

Terapia Lipídica con Dos Agentes en la Intoxicación por Ropivacaína. Estudio Experimental en Cerdos

Matheus Rodrigues Bonfim ¹, Marcos De Simone Melo ², Elisabeth Dreyer ³, Luís Fernando Affini Borsoi ⁴, Thales Gê de Oliveira ⁵, Artur Udelsmann, TSA ⁶

Resumen: Bonfim MR, Melo MS, Dreyer E, Borsoi LFA, Oliveira TG, Udelsmann A – Terapia Lipídica con Dos Agentes en la Intoxicación por Ropivacaína. Estudio Experimental en Cerdos.

Justificativas y objetivo: Comparar las alteraciones hemodinámicas después de la intoxicación con ropivacaína seguida de terapia con dos emulsiones lipídicas en cerdos.

Método: Cerdos de la raza *Large White* que fueron anestesiados con tiopental, intubados y mantenidos bajo ventilación mecánica. Las variables hemodinámicas de reposo se registraron por medio de la presión invasiva y la cateterización de la arteria pulmonar. Después de 30 minutos, se inyectaron 7 mg.kg⁻¹ de ropivacaína por vía venosa y nuevas medidas hemodinámicas se tomaron en un minuto. Los animales se dividieron entonces aleatoriamente en tres grupos y recibieron: 4 mL.kg⁻¹ de solución salina, 4 mL.kg⁻¹ de solución lipídica con triglicéridos de cadena larga y 4 mL.kg⁻¹ de solución lipídica con triglicéridos de cadena media y larga. Las alteraciones hemodinámicas fueron nuevamente calculadas a los 5, 10, 15, 20 y 30 minutos.

Resultados: La intoxicación por ropivacaína ha causado la caída de la presión arterial y del índice cardíaco, principalmente, sin alteraciones importantes de las resistencias vasculares. La terapia con las emulsiones lipídicas ha restaurado la presión arterial principalmente por medio del aumento de las resistencias vasculares, una vez que el índice cardíaco no tuvo una mejoría expresiva. La emulsión lipídica con triglicéridos de cadena media causó un aumento superior de las resistencias vasculares, sobre todo en las pulmonares.

Conclusiones: En los grupos que recibieron emulsiones lipídicas, los resultados hemodinámicos fueron mejores que en el grupo control. No se observaron diferencias de la presión arterial sistémica y del índice cardíaco entre los animales que recibieron la solución con triglicéridos de cadena larga y la mezcla de triglicéridos de cadena media y larga.

Descriptor: ANESTÉSICOS, Local, ropivacaína; ANIMAL, Cerdo; COMPLICACIONES, Inyección accidental; Emulsiones Grasas Intravenosas.

©2012 Elsevier Editora Ltda. Reservados todos los derechos.

INTRODUCCIÓN

Los anestésicos locales (AL) son agentes extensamente usados en la práctica médica. Y aunque muchos progresos ya se hayan logrado en los últimos años en cuanto a los fármacos y a los métodos para su administración, los efectos adversos y las complicaciones todavía persisten y pese a ser algo raros, pueden comprometer el pronóstico del paciente. En una estimación de 2006, la incidencia de esos eventos fue de 7,5

– 20:10.000 bloqueos periféricos y 4:10.000 epidurales ¹. En el caso de una inyección venosa accidental de grandes dosis, las repercusiones más temidas son en el sistema nervioso central y en el aparato cardiovascular. Las primeras preceden el cuadro cardiovascular y van desde un gusto metálico en la boca hasta los zumbidos, pudiendo evolucionar y llegar a las convulsiones y el coma; las segundas son caracterizadas por la caída de la contractilidad cardíaca, la pérdida del tono vasomotor, el colapso cardiovascular, las arritmias de difícil reversión e incluso la asistolia ². Varios factores pueden influir en la gravedad de la toxicidad sistémica de los AL, incluyendo los factores de riesgo individuales del paciente, las medicaciones recetadas, la localización y la técnica del bloqueo, como también el agente usado, su dosis y su volumen ³. La bupivacaína todavía sigue siendo el AL más usado en las anestias locorregionales. Albright, en un editorial de 1979 de la revista *Anesthesiology*, nos avisa sobre la gravedad de las intoxicaciones por ese agente ⁴. A partir de entonces, se han venido haciendo esfuerzos inicialmente para encontrar fármacos menos tóxicos: en 1996 surgió la ropivacaína, agente con menor liposolubilidad que fue vendido sola mente con su isómero levógiro, características que le dan un perfil de seguridad significativamente mejor ⁵. Aunque los resultados hayan sido estimulantes, los accidentes todavía continúan sucediendo, y

Recibido de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de Campinas (FCM-Unicamp), São Paulo, Brasil.

