibidores selectivos recaptación serotonina
- Betabloqueantes liposolubles
- Betabloqueantes no liposolubles
- Antagonistas del calcio: diltiazem y verapamilo
- Antagonistas del calcio: dihidropiridinas
- Cocaína
- Difenhidramina
- Ivermectina
- Otros insecticidas
- Lamotrigina
- Malathion
- Otros pesticidas
- Olanzapina
- Otros antipsicóticos
- Baclofeno
- Bupropion

Gosselin S et al; Clinical Toxicology 2016; 54: 10: 899-923

Emulsión lipídica como antídoto

Efectos adversos descritos con el uso de lípidos:

Cefalea

Hipersensibilidad

Embolia grasa

Hiperlipidemia

Síndrome sobrecarga lipídica

Alteración de pruebas de función hepática

Obstrucción circulación extracorpórea

Pancreatitis

Riesgo de infección








Emulsión lipídica como antídoto

CLINICAL TOXICOLOGY, 2016
VOL. 54, NO. 10, 899–923
<http://dx.doi.org/10.1080/15563650.2016.1214275>



REVIEW

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

Sophie Gosselin^{a,b,c} , Lotte C. G. Hoegberg^d, Robert S. Hoffman^e , Andis Gaudins^f, Christine M. Stork^{g,h}, Simon H. L. Thomasⁱ, Samuel J. Stellpflug^j, Bryan D. Hayes^{k,l}, Michael Levine^m, Martin Morrisⁿ , Andrea Nesbitt-Millerⁿ , Alexis F. Turgeon^o, Benoit Bailey^{p,q} , Diane P. Calello^r, Ryan Chuang^s, Theodore C. Bania^t, Bruno Mégarbane^u, Ashish Bhalla^v and Valéry Lavergne^w

Grupo colaborativo – revisión de la literatura – consenso basado en evidencia disponible (poca y de baja calidad)

Emulsión lipídica como antídoto

REVIEW

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

Table 3. Executive summary of indications regarding the use of ILE in poisoning.

Toxins	Clinical situations (strength of recommendation & level of evidence) ^a
<i>Local anesthetics</i>	
Bupivacaine	<ul style="list-style-type: none">In cardiac arrest: we recommend using ILE (1D)In life-threatening toxicity: we suggest using ILE as part of treatment modalities (2D) and we recommend using ILE if other therapies fail/in last resort (1D)In non-life-threatening toxicity: neutral recommendation
All other local anesthetics	<ul style="list-style-type: none">In cardiac arrest: neutral recommendationIn life-threatening toxicity: we suggest using ILE if other therapies fail/in last resort (2D)In non-life-threatening: neutral recommendation

Strength of recommendation (consensus-based)

Level 1: Strong recommendation (The course of action is considered appropriate by the large majority of experts with no major dissension. The panel is confident that the desirable effects of adherence to the recommendation outweigh the undesirable effects.)

Level 2: Weak/conditional recommendation (The course of action is considered appropriate by the majority of experts but some degree of dissension exists among the panel. The desirable effects of adherence to the recommendation probably outweigh the undesirable effects.)

Grade D: Very low level of evidence (Our estimate of the effect is just a guess, and it is very likely that the true effect is substantially different from our estimate of the effect.)

Emulsión lipídica como antídoto

J. Med. Toxicol. (2017) 13:124–125
DOI 10.1007/s13181-016-0550-z



POSITION STATEMENT

ACMT Position Statement: Guidance for the Use of Intravenous Lipid Emulsion

American College of Medical Toxicology



Given the uncertainty of its beneficial effect in human poisonings, it is the opinion of the American College of Medical Toxicology that there are no standard of care requirements to use, or to choose not to use, ILE. However, in circumstances where there is serious hemodynamic, or other, instability from a xenobiotic with a high degree of lipid solubility, ILE is viewed as a reasonable consideration for therapy. If ILE is used, it should be instituted for patients with hemodynamic instability or seizures who are not responsive to standard resuscitation measures, such as fluid replacement, inotropes, and vasopressors, where appropriate. The decision to use ILE instead of, or in conjunction with, other therapies that have been anecdotally reported to be effective, such as high-dose insulin, is to be based on the clinical judgment of the treating physician. Where possible, it is recommended that these therapies be administered in consultation with a medical toxicologist.

