



Toxicidad por anestésicos locales: revisión de la literatura

Toxicity Due to Local Anesthetic Agents: Literature Review

Rafael Enrico Valencia Gómez*, Hans Fred Garcia Araque**

Recibido: febrero 12 de 2010. Enviado para modificaciones: abril 27 de 2010. Aceptado: agosto 28 de 2010.

RESUMEN

Los anestésicos locales (AL) son medicamentos muy empleados en la práctica anestésica, con baja presentación de efectos adversos y, en el caso de toxicidad, una alta mortalidad. Actualmente las tasas de toxicidad sistémica han disminuido, del 0,2 % al 0,01 %, por el uso de medidas preventivas y desarrollo de medicamentos más seguros. Dado el riesgo de mortalidad latente, los estudios en humanos no son factibles, siendo la fuente de información disponible la extrapolación de estudios animales o reportes de caso.

Las manifestaciones de toxicidad severa por AL, se dan principalmente con la administración intravascular más que por la absorción tisular; siendo así la bupivacaína el AL con mayor riesgo. Clínicamente se observa alteración del estado de conciencia y convulsiones tónico-clónicas seguidas de compromiso cardiovascular, dado por bloqueos de la conducción y colapso cardiovascular de difícil manejo.

En cuanto al manejo, la prevención es la base de éste seguido de una técnica anestésica adecuada; rápido reconocimiento y diagnóstico e inicio

SUMMARY

Local anesthetics (LA) are drugs widely used in the practice of anesthesia, with low incidence of adverse events; however, in case of toxicity, mortality is very high. Currently, the systemic toxicity rates have dropped from 0.2 % to 0.01 %, thanks to the use of preventive measures and to the development of safer drugs. In view of the high risk of latent mortality, studies in humans are not feasible and hence the available sources of information are extrapolated animal studies or case reports.

Severe LA toxicity manifestations occur mainly as a result of intravascular administration rather than due to tissue absorption; hence, bupivacaine is the LA that exhibits the highest risk. Clinically there are awareness disorders and tonic-clonic seizures followed by cardiovascular involvement resulting from conduction blocks and difficult to manage cardiovascular collapse.

With regards to management, prevention is the key, followed by an adequate anesthetic technique; rapid identification and diagnosis and

* Médico, Residente II Año de Anestesiología, Hospital Militar Central, Bogotá, Colombia, rafael_valencia@hotmail.com

** Médico y Anestesiólogo. Coordinador del Posgrado en Anestesiología, Universidad Militar Central. Comité de Reanimación Sociedad Colombiana de Anestesiología y Reanimación. Coordinador servicio anestesiología, docente pregrado y posgrado U. Militar Nueva Granada, Hospital Militar Central, Bogotá, Colombia, hafregar@gmail.com

temprano de medidas de rescate según el ACLS y más recientemente el uso concomitante de emulsiones lipídicas al 20 %, soportado en reportes de caso con resucitación exitosa.

Palabras claves: Anestésicos Locales; Toxicidad; Cardiotoxinas; Síndromes de Neurotoxicidad; Emulsiones Grasas Intravenosas. (Fuente: DeCS, BIREME).

INTRODUCCIÓN

Los anestésicos locales (AL) son medicamentos muy utilizados en la práctica anestésica, en especial en centros que manejan procedimientos bajo técnicas regionales; una herramienta en el tratamiento o prevención del dolor agudo o crónico y en el manejo de dolor con fines diagnósticos o para establecer pronóstico (1).

A pesar que la presentación de efectos adversos por AL no es frecuente; es de gran importancia su estudio, pues la severidad de la toxicidad debido al riesgo por su administración inadecuada (dosis altas, ubicaciones no apropiadas, entre otras) se asocia a una alta mortalidad (2).

De su modificación molecular se generan propiedades de unión a proteínas plasmáticas, solubilidad en lípidos (potencia), duración de acción, toxicidad e ionización (1). Igualmente, tienen la propiedad de tener isómeros con diferentes propiedades a su molécula racémica (potencia, afinidad por receptores, efectos tóxicos, entre otros) (3).

Incidencia

Los datos existentes hasta la fecha, se encuentran soportados en estudios con bajo grado de evidencia, dado que éticamente no es permitida la realización de trabajos con exposición a altos niveles de toxicidad en humanos, por obvias razones. Por ello, la mayoría de información proviene de extrapolar resultados de estudios en modelos animales (4,5). La incidencia descrita por Mulroy para procedimientos regionales es de 200/100.000 casos para bloqueo del plexo braquial y de 12/100.000 para anestesia epidural (4).

Las tasas de toxicidad sistémica por AL han disminuido significativamente en las últimas tres

early application of ACLS rescue measures. More recently, the concomitant use of 20 % lipid emulsions has been supported by successful resuscitation case reports.

Keywords: Anesthetics, Local; Toxicity; Cardiotoxins; Neurotoxicity Syndromes. Fat Emulsions, Intravenous. (Source: MeSH, NLM).

INTRODUCTION

Local anesthetics (LA) are drugs commonly used in anesthesia, particularly in hospitals doing procedures under regional techniques. They are a tool for the treatment or the prevention of acute or chronic pain and for pain management when making a diagnosis or establishing a prognosis (1).

Although the occurrence of adverse events due to LA is infrequent, their study is extremely important because the severity of the toxicity—resulting from the risk of inadequate administration, i.e. high doses, inappropriate site—is associated with a high mortality (2).

Molecular changes result in plasma protein binding properties, lipid solubility (potency), action time, toxicity and ionization (1). Moreover, different molecules may express isomers of varying properties of their racemic molecule (potency, receptor affinity, toxic effects, among others) (3).

Incidence

The available data to this date are supported by low-grade evidence studies since for ethical and obvious reasons, trials with exposure to high levels of toxicity are not allowed in humans. Thus, most of the information comes from extrapolating the results in animal models (4,5). The incidence described by Mulroy for regional procedures is of 200/100,000 cases for brachial plexus block and of 12/100,000 for epidural anesthesia (4).

The rates of systemic toxicity due to LA have dropped significantly in the last three decades, from 0.2 % to 0.01 %, due to the application of preventive measures such as aspiration prior to inoculation, the use of trial doses and the establishment of maximum

décadas, de un 0,2 % a un 0,01 %, debido a la aplicación de medidas preventivas, como la aspiración previa a la inoculación, el uso de las dosis de prueba y el establecimiento de dosis máximas, entre otras. Las mayores tasas de toxicidad han sido reportadas como secundarias al bloqueo de nervio periférico (7,5/10.000 casos). Con una tasa de mortalidad de 0,023 casos/100.000 (6). La incidencia de convulsiones asociadas con la anestesia regional fue de 1 a 4/1.000 casos con una mayor incidencia asociada con técnicas caudal > braquial (supraclavicular – interescalénico > axilar) > epidural; con respecto a los AL, la bupivacaína fue el AL con mayor incidencia de complicaciones (7-10). (Tabla 1).