1. Máster; Haciendo el Doctorado en Ciencias de la Cirugía de la Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (FCM-UNICAMP)

2. Haciendo el Doctorado en Ciencias de la Cirugía de la FCM-UNICAMP

3. Máster; Enfermería, Equipo Multiprofesional de Terapia Nutricional del Hospital de Clínicas (HC), UNICAMP

4. Anestesiólogo, HC-UNICAMP

5. ME2, Departamento de Anestesiología de la FCM-UNICAMP

6. Profesor Asociado y Livre-Docente do Departamento de Anestesiología de la FCM-UNICAMP

Artículo sometido el 9 de noviembre de 2011.

Aprobado para su publicación el 9 de diciembre de 2011.

Correspondencia para:
Dr. Artur Udelsmann
E-mail: audelsmann@yahoo.com.br

pueden manifestarse tardíamente después del bloqueo ⁶. La etapa posterior fue buscar un agente específico para tratar a los accidentes por inyección inadvertida intravascular de grandes dosis de AL. En 1998, Weinberg y col., en un estudio preliminar, demostraron que las emulsiones lipídicas (EL) usadas desde 1961 en nutrición parenteral, eran capaces de atenuar en los ratones, la cardiotoxicidad de la bupivacaína ⁷ y confirmaron en 2003 en perros, esos hallazgos ⁸. Desde entonces, el uso de EL como antídoto se ha venido ganando el respeto en el escenario clínico internacional, siendo ya una recomendación de las sociedades de Anestesiología de varios países ^{3,9,10}. En efecto, la terapia lipídica ha sido más efectiva en los casos de resucitación post intoxicación que las terapias convencionales ¹¹, pero algunos límites ya fueron identificados y en casos de intoxicación seguidos de hipoxia importante, esas soluciones aparentemente comprometen el retorno de la función cardíaca normal ¹⁰. Las EL disponibles para la nutrición parenteral pueden tener en su composición triglicéridos de cadena larga o una mezcla de triglicéridos de cadena media y larga; otras pueden contener también aceite de oliva y aceite de pescado. Mazoit y col. verificaron *in vitro* que las EL con triglicéridos de cadena larga poseen una capacidad mayor de conexión con los anestésicos locales¹² y por esa razón, podrían ser más efectivas como antídoto en casos de intoxicaciones.

OBJETIVO

El objetivo de este estudio, fue calcular las alteraciones hemodinámicas en cerdos sometidos a intoxicación con ropivacaína y tratados con dos tipos de EL: una con triglicéridos de cadena larga, la otra con un 50% de triglicéridos de cadena media y 50% de cadena larga.

MÉTODO

El protocolo se sometió y fue aprobado por el Comité de Ética en el Uso de Animales del Instituto de Biología de la Universidad Estatal de Campinas. Treinta cerdos de la raza *Large White*, que pesaban entre 20 y 25 kg, fueron sometidos a un ayuno sólido durante la noche con libre acceso al agua. En la mañana del día del estudio, los animales fueron premedicados con 10 mg.kg⁻¹ por vía intramuscular de cetamina, y a continuación pesados, teniendo su superficie corporal calculada por medio de la fórmula ¹³ $SC (m^2) = (9 \times \text{peso en gramos}^{2/3}) \times 10^{-4}$, siendo el resultado insertado en el sistema del monitor AS/3 Engstrom® para posterior cálculo de los índices hemodinámicos. Posteriormente, se hizo la punción venosa en la oreja y se indujo la anestesia con tiopental sódico al 2,5% en una dosis de 25 mg.kg⁻¹. Los animales se intubaron y se mantuvieron bajo ventilación controlada mecánica en circuito con reinhalación parcial, volumen corriente de 15 mL.kg⁻¹, y frecuencia respiratoria ajustada para la obtención de una $ETCO_2$ entre 32-34 mm Hg. Una mezcla de aire y de O₂ al 100% se usó para mantener la saturación de O₂ de la hemoglobina por encima de 97%, medida con oxímetro de pulso posicionado

