

Utilització d'emulsions lipídiques IV com a antídot de fàrmacs lipòfils

J. Antonio Fernández Núñez. Servei d'Anestesiologia
Eduarne Fernández de Gamarra Martínez. Servei de Farmàcia

Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona

¿Qué revisaremos?

- **Evidencia** sobre el uso de las emulsiones lipídicas intravenosas (ELI) como antídoto
- **Disponibilidad** del antídoto
- ¿**Intralipid**[®] o cualquier ELI?
- **Información** sobre el uso de ELI



Evidencia sobre ELI como antídoto

Lexicomp®

Use: Labeled Indications **Caloric/fatty acid source:** Source of calories and essential fatty acids for patients requiring parenteral nutrition for extended periods of time (usually for longer than 5 days) or when oral or enteral nutrition is not possible, insufficient, or contraindicated; to prevent and treat essential fatty acid deficiency (except Clinolipid and Nutrilipid).

Use: Off-Label

▼ **Serious hemodynamic or other instability secondary to highly lipid soluble substances** Level of Evidence [C, G]

Data from a limited number of patients studied and case reports suggest that IV fat emulsion may be beneficial for the treatment of serious hemodynamic or other instability not responsive to standard resuscitation measures (eg, fluids, vasopressors, inotropes) secondary to highly lipid soluble substances including, but not limited to: lipophilic local anesthetics, beta blockers, calcium channel blockers, tricyclic antidepressants, cocaine, benzonatate, bupropion, lamotrigine, quetiapine, and venlafaxine ^{Ref.} Additional data may be necessary to further define the role of intravenous fat emulsion in this setting.

Based on the American College of Medical Toxicology (ACMT) Position Statement: Guidance for the Use of Intravenous Lipid Emulsion, the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine (ASRA), and the American Heart Association Guidelines Update for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care, IV fat emulsion given for hemodynamic or other instability secondary to local anesthetics and other highly lipid soluble substances may be considered when the patient does not respond to standard resuscitation measures (eg, fluids, vasopressors, inotropes) ^{Ref.} Additional information is available at <http://www.lipidrescue.org>

- Nivel de evidencia:

C - Evidence from observational studies (eg, retrospective case series/reports providing significant impact on patient care), unsystematic clinical experience, or from potentially flawed randomized, controlled trials (eg, when limited options exist for condition). Any estimate of effect is uncertain.

G - Use has been substantiated by inclusion in at least one evidence-based or consensus-based clinical practice guideline.

Evidencia sobre ELI como antídoto



Nutrición
parenteral



Solubilizante



ANTÍDOTO

Evidencia sobre ELI como antídoto



REVISIÓN

Emulsión lipídica intravenosa: un nuevo antídoto para uso en reanimación

SANTIAGO NOGUÉ^{1,4}, NURIA COROMINAS², DOLORS SOY², JUAN CINO³

¹Sección de Toxicología Clínica. Área de Urgencias. ²Servicio de Farmacia. ³Servicio de Cardiología. Hospital Clínic. Barcelona, España. ⁴Grupo de Investigación “Urgencias: procesos y patologías”, IDIBAPS. Barcelona, España.

Nogué S et al; Emergencias 2011; 23: 378-385

Evidencia sobre ELI como antídoto


- Revertir la **toxicidad cardiovascular** de:
 - **Anestésicos locales, antagonistas del calcio, beta-bloqueantes, antidepresivos cíclicos, antipsicóticos.**
 - Otros tóxicos de **elevada liposolubilidad** (herbicidas, insecticidas)



- ✓ Efecto sobre el metabolismo celular (ATPasas)
- ✓ Activación de canales iónicos y/o desbloqueo de receptores adrenérgicos
- ✓ **Efecto “esponja” (“lipid sink”)**

Nogué S et al; Emulsión lipídica intravenosa: un nuevo antídoto para uso en reanimación; Emergencias 2011; 23: 378-385

Evidencia sobre ELI como antídoto

- 18 casos 
- Efectos adversos
- Interferencias analíticas
- Interacciones:
 - ✓ Evitar adrenalina, lidocaína
 - ✓ Insulina-glucosa OK
- Contraindicada en casos de alergia al huevo y a la soja.