Tabla 1. Tasa convulsiones

Procedimiento anestésico	No.	No. convulsiones	Tasa convulsiones /1.000 procedimientos
Caudal	1.295	9	6,9
Braquial*	7.532	15	2,0
Axilar	6.620	8	1,2
Interescalénico	659	5	7,6
Supraclavicular	253	2	7,9
Epidural	16.870	2	0,1

* Bloqueo braquial incluye bloqueos axilar, interescalénico y supraclavicular.

Fuente adaptada de Brown DL, *et al.*

En el estudio de Barrington y cols (11), se encontró una incidencia de toxicidad por AL de 0,98/1.000 bloqueos; siendo las complicaciones mayores convulsiones tónico-clónicas, pérdida del estado de conciencia y taquicardia; y complicaciones menores de agitación y signos de compromiso de SNC leves. No se observaron eventos de colapso cardiovascular. Según el tipo de AL, se observó mayor incidencia con ropivacaína y en un caso asociado al uso de lidocaína.

FARMACODINAMIA Y FARMACOCINÉTICA

El bloqueo de los canales de sodio voltaje dependientes con mayor afinidad por los canales abiertos, es la forma como realiza su efecto axo-

doses, *inter alia*. The highest toxicity rates have been reported as secondary to the peripheral nerve block (7.5/10,000 cases). The mortality rate was 0.023 cases/100,000 (6). The incidence of regional anesthesia-related seizures was from 1 to 4/1,000 cases with a greater incidence associated with caudal > brachial techniques (supraclavicular – interscalene > axillary) > epidural; with regards to LA agents, bupivacaine was the LA with the highest incidence of complications (7-10). (Table 1).

Table 1. Rate of Seizures

Anesthetic Procedure	No.	No. seizures	Rate of seizures/1,000 procedures
Caudal	1,295	9	6.9
Brachial*	7,532	15	2.0
Axillary	6,620	8	1.2
Interscalene	659	5	7.6
Supraclavicular	253	2	7.9
Epidural	16,870	2	0.1

* The brachial block includes axillary, interscalene and supraclavicular blocks

Source: adapted from Brown DL, *et al.*

In the study by Barrington *et al* (11), the incidence of LA toxicity was 0.98/1,000 blocks and the main complications were tonic-clonic seizures, loss of awareness and tachycardia. Minor complications were agitation and signs of mild CNS involvement. There were no events from cardiovascular collapse. Depending on the type of LA, the incidence was higher with ropivacaine and there was one case associated to the use of lidocaine.

PHARMACODYNAMICS AND PHARMACOKINETICS

Voltage-dependent calcium channel blockers, with greater affinity for open channels, is the mode of action for axonal effect that produces

nal lo que genera bloqueo sensitivo y motor; se ha descrito actividad sobre otro tipo de canales iónicos (Ca^{++} y K^{+}), evidenciado por su efecto en el ensanchamiento, retraso en la repolarización y modificación del potencial de membrana generando así un mayor efecto sobre el bloqueo de los canales de Na^{+} (12). La presencia de estos en los espacios central, cardíaco y periférico explican la sintomatología de la toxicidad por AL (12,13).

Diversos factores influyen en la farmacocinética de los AL, son reconocidas la potencia (lipofilicidad), dosis, velocidad de administración, vascularización del sitio de aplicación en la absorción sistémica de estos (intravenosa > traqueal > intercostal > paracervical > epidural > plexo braquial > ciático > subcutáneo), metabolismo, uso de sustancias que disminuyen la velocidad de absorción (epinefrina, bicarbonato, hialuronidasas, entre otras) (1,4). Igualmente, se ha descrito el pulmón como órgano protector del efecto tóxico de los AL, por la atenuación de las concentraciones sanguíneas (20 %), independiente de la dosis (6).

MÁXIMAS DOSIS RECOMENDADAS

La información existente sobre dosificación de los AL en su gran mayoría no está basada en evidencia; usualmente, se presenta en dosis máxima total con el fin de prevenir la administración excesiva y, por ende, la toxicidad (14). (Tabla 2).

a sensorial and motor block. Activity on other types of ion channels (Ca^{++} and K^{+}) has been described, evidenced by a widening effect, delayed repolarization and changes in the membrane potential that causes a stronger impact on the Na^{+} channel block (12). The presence of these blockers in the central, cardiac and peripheral spaces explains the symptomatology of AL toxicity (12,13).

Various factors affect the pharmacokinetics of LA agents, including potency (lipophilicity), dose, rate of administration, vascularization of the site of administration for systemic absorption (intravenous > tracheal > intercostal > paracervical > epidural > brachial plexus > ciatic > subcutaneous), metabolism, use of substances that reduce the rate of absorption (epinephrine, bicarbonate, hyaluronidases, etc.) (1,4). The lung has also been described as a protective organ against the toxic effect of the LAs due to the attenuation of blood concentrations (20 %), regardless of the dose (6).

MAXIMUM RECOMMENDED DOSES

The existing information about LAs dosing is mostly not evidence-based; usually it is shown as the maximum total dose for preventing excessive administration and thus toxicity (14). (Table 2).

Tabla 2. Recomendaciones oficiales sobre dosis mayores de anestésicos locales, en Finlandia, Alemania, Japón, Suecia y Estados Unidos

Table 2. Official recommendations about maximum doses of local anesthetics in Finland, Germany, Japan, Sweden and the United States

Anestésico Local / Local Anesthetic	Finlandia / Finland	Alemania / Germany	Japón / Japan	Suecia / Sweden	Estados Unidos / United States
Bupivacaína con epinefrina / Bupivacaine with epinephrine	175 mg (200 mg*) 175 mg	150 mg 150 mg	100 mg (Epidural)	150 mg 150 mg	175 mg 225 mg
Levobupivacaína con epinefrina / Levobupivacaine with epinephrine	150 mg	150 mg		150 mg	150 mg
Ropivacaína con epinefrina / Ropivacaine with epinephrine	225 mg (300 mg*) 225 mg		200 mg (Epidural)	225 mg 225 mg	225 mg (300 mg*) 225 mg (300 mg*)
Lidocaína con epinefrina / Lidocaine with epinephrine	200 mg 500 mg	200 mg 500 mg	200 mg	200 mg 500 mg	300 mg 500 mg

* Para bloqueo braquial en adultos. / * For brachial block in adults.

Fuente adaptada de Rosenberg PH, *et al* (14). / Source: adapted from Rosenberg PH, *et al* (14).

La recomendación en este caso, es individualizar la dosificación de acuerdo con sus características (edad, comorbilidades), procedimiento por realizar, tipo de AL (farmacocinética, farmacodinamia), entre otros (14,15). En el caso de los AL amino-ésteres, estos se metabolizan por esterasas plasmáticas, disminuyendo el riesgo de toxicidad aguda; pero por el contrario, sus metabolitos son responsables de reacciones anafilácticas (5).