Emulsión lipídica como antídoto

Emulsión lipídica 20%

- Bolus 1,5 mL/kg (2-3 mins) +/- repetir bolus
- Infusión continua (inicial 0.25 mL/kg/min) durante 30-60 mins
 -
 - Si a los 3mins hay respuesta muy positiva disminuir a 0,025mL/kg/min
- Monitorización hemodinámica cada 15 mins
- Dosis máxima sugerida 10 – 12,5 ml/kg



ACMT 2017/ www.lipidrescue.org



¿Sólo Intralipid® 20% (soja)?



Es el más estudiado, algunos estudios con diferentes formulaciones, sin conclusiones claras.

Emulsión lipídica en Pediatría

The Annals of Pharmacotherapy ■ 2013 May, Volume 47

Intravenous Lipid Emulsion to Reverse Acute Drug Toxicity in Pediatric Patients

Joseph D Presley, Peter A Chyka

- ✓ 14 case reports – 7 anestésicos locales
- ✓ 13/14 con buena resolución
- ✓ 1 paciente hipertrigliceridemia y pancreatitis

Table 1. Summary of Pediatric Cases of Intravenous Lipid Emulsion Reversal of Drug Toxicity

Reference	Drug	Age, Weight	Toxicity (onset)	Lipid Emulsion Regimen	Toxicity Reversal (onset)
Anesthetic medications for a medical procedure					
Lin (2010) ⁸	Bupivacaine	2 days, 3.2 kg	Dysrhythmias (within minutes)	Intralipid 20% bolus, 1 mL/kg	Hemodynamics and ECG normalized (3 minutes)
Shah (2009) ⁹	Bupivacaine	40 days, 4.96 kg	Dysrhythmias (immediate)	Intralipid 20%, ~2 mL/kg, unspecified rate	Hemodynamics and ECG stabilized (few minutes)
Wong (2010) ¹⁰	Bupivacaine	6 years, 24 kg	Dysrhythmias, hypotension, cardiac arrest (8 hours)	Intralipid 20% bolus, 0.8 mL/kg, then 0.25 mL/kg/min; total dose 8 mL/kg	Rapid improvement in BP after bolus (onset not specified)
Ludot (2008) ¹¹	Lidocaine, ropivacaine	13 years, 55 kg	Dysrhythmias (15 minutes)	Medialipide 20%, 3 mL/kg (150 mL), infused over 3 minutes	Pulse, BP, oxygen saturation, ECG improved or normalized over 2 minutes
Markowitz (2009) ¹²	Bupivacaine	17 years, 61 kg	Seizures, cardiac arrest (immediate)	Intralipid 20%, 500 mL, unspecified rate	Condition stabilized; no cardiac or neurologic sequelae (onset not specified)
Cordell (2010) ¹³	Bupivacaine	17 years	Dysrhythmias, seizures (abrupt)	Lipid emulsion 20%, three 100-mL bolus doses and infusion (unspecified product, rate, and duration)	Normal sinus rhythm achieved after first bolus (onset not specified)
Spence (2007) ¹⁴	Bupivacaine	18 years, 86 kg	Hypertension, tachycardia, unresponsive (15 minutes)	Intralipid 20% bolus, 1.2 mL/kg (100 mL); infusion of 7.3 mL/kg (400 mL) (unspecified rate and product concentration)	Consciousness regained, maternal BP and heart rate improved; fetal heart rate 87 beats/min (30 seconds)

Emulsión lipídica en Pediatría

Lipid Emulsion Treatment for Drug Toxicity Caused by Nonlocal Anesthetic Drug in Pediatric Patients *A Narrative Review*

Soo Hee Lee, MD,† Sunmin Kim, MD,‡ and Ju-Tae Sohn, MD§||*

Pediatric Emergency Care: August 17, 2022



- ✓ 31 pacientes incluidos en 28 case-reports
- ✓ 24 pacientes >13 años
- ✓ 14/31 intención suicida - 7/31 accidente - 1/31 tratamiento
- ✓ Fármacos más implicados: amitriptilina, bupropion, flecainida, propranolol, amlodipino, lamotrigina
- ✓ Mejora de síntomas tras ELI en 29 pacientes
- ✓ Efectos adversos en 2 casos: hipertrigliceridemia, pancreatitis moderada y aumento transaminasas.