en la lengua. Fue instalado un electrocardioscopio en derivación DII para el monitoreo del ritmo cardíaco. La anestesia se mantuvo con isoflurano en la concentración de 1% en la fracción espirada. Se procedió a la anestesia local con 5 mL de lidocaína al 1% sin vasoconstrictor en la porción interna del miembro inferior izquierdo para la disección de la arteria y de las venas femorales para la cateterización y la medida continua de la presión arterial, introducción del catéter Swan-Ganz 7F en la rama de la arteria pulmonar por verificación del aspecto morfológico de la curva obtenida. Las siguientes variables se obtuvieron: presión arterial media (PAm), frecuencia cardíaca (FC), presión venosa central (PVC), índice cardíaco (IC), presión media de la arteria pulmonar (PAPm), presión capilar pulmonar (PCP), índice de la resistencia vascular sistémica (IRVS) y pulmonar (IRVP). Después del 30 minutos de estabilización, se tomaron las medidas hemodinámicas de reposo (M₀). A continuación, se administraron por vía venosa 7 mg.kg⁻¹ de ropivacaína al 1% en 30 segundos. Un minuto después, se tomaron nuevas medidas hemodinámicas (M₁). Los animales se dividieron entonces aleatoriamente en tres grupos y fueron administrados después M₁ y en 1 minuto: en el grupo control (CTRL), 4 mL.kg⁻¹ de solución salina 0,9%; en el grupo LCT, 4 mL.kg⁻¹ de la solución lipídica con triglicéridos de cadena larga; y en el grupo MCT, 4 mL.kg⁻¹ de solución lipídica con 50% de triglicéridos de cadena media y 50% de triglicéridos de cadena larga. Nuevas medidas hemodinámicas se tomaron a los 5, 10, 15, 20 y 30 minutos después de la intoxicación (M₅ a M₃₀, respectivamente). Para comparar las variables numéricas entre los tres grupos en el tiempo basal fue usado el test de Kruskal-Wallis. Para comparar las medidas longitudinales entre los grupos y los tiempos, fue usado el análisis de variancia para las medidas repetidas (Anova), seguida del test de comparación múltiple de Tukey, para comparar los grupos en cada momento, y del test de perfil por contrastes, para analizar la evolución entre las evaluaciones en cada grupo. El nivel de significancia adoptado para los test estadísticos fue de un 5%.

RESULTADOS

La Tabla I a continuación, arroja los promedios y las desviaciones estándar (DE) del peso y de la superficie corporal (SC) en los grupos estudiados. No hubo diferencias significativas entre los grupos.

Tabla I – Peso y Superficie Corporal

Grupo	Peso ± DE (kg)	SC ± DE (m ²)
CTRL	21,60 ± 1,45	0,65 ± 0,03
LCT	22,00 ± 1,20	0,66 ± 0,02
MCT	22,00 ± 1,27	0,66 ± 0,03

CTRL: Control; LCT: solución lipídica con triglicéridos de cadena larga; MCT: solución lipídica con triglicéridos de cadena media y larga.

La Figura 1 muestra que, después de la intoxicación, hubo una caída significativa de la presión arterial promedio en los tres grupos. En CTRL, la presión volvió a los valores simi-

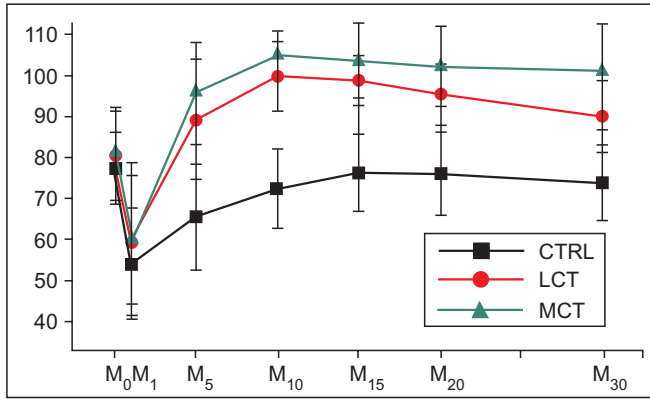


Figura 1 Presión Arterial Promedio (mm Hg).