Dentro de los usos clínicos de los AL, las técnicas tumescentes utilizadas en cirugía plástica en el contexto de la liposucción (16), se emplean dosis máximas aceptadas de lidocaína con epinefrina hasta de 35 mg/kg y reportadas hasta 55 mg/kg, sin alcanzar niveles séricos superiores a 5 µg/mL. En todo caso, es importante tener en cuenta la posibilidad de presentación de toxicidad por AL independiente de la dosis o relacionada con interacciones medicamentosas.

TOXICIDAD POR ANESTÉSICOS LOCALES

Descrita inicialmente en 1928 por Mayer, quien publicó 40 casos de fatalidades secundarias al empleo de técnicas anestésicas locales (17); recientemente, el doctor Albright reportó el riesgo por los nuevos AL en 1979 (17). Posteriormente, se ha dado mayor importancia a la descripción fisiopatológica y terapéutica de la toxicidad aguda por los AL.

Las reacciones sistémicas por los AL son raras, se presentan con tendencia hacia la disminución de su incidencia por el efecto positivo de la instauración de procedimientos y la presencia de AL más seguros. A pesar de su baja incidencia, su desenlace puede ser fatal. Generalmente, cursan con manifestaciones leves en la mayoría de los casos, y suelen pasar inadvertidas generando un posible subregistro de dichos eventos (6).

Los efectos tóxicos agudos posterior a la administración intravascular de los AL tienden a ser más severos y de corta duración que aquellos secundarios a la absorción sistémica lenta por administración perineural; lo anterior, debido al sobrepaso de los sistemas de aclaramiento corporal (1). Suele presentarse como consecuencia de inyección inadvertida intravascular o intratecal, o secundario a altas dosis. Con presencia de compromiso, principalmente, de SNC inicial-

In this case, the recommendation is to individualize the dose according to the patient's characteristics (age, comorbidities), procedure to be performed, type of LA (pharmacokinetics, pharmacodynamics), etc. (14,15). In the case of amino esters LAs, these are metabolized by plasma esterases and reduce the risk of acute toxicity; however, the opposite is true with regards to their metabolites that are responsible for anaphylactic reactions (5).

Among the clinical uses of LAs, the tumescent techniques used in plastic surgery for liposuction (16) use maximum accepted doses of lidocaine with epinephrine - 35 mg/kg and up to 55 mg/kg have been reported - with serum levels not exceeding 5 µg/mL. In any case, it is important to keep in mind the potential occurrence of LA-related toxicity, regardless of the dose or resulting from drug interactions.

TOXICITY RESULTING FROM LOCAL ANESTHETICS

Originally described by Mayer in 1928, who published 40 cases of deaths following the administration of local anesthetic techniques (17); recently, Dr. Albright reported the risk of the new LAs in 1979 (17). Later, increasing importance has been given to the pathophysiological and therapeutic description of acute toxicity caused by LA agents.

LA systemic reactions are rare and their incidence tends to decrease due to the positive affect of established procedures and safer LAs. Despite its low incidence, the outcomes can be fatal. Systemic reactions usually present themselves with mild manifestations and are frequently unnoticed, leading to a probable under-registration of such events (6).

The acute toxic effects following the intravascular administration of LAs tend to be more severe and short lasting than those arising from the slow systemic absorption of perineural administration. This is due to the by-pass of the body's clearance systems (1). Usually these effects occur as a result of the inadvertent intravascular or intrathecal injection, secondary to high doses. There is mainly ini-

mente (mayor susceptibilidad) y posterior colapso CV (3,4). Puede clasificarse en tres categorías de acuerdo con el tipo de reacción (Tabla 3).

Tabla 3. Clasificación de las reacciones tóxicas por anestésicos locales

Tipo de reacción	Descripción
Localizada o sistémica	Reacciones alérgicas
Sistémica	Cardiovascular Sistema nervioso central Metahemoglobinemia
Localizada	Toxicidad tisular

Fuente adaptada de Heavner JE (1).

Los AL de larga duración, a pesar de la disponibilidad actual de isómeros desarrollados (levobupivacaína, ropivacaína), con el fin de disminuir los efectos tóxicos de la bupivacaína, continúan siendo de especial importancia, debido a la presencia de eventos de toxicidad aguda severos (18-21).

TOXICIDAD LOCAL

Miototoxicidad: Los AL pueden producir necrosis tisular en el sitio de administración, no excluyendo dentro de las causas de esta complicación, el trauma y la hemorragia, generado por la administración. En estudios de laboratorio, se ha descrito mayor riesgo de toxicidad tisular con el uso de bupivacaína > procaína > tetracaína > ropivacaína (22). Recientemente, se ha descrito experimentalmente el efecto condrotóxico con la administración intraarticular de la bupivacaína (23).

Neurotoxicidad: En modelos de laboratorio se ha demostrado con altas concentraciones; sin embargo, no se puede atribuir solamente a los AL la presentación de neurotoxicidad, si no que debe considerarse la presencia de otro tipo de sustancias como los preservantes (22). Igualmente, se han descrito síntomas neurológicos transitorios (disestesias, parestesias, disminución o pérdida temporal de la función motora, incontinencia, síndrome de la cola de caballo, entre otras), con resolución de estos en una a cuatro semanas, no siendo permanentes (23).

tial CNS involvement – greater susceptibility – and subsequent CV collapse (3,4). Three types can be differentiated, depending on the reaction (Table 3).

Table 3. Classification of toxic reactions due to local anesthetics

Type of Reaction	Description
Localized or systemic	Allergic reactions
Systemic	Cardiovascular Central nervous system Metahemoglobinemia
Localized	Tissue toxicity

Source: adapted from Heavner JE (1).

Long lasting LAs, despite the current availability of isomers developed (levobupivacaine, ropivacaine), with a view to reduce the toxic effects of bupivacaine, are still particularly important, due to the presence of severe acute toxicity events (18-21).

LOCAL TOXICITY

Miototoxicity: LAs may cause tissue necrosis at the site of administration and two of the causes for this complication are trauma and bleeding resulting from the administration of the anesthetic agent. Laboratory studies have described a higher risk of tissue toxicity with the use of bupivacaine > procaine > tetracaine > ropivacaine (22). A condrotoxic effect has been experimentally described with the intraarticular administration of bupivacaine (23).

Neurotoxicity: neurotoxicity has been shown at high concentrations in laboratory models; however, it may not be attributed exclusively to LAs, since other types of substances should be considered as well; i.e. preservatives (22). Likewise, transient neurological signs have been described (disesthesias, parestesias, decreased or temporary loss of motor function, incontinence, Cauda Equina syndrome, etc.). these signs are not permanent and are resolved within one to four weeks (23). Experimental studies have shown a greater tendency

Estudios experimentales han demostrado mayor tendencia de la lidocaína para producir neurotoxicidad en el contexto de la anestesia espinal (2 a 5 % más que otros AL) (22).