CASO CLÍNICO 1

- Persistencia estupor + tendencia a la bradicardia



Emulsión lipídica 20%
Bolus inicial 1,5 ml/kg en 3 minutos
BIC 0,25 mg/kg/min durante 30 minutos

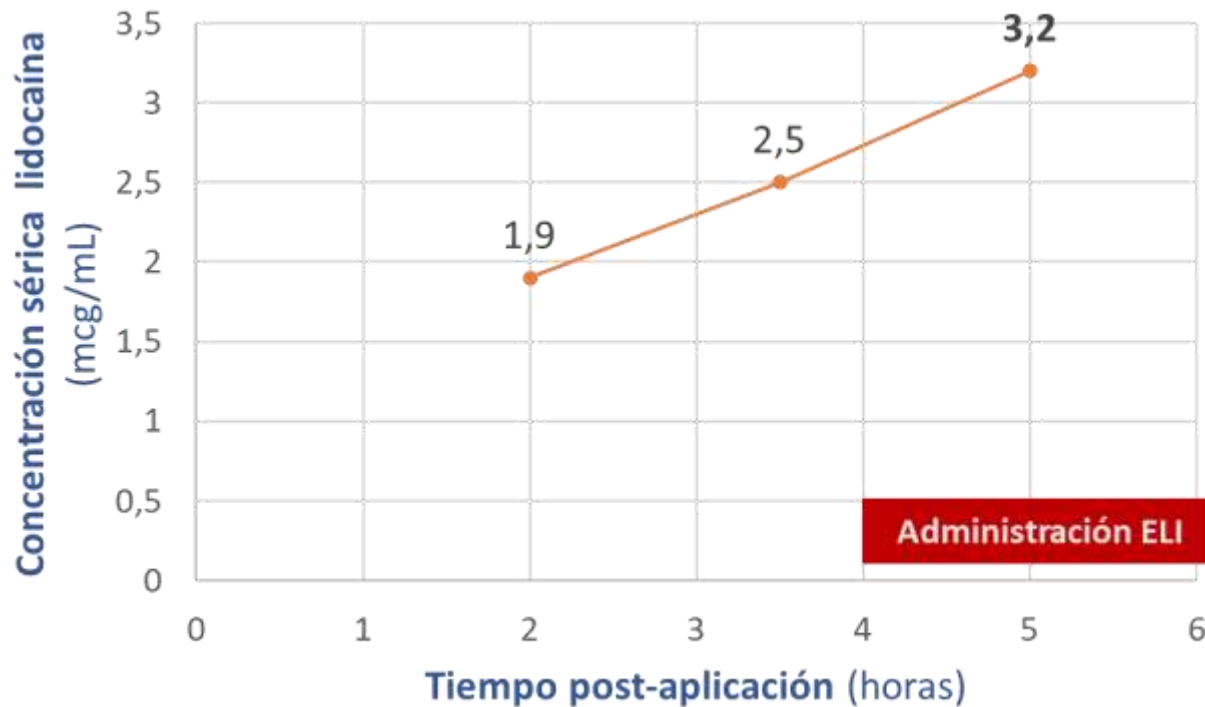


- Mejoría progresiva
- Alta a planta a las 24 horas
- Control clínico-analítico en consulta de toxicología normal



CASO CLÍNICO 1

Determinación seriada de la concentración de lidocaína en suero (cromatografía líquida/tándem masas)



Rango terapéutico
1,5 – 5 mcg/mL

CASOS CLÍNICOS 2 y 3

HERMANO 7 años

Aplicación 2/3 tubo (800 mg)

Asintomático

FC 65 x'

Analítica normal (no suero)

Ingreso 24 horas

HERMANO 3 años

Aplicación 1/3 tubo (400 mg)