CTRL: Control; LCT: solución lipídica con triglicéridos de cadena larga; MCT: solución lipídica con triglicéridos de cadena media y larga.

lares a M₀ a partir de M₁₀; ya en LCT ellos son superiores a M₀ en M₁₀, lo mismo que en MCT en M₅, y así se mantienen ($p < 0,001$). Los valores en CTRL fueron inferiores a los de LCT y MCT hasta M₃₀ y no hubo diferencia entre LCT y MCT ($p < 0,001$).

Conforme a lo que se observa en la Figura 2, después de la intoxicación, hubo una caída de la frecuencia cardíaca en los tres grupos. En CTRL se mantuvo inferior al reposo até M₃₀; en LCT y MCT volvió a los valores similares a M₀ a partir de M₅ ($p=0,02$). No hubo diferencias entre LCT y MCT y los valores de CTRL quedaron por debajo de los de LCT en M₁₀ y a los de MCT en M₅ y M₁₀ ($p < 0,001$).

La Figura 3 muestra que, después de la intoxicación, hubo un aumento de la presión venosa central en los tres grupos. En ninguno de ellos, la presión volvió a los valores similares a los del reposo: en CTRL, M₂₀ fue superior a M₃₀; en LCT, también M₁<M₅>M₁₀>M₁₅; y en MCT, M₁<M₅>M₁₀>M₁₅>M₂₀ ($p < 0,001$). En CTRL fue inferior a la de MCT de M₅ a M₁₅ y en LCT fue inferior a la de MCT en M₁₅ y M₃₀ ($p < 0,001$).

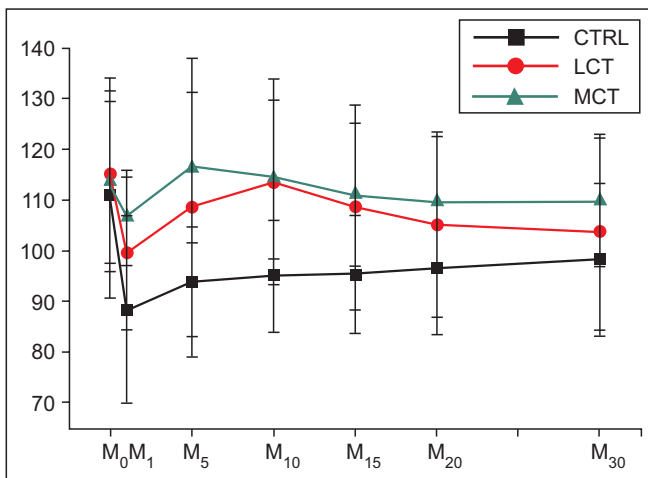


Figura 2 Frecuencia Cardíaca (lpm).

CTRL: Control; LCT: solución lipídica con triglicéridos de cadena larga; MCT: solución lipídica con triglicéridos de cadena media y larga.

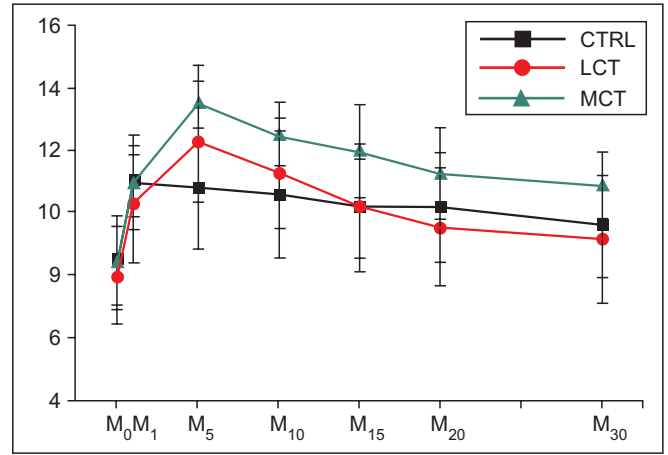


Figura 3 Presión Venosa Central (cm H₂O).

CTRL: Control; LCT: solución lipídica con triglicéridos de cadena larga; MCT: solución lipídica con triglicéridos de cadena media y larga.