TOXICIDAD SISTÉMICA

Toxicidad de sistema nervioso central: Con el incremento progresivo de la concentración sérica de los AL posterior a su administración, se aumenta el riesgo de la toxicidad a nivel central, debido a su mayor sensibilidad. Inicialmente, se observa efecto depresor sobre las vías inhibitorias mediadas por receptores GABA (22), y efecto estimulante sobre receptores NMDA (22), clínicamente dado por agitación, mareo, mioclonías, nistagmos, disartria, contracturas musculares, parestesias periorales, alteración de la percepción de sabores (sabor metálico), sonidos (tinnitus), falta de respuesta a órdenes verbales, trastornos del habla y por último, convulsiones tónico-clónicas (22,23). Con concentraciones séricas mayores, el efecto depresor en las vías inhibitorias continúa, y bloquea las vías excitatorias, produciendo depresión respiratoria (hipoxia, acidosis) y coma (22,23).

Toxicidad cardiovascular: Los cambios hemodinámicos agudos son la resultante de la respuesta sistémica a la toxicidad aguda, lo que genera cambios entre los sistemas cardiovascular (efecto directo) y sistema nervioso central (efecto indirecto, mediado por estímulo al sistema nervioso autónomo) (6). La toxicidad cardíaca se observa por dos mecanismos; el primero, asociado con disfunción de ganglio autonómico y el segundo como efecto sobre los sistemas de conducción miocárdicos. La presencia de arritmias ventriculares no son frecuentes, excepto con la bupivacaína, con la que se ha observado taquicardia y fibrilación ventricular (24).

En estudios realizados sobre modelos animales (25-29), se ha determinado el efecto directo de los AL sobre la célula cardíaca, que se evidencia en el ensanchamiento del QRS, alteración en la contractilidad y arritmias malignas con la posterior falla cardíaca; dado por la alteración de la modulación mediada por proteínas G de canales iónicos (Ca^{++} y K^{+}), metabolismo mitocondrial y producción de ATP (30). De los diferentes AL, y sobre modelos

of lidocaine to cause neurotoxicity of spinal anesthesia (2 to 5 % above other LAs) (22).

SYSTEMIC TOXICITY

Central Nervous System Toxicity: with the progressive increase in LAs serum concentration following their administration, there is an increased risk of central toxicity due to its greater sensitivity. Initially there is a depressor effect on the inhibitory pathways mediated by the GABA receptors (22), and a stimulating effect over the NMDA receptors (22), with clinical manifestations such as agitation, dizziness, myoclonic responses, nistagmus, disartria, muscle contractures, perioral parestesias, taste disorders (metallic taste), hearing disorders (tinnitus), poor response to verbal instructions, speech disorders and finally, tonic-clonic seizures (22,23). At higher serum concentrations, the depressor effect of the inhibitory pathways continues and blocks the excitatory pathways, causing respiratory depression (hypoxia, acidosis) and coma (22,23).

Cardiovascular Toxicity: Acute hemodynamic changes are the result of a systemic response to acute toxicity that generates changes in the cardiovascular (direct effect) and central nervous system (indirect effect mediated by the stimulus to the autonomic nervous system) (6). Cardiac toxicity is expressed through two mechanisms: one, associated with autonomic ganglion dysfunction and second, as an effect over the myocardial conduction systems. Ventricular arrhythmias are a rare occurrence, except with bupivacaine, that has shown tachycardia and ventricular fibrillation (24).

Studies in animal models (25-29) have established the direct effect of LAs on the cardiac cell, evidenced by a widening of the QRS, disruption of contractility and malignant arrhythmias leading to cardiac failure from the disruption of modulation mediated by ion channels G proteins (Ca^{++} y K^{+}), mitochondrial metabolism and ATP production (30). Among the various LAs and based on animal models, bupivacaine has shown the greatest cardiotoxicity due to the strong attraction and dissociation

animales la bupivacaína ha demostrado mayor cardiotoxicidad, debido a la fuerte atracción y disociación de los canales de sodio, así como por los efectos sobre los canales lentos de calcio (10).

Las concentraciones séricas requeridas para la presentación de toxicidad severa por AL (excepto bupivacaína) en el corazón, exceden aquellas necesarias para producir convulsiones tónico-clónicas; clínicamente cursa con taquicardia, hipertensión (inicialmente), hipotensión y bradicardia (toxicidad severa), depresión miocárdica y bajo gasto asociados con arritmias (retraso en la conducción, bloqueos de rama, prolongación PR, ectopias ventriculares, taquicardia ventricular, fibrilación ventricular, *torsade de pointes*, paro sinusal, asistolia) (22,30,31). Así mismo, la enfermedad cardíaca isquémica y los trastornos en la conducción favorecen la presentación de toxicidad por AL (17). En la Tabla 4, se muestra las concentraciones séricas de diversos AL en el momento del colapso cardiovascular, de acuerdo con un estudio realizado sobre modelo animal.

of the sodium channels, as well as to the effects on the slow calcium channels (10).

The serum concentrations required for AL severe toxicity to occur (except for bupivacaine) in the heart, exceed those required to produce tonic-clonic seizures; the clinical manifestations are tachicardia, hypertension (initially), hypotension and bradycardia (severe toxicity), myocardial depression and low cardiac output associated with arrhythmias (delayed conduction, branch blocks, PR prolongation, ventricular ectopia, ventricular tachycardia, ventricular fibrillation, *torsade de pointes*, sinus arrest, asystole) (22,30,31). Likewise, the ischemic cardiac disease and conduction disorders encourage LA related toxicity (17). Table 4 shows the serum concentrations of various LAs at the time of cardiovascular collapse, in accordance with an animal model study.

Tabla 4. Dosis acumulada y concentración plasmática de los anestésicos locales en el colapso cardiovascular

Table 4. Cumulative dose and plasma concentration of local anesthetics in cardiovascular collapse

Anestésico local / Local anesthetic	Dosis acumulada / Accumulated dose (mg/kg)	Concentración plasmática (Colapso cardiovascular) / Plasma Concentration (Cardiovascular Collapse)		Resucitación exitosa / Successful Resuscitation
		Total / Total (µg/mL)	Libre / Free (µg/mL)	
Bupivacaína / Bupivacaine	22 +/- 3	18 (11-29)	6 (3-11)	5/10
Levobupivacaína / Levobupivacaine	27 +/- 2	23 (14-36)	9 (5-18)	7/10
Ropivacaína / Ropivacaine	42 +/-5	28 (18-45)	20 (10-39)	9/10
Lidocaína / Lidocaine	127 +/- 5	113 (65-198)	82 (38-176)	7/7

Fuente adaptada de Tasch MD, *et al* (22). / Source: adapted from Tasch MD, *et al* (22).

ABORDAJE TERAPÉUTICO

Debe aclararse que todo procedimiento con técnicas regionales debería ser practicado bajo condiciones adecuadas, previniendo la presentación de complicaciones; por ello, debe ser realizado con monitoria básica no invasiva (oximetría de pulso, monitoreo electrocardiográfico continuo y presión arterial no invasiva; teniendo en consideración las complicaciones cardiovasculares y la necesidad de identificarlas tempranamente para iniciar maniobras correctivas); igualmente, realizar acciones tendiente a prevenir la sobredosificación, aspiración previa a la infiltración, dosis de prueba y fraccionamiento de la dosis. Medidas todas que han llevado a la disminución de la presentación de este tipo de eventos adversos en las últimas décadas (7-9).

