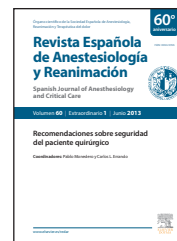


# Revista Española de Anestesiología y Reanimación

www.elsevier.es/redar



## RECOMENDACIONES SOBRE SEGURIDAD DEL PACIENTE QUIRÚRGICO

### Toxicidad de los anestésicos locales. Prevención y tratamiento

C.L. Errando<sup>a,\*</sup>, J.J. Freijo<sup>b</sup>, M. Vila<sup>a</sup> y L. Tardón<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Anestesiología, Reanimación y Tratamiento del Dolor, Consorcio Hospital General Universitario de Valencia, Valencia, España

<sup>b</sup>Servicio de Anestesiología, Reanimación y Tratamiento del Dolor, Hospital de Basurto, Bilbao, España

#### PALABRAS CLAVE

Anestésicos locales;  
Toxicidad sistémica;  
Tratamiento;  
Emulsión de lípidos;  
Anestesia regional;  
Complicaciones;  
Dosis test

**Resumen** Aunque infrecuentes, las reacciones de toxicidad general a los anestésicos locales pueden ser muy graves, y resultar en daño irreversible o muerte del paciente. Por ello se requiere un protocolo de actuación que siga unas líneas claras para el diagnóstico y tratamiento rápidos, que son fundamentales para la recuperación completa del paciente. Se revisa la fisiopatología de la toxicidad por anestésicos locales, así como las posibilidades de prevención y el tratamiento una vez instaurada. Aunque hay pocos aspectos que se puedan basar en la evidencia, se recogen las medidas recomendadas haciendo especial hincapié en la reanimación cardiopulmonar avanzada, el tratamiento farmacológico y el empleo precoz de las emulsiones lipídicas.

© 2013 Sociedad Española de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del dolor. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

#### KEYWORDS

Local anesthetics;  
Systemic toxicity;  
Treatment;  
Lipid emulsion rescue;  
Regional anesthesia;  
Complications;  
Test dose

#### Local anesthetic toxicity. Prevention and treatment

**Abstract** Although uncommon, systemic toxic reactions to locally administered anesthetics may be serious and cause irreversible damage or death. Consequently, a protocol providing clear steps for the rapid diagnosis and treatment of these reactions is essential to complete patient recovery.

The physiopathology of toxic reactions to local anesthetics is reviewed and prevention and treatment options are discussed. Although there is a scarcity of evidence, recommended measures are discussed with special emphasis on advanced life support, drug treatment and the early use of lipid emulsions.

© 2013 Sociedad Española de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del dolor. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

\*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: errando013@gmail.com (C.L. Errando).

## Introducción

La prevención y el tratamiento de la toxicidad por anestésicos locales (AL) no están basados en la evidencia científica. La información disponible procede de estudios experimentales, casos clínicos o series de casos y de recomendaciones de expertos.

A continuación se considerará la toxicidad sistémica neurológica y cardiovascular de los AL. En el texto, no se trata de la toxicidad local o tisular. El ámbito de aplicación de los AL es cualquier procedimiento de anestesia local o regional (AR).

## Breve reseña histórica

La toxicidad de los AL es conocida desde la introducción de la cocaína. A principios de los años veinte del pasado siglo, la Sociedad Médica Americana instauró un comité para el estudio de los efectos tóxicos de los AL<sup>1</sup>. A partir de un editorial de *Anesthesiology* de 1979<sup>2</sup>, referido a los efectos neuro y cardiotóxicos de bupivacaína 0,75% en gestantes, ocurre una explosión de publicaciones e investigación al respecto.

## Epidemiología

Los resultados de los estudios epidemiológicos varían dependiendo de la definición de toxicidad, de la época y del ámbito de estudio y la fuente origen de los datos.

Durante la anestesia y analgesia epidural, la aparición de toxicidad sistémica parece haber descendido de 10 casos por 10.000 desde la década de los ochenta a 1,2-11 por 10.000<sup>3</sup>. En bloqueos del plexo braquial, la incidencia de convulsiones fue 79/10.000<sup>4</sup>. En general, entre las complicaciones debidas a AR (datos de una encuesta en Francia) no hubo ningún caso de toxicidad cardíaca y 7 casos de convulsiones (0,3/10.000)<sup>5</sup>, mientras que en 24.000 AR en población pediátrica se comunicaron convulsiones en el 0,01-0,05%<sup>6</sup>, y sobre 24.000 AR pediátricas, 4 pacientes presentaron arritmias cardíacas sin parada cardíaca o colapso circulatorio<sup>7</sup>.