Conforme a lo que aparece en la figura 4, y después de la intoxicación, hubo una caída del índice en los tres grupos y ellos no volvieron a los valores similares a M₀. En CTRL los valores aumentaron en M₅, M₁₀, M₂₀ y M₃₀, en LCT solamente en M₅ y en MCT en M₃₀ ($p < 0,001$). No hubo diferencia entre los grupos ($p = 0,38$).

La Figura 5 demuestra que sí hubo un aumento de la presión promedio de la arteria pulmonar en los tres grupos inmediatamente después de la intoxicación, y que los valores no volvieron a los valores similares al reposo. En CTRL, a partir de M₁, los valores no se diferenciaron; en LCT, M₅>M₁ y M₁₅<M₂₀<M₃₀; en MCT, M₅>M₁ y M₁₅<M₂₀ ($p<0,001$). Los valores en CTRL quedaron por debajo a LCT de M₅ a M₂₀ e inferiores a MCT de M₅ a M₃₀; LCT fue inferior a MCT en M₂₀ y M₃₀ ($p < 0,001$).

Conforme a lo que se observa en la Figura 6, hubo un aumento de la presión capilar pulmonar en los tres grupos y los valores en M₀ fueron inferiores a todas las demás medidas. En CTRL, M₅>M₁₀>M₁₅ y M₂₀>M₃₀; en LCT, M₂₀>M₃₀;

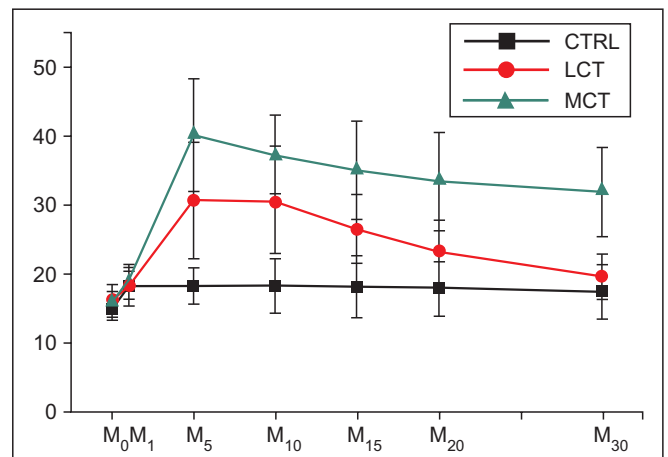


Figura 4 Índice Cardíaco (L.min⁻¹.m⁻²).

CTRL: Control; LCT: solución lipídica con triglicéridos de cadena larga; MCT: solución lipídica con triglicéridos de cadena media y larga.

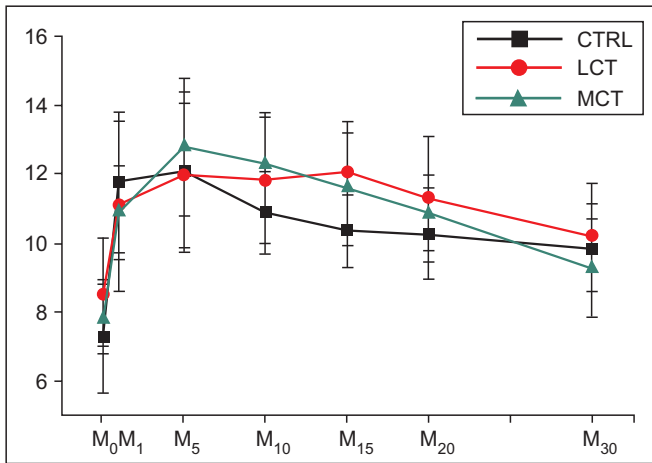


Figura 5 Presión Promedio de la Arteria Pulmonar (mm Hg). CTRL: Control; LCT: solución lipídica con triglicéridos de cadena larga; MCT: solución lipídica con triglicéridos de cadena media y larga.