Prevención de sobredosificación: Es claro que disponer de los insumos necesarios para responder ante un evento de toxicidad aguda por AL, podría mejorar el efecto en la atención de la misma (17). Bajo este contexto se debe contar con elementos para manejo adecuado de la vía aérea; seleccionar el AL, dosis y concentraciones óptimas (22), seleccionar la técnica más favorable y el abordaje anatómico adecuado. Igualmente, debe considerarse que el uso de bupivacaína presenta un mayor efecto depresor de la conducción cardíaca, principalmente en el espacio ventricular; igualmente, asociación bupivacaína-lidocaína está relacionada con un mayor incremento en los trastornos de conducción cardíaca dado por el efecto aditivo de la lidocaína (24, 27-29).

Pretratamiento: El uso de benzodiazepinas en modelos animales (17), disminuye la probabilidad de presentar convulsiones por toxicidad en el SNC; aunque la sedación retrasaría el diagnóstico temprano de un evento de toxicidad aguda por AL.

Dosis de prueba: Su objetivo es la identificación temprana de inyección intravascular (17), teniendo en cuenta algunos factores que pueden modificar su resultado (edad, gestación, uso de medicamentos como benzodiazepinas, b-bloqueadores, opiáceos, clonidina, anestesia general) (17,32,33).

THERAPEUTIC APPROACH

It must be said that every procedure with regional techniques should be performed under the appropriate conditions to prevent the occurrence of complications. Consequently, basic, non-invasive monitoring should be provided (pulse oximetry, continuous electrocardiographic monitoring and non-invasive arterial pressure control, keeping in mind the cardiovascular complications and the need to identify them early on to start corrective actions). Additionally, the steps to prevent overdosing, aspiration prior to infiltration, test dose and dose fragmentation should be implemented. All these measures have decreased the occurrence of adverse events during the last few decades (7-9).

Overdosing Prevention: It is clear that having the necessary resources available to respond to an LA acute toxicity event could improve the outcome (17). Therefore, all the necessary inputs should be at hand for an adequate management of the airway; i.e., selecting the best LA and the optimum dose and concentration (22), choosing the most favorable technique and the appropriate anatomic approach. It must also be kept in mind that the use of bupivacaine results in a higher depressor effect over the cardiac conduction, especially in the ventricular space. Likewise, the association of bupivacaine-lidocaine is related with a higher increase in the number of cardiac conduction disorders due to the additive effect of lidocaine (24,27-29).

Pretreatment: The use of benzodiazepines in animal models (17) reduces the likelihood of seizures due to CNS toxicity, although the sedation could delay the early diagnosis in case of AL acute toxicity.

Trial dose: The objective of a trial dose is the early identification of intravascular injection (17), taking into account several factors that may alter the result (age, gestation, use of drugs such as benzodiazepines, b-blockers, opiates, clonidine, general anesthesia) (17,32,33).

El efecto secundario a la administración de 15 mcg de epinefrina (incremento FC > 10 x/min, PAS > 15 mmHg o disminución del 25 % amplitud de onda T en DII) (17); el bajo gasto puede alterar este resultado.

Fraccionamiento de dosis: El fraccionamiento de la dosis administrada (dosis lenta 5 mL, con aspiraciones frecuentes y monitoreo no invasivo (34)), reduciría la concentración arterial máxima, aunque hasta el momento sin evidencia experimental de efecto en el resultado; detección temprana de efectos tóxicos y así detener la administración del AL ante síntomas sugestivos, aunque, no es una acción suficiente para evitar una intoxicación aguda por AL (6). Así mismo, da el tiempo necesario para la reducción en las concentraciones sanguíneas lo que permite su distribución y eliminación (6).

Respuesta temprana: El abordaje temprano ante la detección de síntomas leves de toxicidad incrementa la probabilidad de éxito en el tratamiento (30,31); ante la presencia de sintomatología sugestiva, se debe dar inicio a las maniobras terapéuticas necesarias (asegurar vía aérea y ventilación adecuada, realizar maniobras de reanimación según protocolos ACLS, prevención y tratamiento temprano de convulsiones, corrección de arritmias y depresión miocárdica) (30,31).

La administración de altas dosis de epinefrina (modelos animales) durante maniobras de reanimación junto con las Emulsiones Lipídicas (EL) para el manejo de la toxicidad cardiovascular por bupivacaína, no mostro beneficios en la recuperación; sugiriendo que dicha asociación evitaría la reversión de la toxicidad por bupivacaína (35). Hiller y cols (36), mostraron el efecto de dosis altas de epinefrina sobre el uso concomitante de EL posiblemente secundario al incremento de la acidosis por aumento del lactato; mostrando mejores efectos a dosis menores a 10 mcg/Kg (36).

Igualmente, se debe considerar la posibilidad de *bypass* cardiopulmonar o el uso de EL (18), ante el evento de toxicidad refractaria al tratamiento (30,31). Cabe resaltar que el propofol no reemplaza este tipo de medicamentos por su contenido lipídico bajo y efecto cardiodepresor.

The side effect of administering 15 mcg of epinephrine (increased HR > 10 x/min, SBP > 15 mmHg or 25 % drop in the T wave amplitude in DII) (17); a low output may alter this result.

Dose Fractioning: fractioning the dose administered (slow dose 5 mL, with frequent aspirations and non-invasive monitoring (34)), will reduce the maximum arterial concentration, although there is no experimental evidence yet as to the impact of the result. Early detection of any toxic effects to stop the administration of the LA in case of suggestive symptoms, although is not enough to prevent an acute LA toxicity, does provide the time required to reduce the blood concentrations and allow for distribution and removal (6).

Early Response: Early response to the identification of mild symptoms of toxicity increases the probability of success with treatment (30,31). In the presence of suggestive symptoms, the necessary therapeutic measures should be initiated (securing the airway and adequate ventilation; administration of resuscitation maneuvers in accordance with ACLS protocols, prevention and early treatment of seizures, correcting arrhythmias and myocardial depression) (30,31).

The administration of epinephrine at high doses (animal models) during the resuscitation maneuvers, together with Lipid Emulsions (LE) for managing cardiovascular toxicity due to bupivacaine, showed no benefits in recovery and suggests that this combination will prevent the reversal of bupivacaine toxicity (35). Hiller et al (36) showed the effect of high doses of epinephrine on the concomitant use of LE, possibly resulting from increased acidosis due to higher lactate and showed better effects at doses below 10 mcg/Kg (36).

Cardiopulmonary bypass or the use of LE (18) should also be considered in case of toxicity refractory to treatment (30,31). It must be emphasized that propofol does not replace this type of drugs because of its low lipid content and cardiodepressant effect.