En el Closed Claims Analysis (que registra casos judiciales con sentencia en Estados Unidos) se recogen 9 casos de

muerte (el 10% de 88 casos de pleitos relacionados con AR) tras inyección intravenosa (i.v.) o absorción que causó toxicidad<sup>8</sup>. Pero aun así supuso un tercio de las reclamaciones por muerte o daño cerebral<sup>9</sup>.

## Fisiopatología

Las dosis máximas de AL estipuladas hasta ahora no han sido realmente evaluadas y son aproximaciones<sup>10,11</sup>. Diversos tratados y libros de texto se refieren a dichas dosis (tabla 1). Estas se infieren de estudios en animales y de perfusión de AL a voluntarios sanos (con las limitaciones que conlleva)<sup>11-15</sup>. Incluso hay controversia en el modelo a emplear (animal in vivo, anestesiado, tejidos, tipos celulares, etc.)<sup>16,17</sup>.

La toxicidad depende directamente de los valores plasmáticos, que se relacionan más con la absorción a partir de determinado lugar de inyección que con la dosis administrada<sup>18-20</sup>. Los AL aminoésteres son menos tóxicos debido a la hidrólisis rápida por las seudocolinesterasas. La toxicidad depende también de la fracción ionizada que es función del pKa, así como la liposolubilidad. La fracción ionizada es del 65% para lidocaína, mepivacaína y etidocaína, del 80% para bupivacaína y del 90% para cloroprocaína y tetracaína.

Desde el punto de vista farmacocinético existen las siguientes posibilidades<sup>21</sup>: primera, la toxicidad se debe a dosis única y ocurriría tras inyección extravascular y la toxicidad depende de la concentración plasmática, del lapso de tiempo necesario para su obtención (velocidad de absorción), que a su vez depende del flujo sanguíneo local, y del tejido adiposo del lugar de inyección. En plasma, el AL se fija a albúmina y alfa-1 glucoproteína ácida. La fracción libre de AL se vería modificada por los factores como los que se recogen en la tabla 2. Segunda, la toxicidad se debe a la inyección i.v. directa de forma accidental: la C<sub>pm</sub> depende de la dosis y la velocidad (duración) de la inyección y del débito cardíaco. Esta sería la forma más frecuente de toxicidad en la práctica<sup>22</sup>. En estas circunstancias, la aparición del primer signo de toxicidad suele ocurrir de promedio en 52,5 s (30-180 s)<sup>9</sup>. La tercera posibilidad es la toxicidad debida a dosis múltiple, por acumulación por bolos repetidos o perfusión, con lo que aumenta la semivida de eliminación.

**Tabla 1** Dosis máximas recomendadas de AL (textos recientes) (dosis en mg)

	Sin aditivos	Con adrenalina	Dosis total 24 h
2 cloroprocaína	800 <sup>a,b</sup>	1.000 <sup>a,b</sup>	
Lidocaína	300 <sup>a,b</sup>	500 <sup>a,b</sup>	
Prilocaina	500 <sup>a,b</sup>	600 <sup>a,b</sup>	
Mepivacaína	300 <sup>a</sup> , 400 <sup>b</sup>	500 <sup>a,b</sup>	
Bupivacaína	175 <sup>a,b,c</sup> , 2 mg/kg <sup>c</sup>	225 <sup>a,b</sup>	400 <sup>c</sup>
Levobupivacaína	150 <sup>c</sup>	400 <sup>c</sup>	400 <sup>c</sup>
Ropivacaína	225 <sup>c</sup>	800 <sup>c</sup>	800 <sup>c</sup>

<sup>a</sup>Miller RD. Anesthesia. 5th ed. 2000.

<sup>b</sup>Cousins MJ, Bridenbaugh PO; 3rd ed. 1998.

<sup>c</sup>Pharmaca Fennica. Finlandia, 2002.

**Tabla 2** Algunos factores que aumentan la fracción libre de anestésicos locales (AL)

En el feto, RN  
 Gestación  
 Hipoproteinemia  
 Cirrosis hepática  
 Colestasis severa  
 Acidosis metabólica o respiratoria  
 Otras sustancias o fármacos bases débiles  
 Otros AL

RN: recién nacidos.