Nogué S et al; Emulsión lipídica intravenosa: un nuevo antídoto para uso en reanimación; Emergencias 2011; 23: 378-385

Tabla 2. Indicaciones para la emulsión lipídica intravenosa en toxicología clínica (en base a la experiencia clínica publicada y a las recomendaciones de grupos de expertos y de sociedades científicas)

Por el tipo de tóxico*

Anestésicos locales

Bupivacaína***

Lidocaína

Prilocaína

Antagonistas del calcio

Verapamilo***

Diltiazem***

Betabloqueantes***

Nifedipino

Propranolol

Nebivolol

Atenolol

Otros antiarrítmicos

Amiodarona

Antidepresivos cíclicos***

Amitriptilina

Clomipramina

Bupropión

Otros antidepresivos

Venlafaxina

Sertralina

Antipsicóticos

Clorpromazina***

Quetiapina

Antiepilépticos

Lamotrigina

Otros psicofármacos

Zopiclona

Herbicidas

Glifosato

Por el estado del paciente*

Parada cardíaca refractaria**

Shock refractario**

*Ambas condiciones deben darse simultáneamente. **La parada cardíaca debe ser secundaria al efecto tóxico directo y no consecuencia de una hipoxemia u otros trastornos del medio interno. El shock, cardiogénico o distributivo debe ser secundario a un efecto tóxico directo y no consecuencia de una sepsis u otras causas. ***Indicaciones más comúnmente aceptadas.

Evidencia sobre ELI como antídoto

J. Med. Toxicol.
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

J Med Toxicol. 2017; 13 (1): 124-125.

Evidencia sobre ELI como antídoto

- **2015 American Heart Association Guidelines:**

- ✓ + medidas resucitación estándar, para pacientes con toxicidad sistémica a anestésicos locales (particularmente si neurotoxicidad por bupivacaína). *Class IIb.*
- ✓ Pacientes con otras formas de toxicidad que no responden a medidas de resucitación estándar.

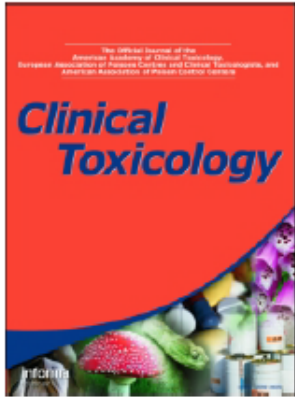
- Si inestabilidad hemodinámica seria como toxicidad de sustancia liposoluble, la ELI es una **opción terapéutica razonable.**

- ✓ Emulsión lipídica 20%
- ✓ Bolus 1,5 mL/kg (2-3 mins) +/- repetir bolus
- ✓ Infusión continua (inicial 0.25 mL/kg/min), valoración, ajuste de dosis.
- ✓ Monitorización hemodinámica cada 15 mins
- ✓ Dosis máxima 10 ml/kg

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

J Med Toxicol. 2017; 13 (1): 124-125.

Evidencia sobre ELI como antídoto



Clinical Toxicology

ISSN: 1556-3650 (Print) 1556-9519 (Online) Journal homepage: <http://www.tandfonline.com/loi/ictx20>

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

Sophie Gosselin, Lotte C. G. Hoegberg, Robert. S. Hoffman, Andis Graudins, Christine M. Stork, Simon H. L. Thomas, Samuel J. Stellpflug, Bryan D. Hayes, Michael Levine, Martin Morris, Andrea Nesbitt-Miller, Alexis F. Turgeon, Benoit Bailey, Diane P. Calello, Ryan Chuang, Theodore C. Bania, Bruno Mégarbane, Ashish Bhalla & Valéry Lavergne