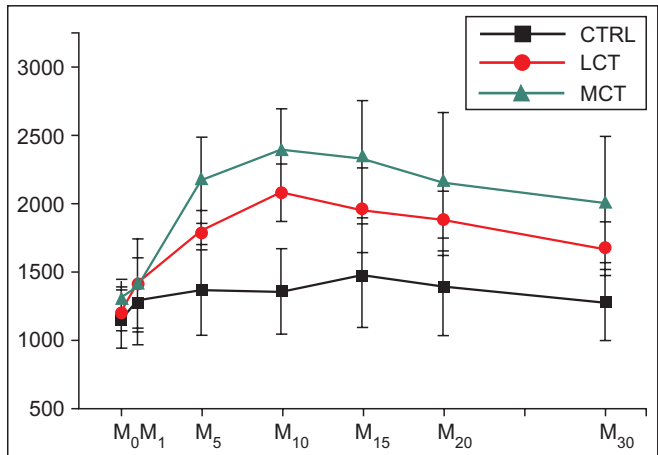


Figura 7 Índice de la Resistencia Vascular Sistémica (dynes.s⁻¹.cm⁻⁵.m²). CTRL: Control; LCT: solución lipídica con triglicéridos de cadena larga; MCT: solución lipídica con triglicéridos de cadena media y larga.

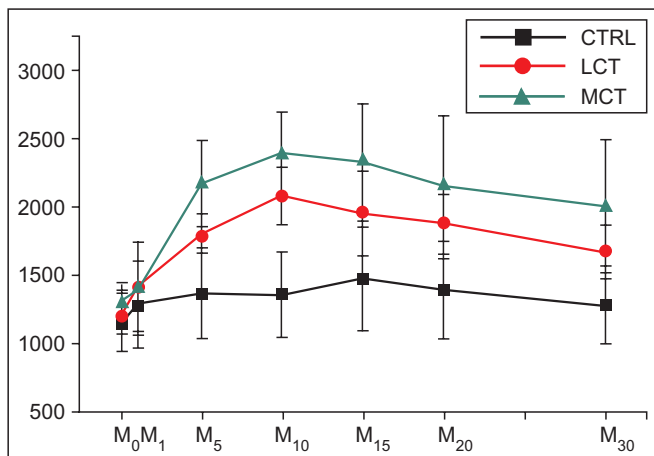


Figura 6 Presión Capilar Pulmonar (mm Hg). CTRL: Control; LCT: solución lipídica con triglicéridos de cadena larga; MCT: solución lipídica con triglicéridos de cadena media y larga.

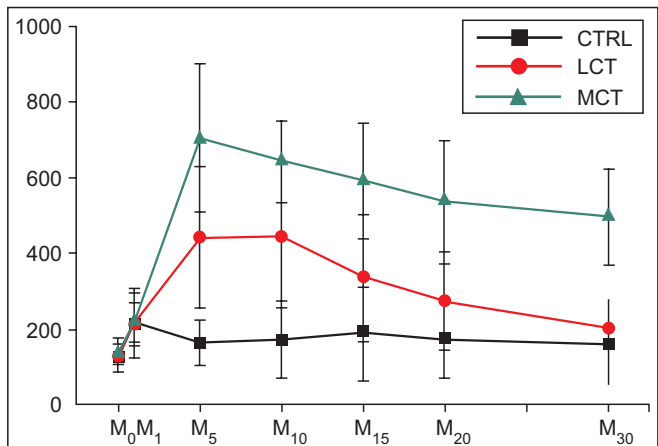


Figura 8 Índice de la Resistencia Vascular Pulmonar (dynes.s⁻¹.cm⁻⁵.m²). CTRL: Control; LCT: solución lipídica con triglicéridos de cadena larga; MCT: solución lipídica con triglicéridos de cadena media y larga.

y en MCT, M₁<M₅, M₁₀>M₁₅ y M₂₀>M₃₀ (p = 0,035). No hubo diferencias entre los grupos (p = 0,45).

Según vemos en la Figura 7, en CTRL, los valores del índice de resistencia vascular sistémica de M₁₀, M₁₅ y M₂₀, fueron superiores al de reposo, además de M₁₅>M₂₀>M₃₀; en LCT, a partir de M₅, todos los valores fueron superiores al de M₀ y M₁<M₅<M₁₀>M₁₅ y M₂₀>M₃₀; en MCT, también a partir de M₅, todos los valores fueron superiores al de M₀ y M₁<M₅<M₁₀ (p < 0,001). Los resultados de CTRL fueron inferiores a los de LCT y de MCT de M₅ a M₃₀. MCT presentó en M₅ un valor inferior al de LCT (p < 0,001).