USO DE EMULSIONES LIPÍDICAS

Existen diversas teorías sobre el mecanismo de acción de la administración intravenosa de las EL; entre las más aceptadas se encuentra la extracción del suero de los AL a través de una interfaz lipídica, otras tratan el efecto metabólico por medio del restablecimiento de la entrega de ácidos grasos a nivel mitocondrial, para recuperar la producción energética; igualmente, se ha demostrado la activación de los canales de calcio y potasio, así como la disminución de la acidosis tisular y disminución de la producción de CO² durante episodios de isquemia asociados con colapso cardiovascular (10).

La solubilidad de los AL de larga duración en las EL y su alta capacidad de unión a éstas, explica probablemente su eficacia clínica en el manejo de la toxicidad por los primeros. Dentro de este tipo de EL, los triglicéridos de cadena larga son más eficaces que los de cadena media, demostrado por Mazoit y cols (17); igualmente, las propiedades farmacocinética de los AL (hidrofobicidad), favorece este efecto; por el contrario, la acidosis disminuye el efecto de unión a estas. Zausig y cols. (37), sugieren que los efectos de las EL sobre la toxicidad cardiovascular (paro cardíaco) inducida por los AL, se encuentra fuertemente dependiente en la lipofilicidad de cada tipo de anestésico, teniendo mejores efectos la toxicidad inducida por bupivacaína. Aunque con respecto a estos hallazgos, se requieren más estudios para validar estos resultados.

La aceptación global de las EL como posible antídoto para el tratamiento de la toxicidad por AL (38), ha generado interés por parte de asociaciones médicas para su inclusión en guías (39), protocolos y recomendaciones en diferentes publicaciones escritas y por medios electrónicos (31); (<http://www.lipidrescue.org>, <http://www.asahq.org/clinical/Anesthesiology-CentricACLS.pdf>, <http://www.resus.org.uk/pages/caLocalA.htm>); en las que las EL, aparentemente presentan un perfil de seguridad aceptable en las dosis recomendadas por la AAGBI (Association of Anesthetists of Great Britain and Ireland) (31). Igualmente, hacia el 2008, el Comité de Medicina de Cuidado Crítico de la ASA, así como

USE OF LIPID EMULSIONS

There are different theories about the mechanism of action of the intravenous administration of LEs. Among the most widely accepted theory is the serum extraction from the LAs through a lipid interface; others treat the metabolic effect by reestablishing the delivery of fatty acids to the mitochondria in order to restore the energy output. The activation of the calcium and potassium channels has also been shown, as well as the decrease of tissue acidosis and in the production of CO² during ischemic episodes associated with cardiovascular collapse (10).

The solubility of long lasting LAs in Lipid Emulsions and their high binding potential, probably explains their clinical efficacy in the management of LA toxicity. Among these LEs, long chain triglycerides are more effective than the medium chain triglycerides, as shown by Mazoit et al (17). Moreover, the pharmacokinetic properties of the LAs (hydrophobicity), favor this effect, while acidosis reduces the binding potential. Zausig et al (37) suggest that the effects of LEs on cardiovascular toxicity (cardiac arrest) induced by the LAs, is strongly dependent on lipophilicity of each particular type of anesthetic and the best effects are from bupivacaine induced toxicity. However, additional studies are required to validate these results.

The overall acceptance of lipid emulsions as a potential antidote for the treatment of LA toxicity (38) has generated the interest of medical associations to include them in guidelines (39), protocols and recommendations in various printed and e-media (31); (<http://www.lipidrescue.org>, <http://www.asahq.org/clinical/Anesthesiology-CentricACLS.pdf>, <http://www.resus.org.uk/pages/caLocalA.htm>). According to these publications, LEs have an acceptable safety profile at the doses recommended by the AAGBI (Association of Anesthetists of Great Britain and Ireland) (31). Similarly, around 2008, the ASA Critical Care Medical Committee, as well as the UK Resuscitation Council,

el Consejo en Resucitación del Reino Unido realizaron publicaciones en línea de protocolos para el manejo de la toxicidad por AL.

Cave y cols (40) realizaron un estudio evaluando las guías de manejo de la toxicidad por AL publicadas por la AAGBI con el fin de valorar su eficacia; con este protocolo encontraron una tendencia hacia la recuperación espontánea de la circulación más rápida frente al grupo control; aunque estos hallazgos son positivos, se requiere aun mayor evidencia experimental para su soporte.

En general, se han mostrado efectivas en los reportes de caso publicados, al emplear EL al 20 % (41,42), en un variado contexto de presentación de pacientes encontrando reportes de uso exitoso en pacientes obstétricas (analgesia obstétrica con bupivacaína por vía peridural) (43); pacientes pediátricos (anestesia caudal con bupivacaína) (44); y en otros en los que se recomienda su uso para disminuir la progresión de la toxicidad aguda una vez que los síntomas (leves), están presentes (17,42,45-51). Igualmente, es una herramienta útil en la reversión de la toxicidad por AL, en el contexto de uso previo de medidas de soporte vital cardiovascular avanzado con poca respuesta a dichas maniobras (52).

EFFECTOS ADVERSOS

Los más comunes, a pesar de dosis seguras y adecuadamente toleradas según los reportes previos, se encuentran relacionados con la administración del mismo; las alteraciones en la respuesta inflamatoria sistémica, reacciones alérgicas, anafilácticas, cefalea, somnolencia, mareo, diaforesis, disnea, náuseas, vómito, hipertermia e hipercoagulabilidad (10).

Efectos tardíos, la trombocitopenia, ictericia, sobrecarga de volumen, aumento de transaminasas, leucopenia, resistencia a la warfarina (unión a proteínas), interferencia con circuitos de oxigenación de membrana, hepato-esplenomegalia, pancreatitis (53), embolismo graso (partículas > 5 μ), embolismo pulmonar, estos últimos asociados a la dosis y tasa de infusión; incremento de la presión intracraneana posterior a trauma craneoencefálico severo (54); riesgo de recurrencia de la toxicidad posterior a su administración y predisposición a convulsiones en niños (55).

made on line publications of protocols for the management of LA toxicity.

Cave et al (40) did a study to assess the guidelines published by AAGBI for the management of LA toxicity with a view to assess their efficacy. This protocol showed a trend towards the spontaneous and faster recovery of the circulation versus the control group. Although these findings are encouraging, additional experimental evidence is required.

Overall, the case reports published have shown the effectiveness of 20 % LEs (41,42), in diverse patient conditions, including the successful utilization in obstetric patients (obstetric analgesia with peridural bupivacaine) (43); pediatric patients (caudal anesthesia with bupivacaine) (44); and in other cases where LEs are recommended to reduce the progression of acute toxicity after the onset of mild symptoms (17,42,45-51). Moreover, LEs are a useful tool to revert LA toxicity, in addition to other previous advanced vital cardiovascular support measures that result in limited response (52).

ADVERSE EFFECTS

Despite the use of appropriate doses and good tolerability in accordance with previous reports, the most frequent adverse effects are related to administration, systemic inflammatory response, allergic reactions, anaphylactic reactions, head ache, somnolence, dizziness, diaforesis, disnea, nausea, vomiting, hyperthermia and hypercoagulability (10).