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

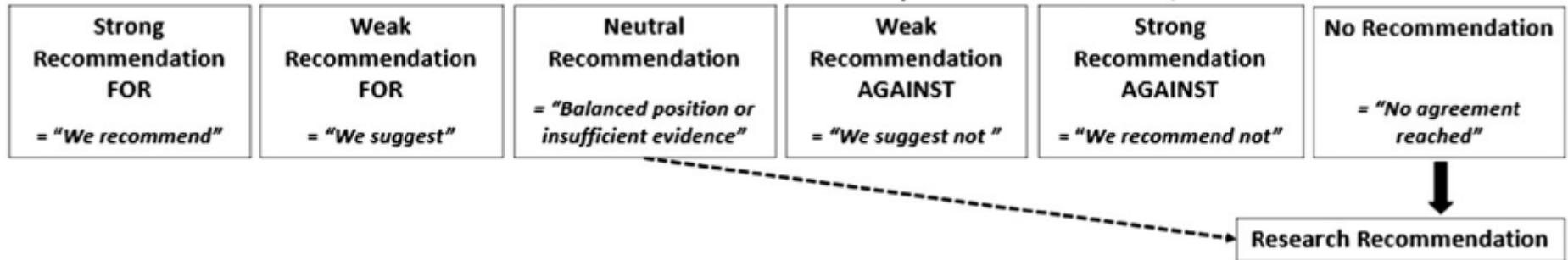
Evidencia sobre ELI como antídoto

- Hoegberg LC, et al. **Systematic review of the effect of intravenous lipid emulsion therapy for local anesthetic toxicity.** Clin Toxicol (Phila). 2016; 54 (3): 167-93
- Levine M, et al. Lipid Emulsion Workgroup. **Systematic review of the effect of intravenous lipid emulsion therapy for non-local anesthetics toxicity.** Clin Toxicol (Phila). 2016; 54 (3): 194-221.
- Grunbaum AM, et al. **Review of the effect of intravenous lipid emulsion on laboratory analyses.** Clin Toxicol (Phila). 2016; 54 (2): 92-102.
- Hayes BD, et al. **Systematic review of clinical adverse events reported after acute intravenous lipid emulsion administration.** Clin Toxicol (Phila). 2016; 54 (5): 365-404.

Evidencia sobre ELI como antídoto

Table 1. Intravenous lipid emulsion (ILE) in poisoning: clinical situations.

Statements	Clinical situations
ILE is indicated in cardiac arrest, after standard ACLS is started	
ILE is indicated in life-threatening toxicity	As first-line therapy As part of treatment modalities If other therapies fail (in last resort)
ILE is indicated in non-life-threatening toxicity	As first-line therapy As part of treatment modalities If other therapies fail (in last resort)



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

Evidencia sobre ELI como antídoto

Table 1. Intravenous lipid emulsion (ILE) in poisoning: clinical situations.

Statements	Clinical situations
ILE is indicated in cardiac arrest, after standard ACLS is started	
ILE is indicated in life-threatening toxicity	As first-line therapy As part of treatment modalities If other therapies fail (in last resort)
ILE is indicated in non-life-threatening toxicity	As first-line therapy As part of treatment modalities If other therapies fail (in last resort)

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	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	In cardiac arrest: neutral recommendation In life-threatening toxicity: we suggest using ILE if other therapies fail/in last resort (2D) In non-life-threatening: neutral recommendation

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

Evidencia sobre ELI como antídoto

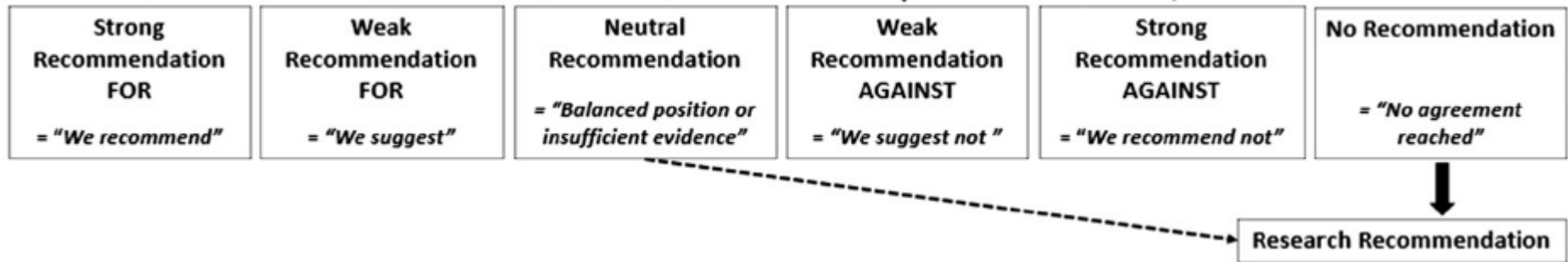
19

- 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 el at; Clinical Toxicology 2016; 54: 10: 899-923.