La Figura 8 muestra que con la intoxicación se observó en M₁ un aumento del índice de la resistencia vascular pulmonar en los tres grupos. En CTRL, los valores en M₁ y M₅ fueron superiores al de M₀; en LCT todos los valores fueron mayores que M₀ e incluso M₁<M₅, M₁₀>M₁₅ y M₂₀>M₃₀; en MCT, también todos los valores fueron superiores a M₀ y M₁<M₅ (p < 0,001). La CTRL tuvo resultados inferiores a los de LCT de M₅ a M₂₀ e inferiores a los de MCT de M₅ a M₃₀. Además de eso, la LCT tuvo resultados inferiores a los de MCT en M₅, M₁₅, M₂₀ y M₃₀ (p < 0,001).

DISCUSIÓN

La anestesia locorregional ha obtenido grandes progresos en los últimos años, nuevos fármacos han sido sintetizados, nuevos medios de localización de los troncos nerviosos han visto la luz y ya forman parte de la clínica, de manera que pueden mejorar la calidad del procedimiento y disminuir las dosis necesarias en los bloqueos. Tales cuidados no impidieron totalmente el surgimiento de los efectos adversos y de las complicaciones. Por tanto, se ha intentado lograr una terapia más específica para los casos de las inyecciones intravasculares de grandes dosis y en ese sentido, surgieron las emulsiones lipídicas. Tres mecanismos han sido propuestos para explicar los efectos de esos agentes. El primero, sugiere el equilibrio farmacocinético con la fase de expansión plasmática del lípido, reduciendo así los niveles de las fracciones libres de los fármacos lipofílicos en el plasma y por ende, la toxicidad. Ese efecto se obtiene por la quelación de las moléculas de AL y se conoce en la literatura anglosajona

por *lipid sink* ¹⁴. El segundo, se basa en la noción de que los anestésicos locales son conocidos por inhibir la carnitina acetiltransferasa, esencial para el transporte de los ácidos grasos hacia el interior de la mitocondria ¹⁵; la EL podría rebasar esa inhibición y el efecto metabólico de la sustancia tóxica por medio del "efecto masa", de forma aislada, o por medio de algún otro mecanismo que todavía no conocemos. Y el tercer mecanismo, se basa en que los ácidos grasos son conocidos por aumentar los niveles de calcio de los miocitos cardíacos y pueden así activar una vía inotrópica directa ^{14,16}. La hipótesis de que las emulsiones lipídicas con triglicéridos de cadenas largas *in vitro* serían más eficaces ¹⁵ motivó la realización de este trabajo para evaluar las repercusiones hemodinámicas en cerdos intoxicados por la ropivacaína. En nuestro experimento, no notamos diferencias significativas de la presión arterial usando EL con triglicéridos de cadena larga y la mezcla con cadena media y larga. La mejoría del cuadro hemodinámico deteriorado posteriormente a la inyección intravascular sucedió, principalmente, por el aumento de las resistencias vasculares sistémica y pulmonar en los cerdos tratados con emulsión lipídica, siendo similar al encontrado por [Stojiljkovic y col.](#) ¹⁷, que estudiaron las variaciones hemodinámicas de la infusión de lípidos en los humanos, pero diferente al encontrado por [Kearney y col.](#) ¹⁸. En este estudio, el aumento de las resistencias se notó principalmente, en la circulación pulmonar, en que la EL con triglicéridos de cadena media tuvo valores significativamente superiores a los de la solución con solo triglicéridos de cadena larga. El índice cardíaco no mejoró, con un resultado similar al de [Litonius y col.](#) ¹⁹ en un estudio con cerdos intoxicados con bupivacaína y mepivacaína, pero diferente del encontrado por [Stehr y col.](#), que relataron un efecto inotrópico positivo en un estudio en corazones aislados de ratones ²⁰. Las emulsiones lipídicas mejoraron la presión arterial después de la intoxicación con ropivacaína en este estudio, pero las soluciones con triglicéridos de cadena larga y las de mezcla con triglicéridos de cadena media y larga, no obtuvieron resultados de interés diferentes. Todavía nos queda mucho camino por delante en la investigación sobre el uso de las emulsiones lipídicas, pero a juzgar por la ausencia de efectos adversos hasta hace poco tiempo ²¹, las expectativas nos motivan y ya se recomienda para los accidentes en el caso de anestesia obstétrica ²².