Asintomático

Constantes normales

Observación 8 horas

Alta con normas



INTOXICACIÓN POR LIDOCAÍNA

Inhibición de los canales de sodio, potasio y calcio

Inhibición del impulso nervioso

TOXICIDAD NEUROLÓGICA
TOXICIDAD CARDIOVASCULAR

- Nerviosismo, agitación, alucinaciones
- Tinnitus, alteraciones visuales, parestesias
- Letargia, coma, depresión respiratoria, convulsiones

Toxicidad
neurológica



- Hipertensión arterial y taquicardia transitorias
- Arritmias (bradicardia sinusal, arritmias del nodo AV y ventriculares, asistolia)
- Prolongación QT

Toxicidad
cardiovascular



- Náuseas/vómitos
- Metahemoglobinemia

Otros



Puede aparecer toxicidad grave tras la exposición por cualquier vía

INTOXICACIÓN TÓPICA POR LIDOCAÍNA

- El uso de anestésicos locales tópicos en pediatría supone un **riesgo de toxicidad sistémica** si no se realiza de forma adecuada
- Factores que contribuyen a la **toxicidad**:



- 1) aplicación de cantidad **excesiva**
- 2) en áreas **extensas**
- 3) **oclusión de la piel**
- 4) tiempo prolongado

- 5) **lesiones de la piel**
- 6) uso concomitante de agentes inductores de metahemoglobinemia
- 7) edad inferior a 3 meses
- 8) prematuridad

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Aplicar una capa gruesa uniforme de crema en la zona de la piel a tratar.

Niños de 6 a 12 años:

La dosis única a aplicar es de 2-3g. El tiempo de aplicación recomendado es de 60 minutos, pero nunca superior a dos horas.

Adolescentes mayores de 12 años y adultos:

La dosis única a aplicar es de 2-3g. La dosis máxima diaria es de 5 gramos. El tiempo de aplicación recomendado es de 60 minutos, pero nunca superior a dos horas.

Niños de 2 a 6 años:

Dado que no hay suficientes datos, LAMBDALINA no se recomienda en este grupo de edad.

Niños de 0 a 2 años:

Dado que no hay datos disponibles, LAMBDALINA no debe usarse en este grupo de edad.

Forma de administración

1 gramo de crema corresponde aproximadamente a una longitud de 2,5 cm.

Se recomienda un vendaje para evitar que la crema se desprenda antes de que finalice el tiempo de aplicación.

Dosis max lidocaína 4,5 mg/kg (< 300 mg/dosis = 7,5 g crema)

¿RANGO TERAPÉUTICO?



- ¿otros principios activos?

La madre aporta la crema y se descarta

- ¿reacción alérgica?

<1/10.000

Angioedema, lesiones cutáneas

- Clínica compatible y casos similares descritos

Case report

Infant with status epilepticus secondary to systemic lidocaine toxicity from topical application

Walters E, et al. *BMJ Case Rep* 2020; **13**:e233119. doi:10.1136/bcr-2019-233119

Otros casos similares

0749-5161/00/1604-0252
PEDIATRIC EMERGENCY CARE
Copyright © 2000 by Lippincott Williams & Wilkins, Inc.

Vol. 16, No. 4
Printed in U.S.A.

CNS toxicity after topical application of EMLA cream on a toddler with molluscum contagiosum

ELIZABETH RINCON, MD, RODNEY L. BAKER, MD, ANTONIO J. IGLESIAS, PHARM D, ANA-MARGARITA DUARTE, MD

75 g crema 2'5% lidocaína + 2,5% prilocaína
1 h más tarde: convulsión tónico-clónica 2 min
3 crisis → Fenobarbital → Depresión respiratoria → IOT
[lidocaína] en suero = 2,5 mcg/mL (4 h post-aplicación)
MetaHb 8%

INTOXICACIÓN TÓPICA POR LIDOCAÍNA

- El tratamiento se basa en la **descontaminación cutánea precoz** y aplicación de medidas de **soporte**.
- Con la evidencia científica existente, se recomienda la administración de **ELI** en pacientes con **toxicidad amenazante** para la vida que no responden a los tratamientos habituales.
- **FUNDAMENTAL: prevención**

¡GRACIAS!