Evidencia sobre ELI como antídoto



PARADA CARDIACA	BUPIVACAINA: recomendación ILE (1D) RESTO DE FÁRMACOS: recomendación neutral
TOXICIDAD GRAVE	Recomendación neutral: 6/19 "We suggest" (2ª línea): 2/19 → "We suggest not using": 11/19
TOXICIDAD MODERADA	"We suggest not using": 17/19 "We recommend not using": 2/19

AMITRIPTILINA
BUPROPION

AMITRIPTILINA
DIFENHIDRAMINA

Gosselin S el at; Clinical Toxicology 2016; 54: 10: 899-923.

Evidencia sobre ELI como antídoto

J Anesth

DOI 10.1007/s00540-015-2036-6

REVIEW ARTICLE

Clinical applications of intravenous lipid emulsion therapy

Sam H. Muller¹ · James H. Diaz^{1,2} · Alan David Kaye^{1,3,4}

Muller SH et al; J Anesth. 2015; 29 (6): 920-6.

Evidencia sobre ELI como antídoto

31 casos; 10 familias fàrmacos

ANFETAMINAS

Cocaína

ANTIARRÍTMICOS

Metoprolol
Propranolol

OTROS HIPNÓTICOS

Zoplicona

ANTIDEPRESIVOS

Dotiepina
Amitriptilina
Fluoxetina
Sertralina
Dosulepina
Venlafaxina
Bupropion

ANTIEPILÉPTICOS

Lamotrigina

ANTAG CALCIO

Diltiazem
Nifedipino
Verapamilo

ANTIPSICÓTICOS

Quetiapina
Olanzapina

DIURÉTICOS

Hidroclorotiazida

ANESTÉSICOS LOCALES

Bupivacaina
Levobupivacaina
Lidocaina
Mepivacaina
Ropivacaina

BENZODIAZEPINAS

Alprazolam
Fenazepam

Muller SH et al; Clinical applications of intravenous lipid emulsion therapy; J Anesth. 2015; 29 (6): 920-6.

Disponibilidad del antídoto



Disponibilidad del antídoto

- *Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio, por el que se regula la **disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales**.*
 - ✓ Uso de medicamentos en condiciones diferentes de las autorizadas (“fuera de ficha técnica”)

¿Eficacia?

¿Seguridad?

Disponibilidad del antídoto

UTILIZACIÓN DE MEDICAMENTOS YA AUTORIZADOS EN CONDICIONES DIFERENTES A LAS ESTABLECIDAS EN SU FICHA TÉCNICA

No es objeto de autorización caso por caso por parte de la Agencia.

El médico responsable del tratamiento deberá:

- justificar este uso en la historia clínica
- informar adecuadamente al paciente y obtener su consentimiento
- respetar en su caso las restricciones que se hayan establecido ligadas a la prescripción y/o dispensación del medicamento y el protocolo terapéutico asistencial del centro sanitario.

La Agencia podrá dictar recomendaciones, que se tendrán en cuenta en la elaboración de los protocolos terapéutico-asistenciales de los centros sanitarios.

Las fichas técnicas de los medicamentos autorizados se encuentran disponibles en www.aemps.gob.es.



Disponibilidad del antídoto



Disponibilidad del antídoto

APPROVED

HOSPITAL DE LA SANTA CREU I SANT PAU:
Protocolo específico establecido desde junio 2013

- **Contenido del KIT:**

- ✓ 2 envases 250 mL ELI 20%
- ✓ Equipos suero
- ✓ Jeringas y agujas, hoja registro

- **Ubicación:**

- ✓ Carros RCP aérea quirúrgica (3)
- ✓ Sala de partos (1)
- ✓ Unidad de Electrofisiología (1)
- ✓ Quirófanos de Oftalmología (1)
- ✓ Área de Oncología (1)
- ✓ Clínica del Dolor (1)





¿Intralipid® o cualquier ELI?