Late effects are thrombocytopenia, jaundice, volume overload, elevated transaminases, leucopenia, warfarin resistance (protein binding), interference with the membrane oxygenation loops, hepato-splenomegaly, pancreatitis (53), fatty embolism (particles > 5 μ), pulmonary embolism –the last two related with the dose and infusion rate–; increased intracranial pressure following severe cranioencephalic trauma (54); risk of toxicity relapse following administration and predisposition to seizures in children (55).

CONTRAINDICACIONES

Presencia de desordenes lipídicos, alergias al huevo, infarto agudo de miocardio y dentro de las recomendaciones debe ser empleada precaución en los casos de anemia, enfermedad hepática severa, coagulopatías, enfermedad pulmonar y pacientes en riesgo de embolismo graso (10).

La realización de investigación en toxicidad aguda por AL en humanos, éticamente no es posible. Los estudios (entendimiento de mecanismos farmacológicos, patofisiológicos y terapéuticos) realizados hasta el momento se basan en modelos animales con posterior aplicación y extrapolación a seres humanos. Dada la naturaleza poco ética de la realización de estudios en humanos para la determinación de las dosis ideales de las EL en el tratamiento de la toxicidad por AL, estas permanecen aún por determinar.

CONCLUSIONES

La toxicidad por los AL a pesar de ser un evento infrecuente debe ser considerada de manera importante dadas las connotaciones de mortalidad ante la presencia de reacciones severas como el colapso cardiovascular, ante lo cual, se hace necesaria su temprana identificación basada en la clínica y en un alto índice de sospecha; así como, en la continua aplicación de las diferentes medidas preventivas tendientes a disminuir el riesgo de su presentación.

Igualmente, considerar dentro del posible manejo de reanimación basados en los protocolos de la ACLS el uso concomitante de las EL basados en recomendaciones soportadas por reportes de caso con éxito en su uso.

CONTRAINDICATIONS

The presence of lipid disorders, egg allergy, acute myocardial infarction. It is also recommended to use with caution in cases of anemia, severe liver disease, coagulopathies, lung disease and patients at risk for fatty embolism (10).

AL acute toxicity research in humans is not possible for ethical reasons. The studies (understanding the pharmacological, pathophysiological and therapeutic mechanisms) completed thus far are based on animal models subsequently applied and extrapolated to humans. Due to the ethical limitations to determine the ideal LE dose for the treatment of LA toxicity, these doses have yet to be determined.

CONCLUSIONS

Although a rare occurrence, LA toxicity should be an important consideration due to the mortality impact as a result of severe reactions such as cardiovascular collapse. Consequently, early identification based on the clinic and a high suspicion index is mandatory, in addition to the on-going application of various preventive measures to lower the risk of occurrence.

Additionally, the concomitant use of LEs based on the recommendations from successful case reports, should also be considered for resuscitation based on ACLS protocols.

REFERENCES

1. Heavner JE. Local Anesthetics, *Curr Opin Anaesthesiol*, 2007, 20336-342.
2. Veering BT. Complications and local anaesthetic toxicity in regional anaesthesia. *Curr Opin Anaesth*, 2003;16:455-9.
3. Leone S, Di Cianni S, Casati A, et al. Pharmacology, toxicology and clinical use of new long acting local anesthetics, ropivacaine and levobupivacaine. *Acta Biomed*, 2008;79:92-105.
4. Mulroy MF. Sistemic toxicity and cardiotoxicity from local anesthetics: incidence and preventive measures. *Regional Anesthesia and Pain Medicine*, 2002;27(6):556-561
5. Reynolds F. Maximum Recommended Doses of Local Anesthetics: A Constant Cause of Confusion. To the editor. *Regional Anesthesia and Pain Medicine*. 2005; 30(3):314-6.
6. Mather LE, Copeland SE, Ladd LA. Acute Toxicity of Local Anesthetics: Underlying Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Concepts. *Reg Anesth Pain Med* 2005;30:553-66.
7. Brown DL, Ransom DM, Hall JA, et al. Regional Anesthesia and Local Anesthetic-Induced Systemic Toxicity: Seizure Frequency and Accompanying Cardiovascular Change. *Anesth Analg* 1995;81:321-8.
8. Cox B, Duriex ME, Marcus MA. Toxicity of local anaesthetics. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2003 Mar;17(1):111-36
9. Faccenda KA, Finucane BT. Complications of regional anaesthesia, incidence and prevention. *Drug Saf*. 2001;24(6):413-4.
10. Felice KL, Schumann HM. Intravenous Lipid Emulsion for Local Anesthetic Toxicity: A Review of the Literature. *J Med Toxicol*, 2008;4(3):184-91.
11. Barrington MJ, Watts SA, Gledhill SR, et al. Preliminary Results of the Australasian Regional Anaesthesia Collaboration A Prospective Audit of More Than 7000 Peripheral Nerve and Plexus Blocks for Neurologic and Other Complications. *Reg Anesth Pain Med* 2009;34:534-41.
12. Kindler CH, Yost CE. Two-pore domain potassium channels: new sites of local anesthetic action and toxicity. *Reg Anesth Pain Med* 2005;30:260-274.
13. Hollmann MW, Herroeder S, Kurz KS, et al. Time-dependent inhibition of G-protein coupled receptor signaling by local anesthetics. *Anesthesiology*. 2004; 100:852-860.
14. Rosenberg PH, Veering BT, Urmey WF. Maximum recommended doses of local anesthetics: A multifactorial concept. *Reg Anesth Pain Med* 2004;29: 564-575.
15. Niesel HC. Local anesthetics maximum recommended doses. *Anaesthesiol Reanim*. 1997;22(3):60-2.
16. Kucera IJ, Lambert TJ, Klein JA, et al. Liposuction: contemporary issues for the anesthesiologist. *Journal of Clinical Anesthesia* 2006;18:379-87.
17. Weinberg GL. Lipid Infusion Therapy: Translation to Clinical Practice, *Anesth Analg* 2008;106:5 1340-42.
18. Mazoit J, Le Guen R, Beloeil H, et al. Binding of Long-lasting Local Anesthetics to Lipid Emulsions, *Anesthesiology* 2009; 110:380-6.
19. Foxall G, McCahon R, Lamb J, et al. Levobupivacaine-induced seizures and cardiovascular collapse treated with Intralipid. *Anaesthesia*. 2007;62:516-518.
20. Chazalon P, Tourtier JP, Villevielle T, et al. Ropivacaine-induced Cardiac Arrest after Peripheral Nerve Block: Successful Resuscitation. *Anesthesiology* 2003; 99:1449-51.
21. Huet O, Eyrolle LJ, Mazoit JX, et al. Cardiac Arrest after Injection of Ropivacaine for Posterior Lumbar Plexus Blockade *Anesthesiology* 2003; 99:1451-3.
22. Tasch MD, Butterworth JF. Toxicity of local anesthetics, *ASA REFRESHING COURSE*, 2006.
23. Zink W, Graf BM. The toxicity of local anesthetics: the place of ropivacaine and levobupivacaine. *Current Opinion in Anaesthesiology*. 2008;21:645-650.
24. Harmatz A. Local Anesthetics: Uses and Toxicities. *Surg Clin N Am* 2009;89:587-98.
25. Heavner JE. Cardiac toxicity of local anesthetics in the intact isolated heart model: a review. *Reg Anesth Pain Med* 2002;27:545-555.
26. Liu P, Feldmahn S, Covino BM, et al. Acute cardiovascular toxicity of intravenous amide local anesthetics in anesthetized ventilated dogs. *Anesth Analg* 1982;61:317-22.
27. Simon L, Kariya N, Pelle-Lancien E, et al. Bupivacaine-Induced QRS Prolongation is Enhanced by Lidocaine and by Phenytoin in Rabbit Hearts. *Anesth Analg* 2002;94:203-7.
28. Mets B, Janicki PK, James MF, et al. Lidocaine and Bupivacaine Cardiorespiratory Toxicity Is Additive: A Study in Rats. *Anesth Analg* 1992;75:611-4.
29. Thomas RD, Behbehani MM, Coyle DE, et al. Cardiovascular Toxicity of Local Anesthetics: An Alternative Hypothesis. *Anesth Analg* 1986;65:444-50.
30. Weinberg GL. Current Concepts in Resuscitation of Patients With Local Anesthetic Cardiac Toxicity. *Reg Anesth Pain Med*. 2002; 27(6): 568-75.
31. The Association of Anaesthetists of Great Britain & Ireland 2007. Guidelines for the Management of Severe Local Anaesthetic Toxicity. <http://www.aagbi.org/publications/guidelines/docs/latotoxicity07.pdf>. 2007.