REFERENCIAS

1. 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;103:1322-1326.

2. Leone S, Cianni SD, Casati A, Fanelli G – Pharmacology, toxicology, and clinical use of new long acting long anesthetics, ropivacaine and levopobivacaine. *Acta Biomed*, 2008;79:92-105.
3. Neal JM, Weinberg GL, Bernards CM et al. – ASRA practice advisory on local anesthetic systemic toxicity. *Reg Anesth Pain Med*, 2010;35:152-61.
4. Albright GA – Cardiac arrest following regional anesthesia with etidocaine or bupivacaine. *Anesthesiology*, 1979;51:285-287.
5. Negri P, Ivani G, Tirri T, del Pianno AC – New local anesthetics for pediatric anesthesia. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2005;18:289-292.
6. Sakai T, Manabe W, Kamitani T, Takeyama E, Nakano S – Ropivacaine induced late-onset systemic toxicity after transversus abdominis plane block under general anesthesia: successful reversal with 20% lipid emulsion. *Masui*, 2010;59:1502-1505.
7. Weinberg GL, VadeBoncouer T, Ramaraju GA, Garcia-Amaro MF, Cwik MJ – Pretreatment or resuscitation with a lipid infusion shifts the dose-response to bupivacaine-induced asystole in rats. *Anesthesiology*, 1998;88:1071-1075.
8. Weinberg GL, Ripper R, Feinstein DL, Hoffman W – Lipid emulsion rescues dogs from bupivacaine-induced cardiac toxicity. *Reg Anesth Pain Med*, 2003;28:198-202.
9. Manavi MV – Lipid infusion as a treatment for local anesthetic toxicity: a literature review. *AANA J*, 2010;78:69-78.
10. Weinberg GL – Limits to lipid in the literature and lab: what we know, what we don't know. *Anesth Analg*, 2009;108:1062-1064.
11. Weinberg GL, Di Gregorio G, Ripper R et al. – Resuscitation with lipid versus epinephrine in a rat model of bupivacaine overdose. *Anesthesiology*, 2008;108:907-913.
12. Mazoit JX, Le Guen R, Beloeil H, Benhamou D – Binding of long-lasting local anesthetics to lipid emulsions. *Anesthesiology* 2009;110:380-386.
13. Holt JP, Rhode EA, Kines H – Ventricular volumes and body weight in mammals. *Am J Physiol*, 1968;212:704-715.
14. Cave G, Harvey M – Intravenous lipid emulsion as antidote beyond local anesthetic toxicity: a systematic review. *Acad Emerg Med*, 2009;16:815-824.
15. Shen X, Wang F, Xu S et al. – A cardioplipina é o alvo da cardiotoxicidade dos anestésicos locais? *Rev Bras Anestesiologia*, 2010;60:445-454.
16. Aya AGM, Ripart J, Sebbane MA, de La Coussaye JE – Les émulsions lipidiques dans le traitement de la toxicité systémique des anesthésiques locaux: efficacité et limites. *Ann Fr Anesth Reanim*, 2010;29:464-469.
17. Stojiljkovic MP, Zhang D, Lopes HF et al. – Hemodynamic effects of lipids in humans. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2001;280:1674-1679.
18. Kearney MT, Chowienczyk PJ, Brett SE et al. – Acute haemodynamic effects of lipolysis-induced increase of free fatty acids in healthy men. *Clin Sci*, 2002;102:495-500.
19. Litonius ES, Niiya T, Neuvonen PJ et al. – Intravenous lipid emulsion only minimally influences bupivacaine and mepivacaine distribution in plasma and does not enhance recovery from intoxication in pigs. *Anesth Analg*, 2011; [Epub ahead of print]
20. Stehr SN, Ziegeler JC, Pexa A et al. – The effects of lipid infusion on myocardial function and bioenergetics in I-bupivacaine toxicity in the isolated rat heart. *Anesth Analg*, 2007;104:186-192.
21. Picard J – Limit emulsion to treat drug overdose: past, present and future (editorial). *Anaesthesia*, 2009;64:119-121.
22. Bern S, Weinberg G – Local anesthetic toxicity and lipid resuscitation in pregnancy. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2011.24:262-267.