Intralipid® (LCT) vs LCT/MCT

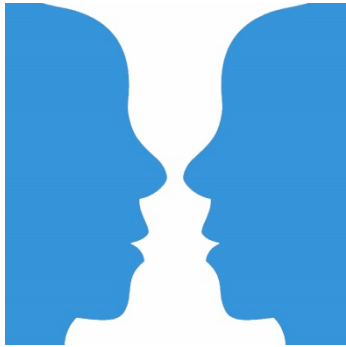
“Intralipid brand, **only because this is the stuff all the studies were done with.** We're not sure at this point if the other lipid emulsion preps have equal or superior efficacy since those experiments haven't been done yet” (www.lipidrescue.org)



¿Intralipid® o cualquier ELI?

PRESENTACIÓN	CONCENTRACIÓN	VOLUMEN (ml)	COMPOSICIÓN
CLINOLEIC® (Baxter)	20%	100, 250, 350, 500	20% aceite soja, 80% aceite oliva
INTRALIPID® (Fresenius Kabi)	20%	250, 500	100% aceite soja
	30%	250	
LIPOFUNDINA® MCT/LCT (B. Braun)	10%	500	50% aceite soja 50% aceite coco
	20%	100, 250, 500	
LIPOPLUS® (B. Braun)	20%	100, 250, 500	40% aceite soja, 50 % aceite coco, 10% aceite pescado
SMOFlipid® (Fresenius Kabi)	20%	100, 250, 500	30% soja, 30% coco, 25% oliva, 15% pescado
SOYACAL® (Grifols)	10%	500	100% soja
	20%	100, 250, 500	

¿Intralipid® o cualquier ELI?



- Faltan comparaciones directas
- Gosselin S et al (Clinical Toxicology 2016):
 - ✓ Intralipid® 20% para toxicidad por anestésicos locales (2D).
 - ✓ Recomendación neutra para no-anestésicos locales



- Casos descritos con otras formulaciones de lípidos:
 - ✓ Ozcan MS, Weinberg G; Intravenous lipid emulsion for the treatment of drug toxicity; J Intensive Care Med. 2014; 29 (2): 59-70.

Información sobre el uso de ELI

ADULTOS

Si arritmia cardiaca refractaria	Inyección IV rápida 1,5 ml/kg Repetible cada 3 mins
Si persistencia	Administrar hasta un máximo de 5 dosis
Shock refractario	Inyección IV rápida 1,5 ml/kg + perfusión continua 7,5 ml/kg a pasar en 1h. Si no hay respuesta, repetir una única dosis
Dosis máxima total acumulada	1100 ml

Guia d'antídots per als centres hospitalaris de Catalunya

http://medicaments.gencat.cat/web/.content/minisite/medicaments/professionals/7_Gestio_del_coneixement/documents/GUIA-DANTIDOTS_Catala.pdf

Información sobre el uso de ELI

NIÑOS

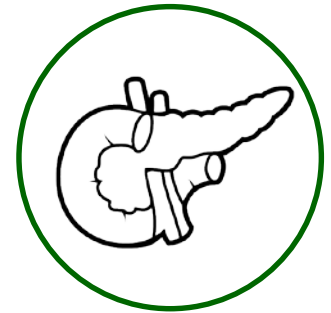
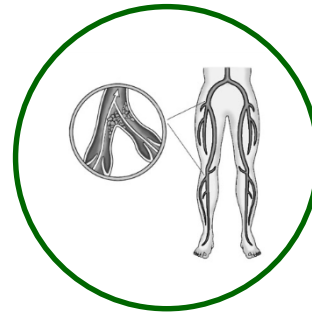
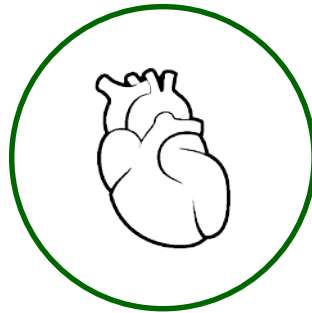
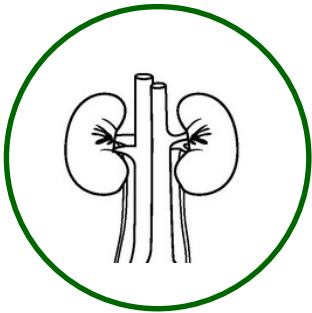
Inicio	1-1,5 ml/kg en 1 min
Mantenimiento	0,25-0,5 ml/kg/min durante 30-60 mins
Si arritmia cardiaca sin respuesta	Repetir la inyección IV rápida cada 5 mins hasta un máximo de 3 dosis.