32. Copeland SE, Ladd LA, Gu X, et al. The Effects of General Anesthesia on Whole Body and Regional Pharmacokinetics of Local Anesthetics at Toxic Doses. *Anesth Analg* 2008;106:1440-9.
33. Copeland SE, Ladd LA, Gu X, et al. The Effects of General Anesthesia on the Central Nervous and Cardiovascular System Toxicity of Local Anesthetics. *Anesth Analg* 2008;106:1429-39.
34. Corcoran W, Butterworth J, Weller RS, et al. Local Anesthetic-Induced Cardiac Toxicity: A Survey of Contemporary Practice Strategies Among Academic Anesthesiology Departments. *Anesth Analg* 2006;103:1322-26.
35. Hicks SD, Salcido DD, Logue ES, et al. Lipid emulsion combined with epinephrine and vasopressin does not improve survival in a swine model of bupivacaine-induced cardiac arrest. *Anesthesiology* 2009;111:138-46.
36. Hiller DB, Di Gregorio G, Ripper R, et al. Epinephrine Impairs Lipid Resuscitation from Bupivacaine Overdose A Threshold Effect. *Anesthesiology* 2009;111:498-505.
37. Zausig YA, Zink W, Keil M, et al. Lipid Emulsion Improves Recovery from Bupivacaine-Induced Cardiac Arrest, but Not from Ropivacaine- or Mepivacaine-Induced Cardiac Arrest. *Anesth Analg* 2009;109:1323-6.
38. Picard J, Ward SC, Zumpe R, et al. Guidelines and the adoption of "lipid rescue" therapy for local anaesthetic toxicity. *Anaesthesia* 2009; 64:122-125.
39. Picard J, Harrop-Griffiths W. Lipid emulsion to treat drug overdose: past, present and future. *Anaesthesia* 2009; 64:119-121.
40. Cave G, Harvey MG, Winterbottom T. Evaluation of the Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland lipid infusion protocol in bupivacaine induced cardiac arrest in rabbits. *Anesthesia*. 2009;64(7): 732-7.
41. Leskiw U, Weinberg GL. Lipid resuscitation for local anesthetic toxicity: is it really lifesaving? *Curr Opin Anaesthesiol* 2009;22:667-71.
42. Weinberg G. Lipid infusion resuscitation for local anesthetic toxicity: Proof of clinical efficacy. *Anesthesiology* 2006; 105:7-8.
43. Spence A. Lipid reversal of central nervous system symptoms of bupivacaine toxicity. *Anesthesiology* 2007; 107:516-517.
44. Shah S, Gopalakrishnan S, Apuya J, et al. Use of Intralipid in an infant with impending cardiovascular collapse due to local anesthetic toxicity *Anesth* 2009;23:439-41.
45. Rosenblatt MA, Abel M, Fischer GW, et al. Successful Use of a 20% Lipid Emulsion to Resuscitate a Patient after a Presumed Bupivacaine-related Cardiac Arrest. *Anesthesiology* 2006;105:217-8.
46. Ludot H, Tharin JY, Belouadah M, et al. Successful Resuscitation After Ropivacaine and Lidocaine-Induced Ventricular Arrhythmia Following Posterior Lumbar Plexus Block in a Child. *Anesth Analg* 2008;106: 1572-4.
47. Warren JA, Thoma RB, Georgescu A, et al. Intravenous Lipid Infusion in the Successful Resuscitation of Local Anesthetic-Induced Cardiovascular Collapse After Supraclavicular Brachial Plexus Block. *Anesth Analg* 2008;106:1578-80.
48. Gregorio GD, Schawartz D, Ripper R, et al. Lipid emulsion is superior to vasopressin in a rodent model of resuscitation from toxin-induced cardiac arrest. *Crit Care Med* 2009; 37:993-999.
49. Picard J, Ward SC, Zumpe R, et al. Guidelines and the adoption of 'lipid rescue' therapy for local anaesthetic toxicity. *Anaesthesia*. 2009 Feb;64(2):122-5.
50. Litz RJ, Popp M, Stehr SN, Koch T. Successful resuscitation of a patient with ropivacaine-induced asystole after axillary plexus block using lipid infusion. *Anaesthesia* 2006;61:800-1.
51. Litz R, Roessel T, Heller AR, et al. Reversal of Central Nervous System and Cardiac Toxicity After Local Anesthetic Intoxication by Lipid Emulsion Injection. *Anesth Analg* 2008;106:1575-7.
52. Corman SL, Skledar SJ. Use of Lipid Emulsion to Reverse Local Anesthetic-Induced Toxicity Corman and Skledar. *Ann Pharmacother* 2007;41:1873-7.
53. Weinberg GL. Limits to Lipid in the Literature and Lab: What We Know, What We Don't Know. *Anesth Analg* 2009;108(4):1062-4.
54. Brull SJ. Lipid Emulsion for the Treatment of Local Anesthetic Toxicity: Patient Safety Implications. *Anesth Analg*. 2008;106:1337-8.
55. Marwick PC, Levin AI, Coetzee AR. Recurrence of Cardiotoxicity After Lipid Rescue from Bupivacaine-Induced Cardiac Arrest. *Anesth Analg* 2009;108: 1344-6.