Presley JD, Chyka PA. Intravenous lipid emulsion to reverse acute drug toxicity in pediatric patients. Ann Pharmacother. 2013; 47:735-43.

Información sobre el uso de ELI

EFFECTOS ADVERSOS

114 estudios → 27 estudios animales + 87 estudios humanos



Hipersensibilidad
Embolia grasa
Síndrome sobrecarga lipídica
Obstrucción circulación extracorpórea
Riesgo de infección

Hayes BD, et al. Systematic review of clinical adverse events reported after acute intravenous lipid emulsion administration. Clin Toxicol (Phila). 2016; 54 (5): 365-404.

Información sobre el uso de ELI

¿Repercusión en los recién nacidos?

Local anesthetic toxicity and lipid resuscitation in pregnancy

Sarah Bern^a and Guy Weinberg^{a,b}

^aDepartment of Anesthesiology, University of Illinois at Chicago, UIC Medical Center and ^bJesse Brown VA Medical Center, Chicago, Illinois, USA

Correspondence to Professor Guy Weinberg, MD, Department of Anesthesiology, University of Illinois at Chicago, UIC Medical Center, 1740 West Taylor Street, Suite 3200W, MC 515, Chicago, IL 60612, USA
Tel: +1 312 996 4020; fax: +1 312 996 4019;
e-mail: guyw@uic.edu

Current Opinion in Anesthesiology 2011, 24:262–267

Purpose of review

Lipid emulsion has emerged as an effective treatment of local anesthetic-induced cardiac arrest, but its therapeutic application for the obstetric patient requires definition at present. This review discusses clinical reports, relevant laboratory studies, and future directions for the development of an optimal protocol for lipid resuscitation in pregnancy.

Recent findings

Several mechanisms have been postulated to account for the apparent enhanced sensitivity to local anesthetic systemic toxicity during pregnancy. One case report of lipid resuscitation in the pregnant patient demonstrates favorable outcomes and supports the safety of lipid therapy. Current guidelines and case reports propose that a large bolus of lipid at the earliest signs of toxicity may prevent cardiovascular collapse.

Summary

As the obstetric demographic becomes older and more obese, new technologies and strategies can assist in controlling maternal death and major morbidity secondary to anesthesia complications. Lipid resuscitation appears to be an effective treatment for toxicity induced by lipophilic medications and may be useful in treating systemic toxicity in the pregnant patient. Obstetric care providers should be aware of lipid resuscitation and consider its use as described by American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine guidelines.



Información sobre el uso de ELI

- Escasez de información
- Extrapolación de datos de:
 - ✓ mujeres embarazadas con soporte nutricional parenteral
 - ✓ neonatos con nutrición parenteral
- ¿Toxicidad pulmonar? Relación no establecida
- Recomendaciones (AHA/ACSL guidelines):
resucitación materna + cesárea simultáneas para minimizar exposición.



Key points

- ILE has emerged over the past decade as a promising antidote to LAST.
- Pregnancy represents one of several clinical settings in which LAST can be potentiated.
- At present, the 'lipid sink' effect remains the dominant mechanistic theory for the efficacy of ILE in LAST.
- Lipid resuscitation should represent a step forward in parturient safety by facilitating a reduction in morbidity and mortality associated with LAST in pregnancy.
- We emphasize the need for effective airway management, controlling for lean body mass in lipid dosing, and urgent cesarean delivery without compromised maternal resuscitation.

Bern S, Weinberg G; Local anesthetic toxicity and lipid resuscitation in pregnancy; Curr Opin Anaesthesiol. 2011; 24 (3): 262-7;

Ideas “para llevar”



- **Distintos fármacos, distintos contextos**
- **Evidencia** limitada, papel indiscutible como antídoto.
- **Protocolización** + circuitos
- **Opciones:** Intralipid[®], MCT/LCT (20%)

BALANZA BENEFICIO-RIESGO

Ideas “para llevar”



Careers : Become a Clinical Pharmacist.



Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona

J. Antonio Fernández Núñez. Servei d'Anestesiologia

Eduarne Fernández de Gamarra Martínez. Servei de Farmàcia