**Tabla 3** Toxicidad por anestésicos locales. Clínica, prevención y tratamiento**Clínica**

Síntomas previos: sensación de lengua hinchada, parestesias peribucales, verborrea, temblor, ruido de oídos, somnolencia, convulsiones tonicoclónicas, en 40% atípica  
 Bupí y etidocaína convulsiones sin prodromos, o junto a toxicidad cardíaca  
 Tiene importancia la relación toxicidad cardíaca/neurológica, más estrecho para bupivacaína y menos para ropivacaína y lidocaína  
 Secuencia: síntomas SNC, hipotensión arterial (por depresión miocárdica), convulsiones (provocan hipoxia, hipercapnia, acidosis), hiperpotasemia, arritmias, éxitus por FV  
 ECG: ensanchamiento QRS, arritmias de reentrada, taquicardia helicoidal, taquicardia ventricular, FV

**Prevención y tratamiento**

Recomendaciones: etiquetado de jeringas, fármacos de baja toxicidad, dosis test, inyección fraccionada, aspiración, monitorización y vigilancia, seguimiento postoperatorio  
 Profilaxis farmacológica:  
 Lidocaína 1-1,5 mg/kg (o 100 mg), bupivacaína 0,25% 2-3 ml  
 Adrenalina 10-15 µg  
 Fentanilo 100 µg (en gestantes para analgesia parto en lugar de adrenalina), 0,5 µg/kg en niños  
 Tratamiento:  
 Detener la inyección de AL. Pedir ayuda  
 Considerar el AL empleado. Tratar los síntomas previos sintomáticamente. La oxigenación es fundamental. Mantener normocapnia  
 RCP estándar. En la gestante decúbito lateral izquierdo  
 Tratamiento farmacológico:  
 O<sub>2</sub> (o IOT si procede)  
 Midazolam, barbitúricos a dosis bajas, BNM si se precisa (no contraindicada succinilcolina), administrar otro AL menos tóxico no es útil  
 RCP prolongada, desfibrilación si procede, CEC si procede  
 Adrenalina (con bupí puede dar arritmias y FV); dosis bajas (< 1 µg/kg), vasopresina contraindicada, amiodarona si hay arritmias ventriculares  
 Asistolia: RCP, tratar acidosis, adrenalina, Ca, glucagón

AL: anestésico local; ECG: electrocardiograma; RCP: reanimación cardiopulmonar; SNC: sistema nervioso central.

**Tabla 4** Factores a considerar para la prevención de la toxicidad por anestésicos locales (AL)<sup>9,30,48-56</sup>

Etiquetado de las jeringas  
 Desarrollo de nuevos AL: isómeros puros en lugar de mezclas racémicas (ropi, L-bupí), nuevos AL, otros fármacos  
 Disminución de las dosis empleadas (masa de fármaco, ultrasonidos)  
 Dosis test  
 Inyección fraccionada AL 3-5 ml, al menos dejar pasar un tiempo circulatorio  
 Aspiración por catéter  
 Monitorización y vigilancia continuas, sobre todo en pacientes con enfermedades asociadas (incluye acceso i.v.)  
 Técnica rigurosa  
 Ultrasonidos  
 Seguimiento postoperatorio  
 Tener en cuenta la dosis máxima tolerada de AL: esta aumenta con adrenalina; depende del tipo de bloqueo o lugar de administración (mayor absorción intercostal, bucofaringolaríngea, cuero cabelludo, intraósea en infiltraciones rodilla tras manipulaciones osteocartilaginosas-microfracturas); dosis máximas para lidocaína 8 mg/kg, para bupivacaína 2 mg/kg, ambas vía epidural; administración en perfusión (dosis máxima bupivacaína 20 mg/h); si anestesia venosa regional mantener torniquete > 30 min  
 Se ha postulado la mezcla de AL (en principio para acelerar la acción o prolongar su efecto) para disminuir la toxicidad. Sin embargo se ha demostrado que no es recomendable, puesto que la toxicidad es, al menos, aditiva.  
 Material de RCP siempre preparado  
 Intralipid en carro de anestesia regional o de RCP del área preparado

i.v.: intravenoso; RCP: reanimación cardiopulmonar.

Por tanto, diversos factores, y no dosis establecidas como un rango fijo, pueden estar relacionados con la toxicidad de los AL. Asimismo, ante la aparición de clínica de toxicidad (sobre todo convulsiones) hay que descartar otro tipo de problemas<sup>23-25</sup>.

**Mecanismos de la toxicidad**

Pueden revisarse en las referencias 9, 26-42.

**Presentación clínica**

Se resume en la tabla 3<sup>9,21,22,26,41,43-46</sup>.

**Prevención**

En la tabla 3 se recogen las recomendaciones de prevención y tratamiento más empleadas. En la tabla 4 se recogen los

**Tabla 5** Fármacos que han sido empleados como dosis test epidural para descartar inyección accidental intravascular o subaracnoidea

	Fármaco	Especificidad/ sensibilidad; IV/SA	Específico/ seguro	Comentarios
Anestésicos locales	Bupivacaína 0,5%	M/B; A/A	var/var	Signos y síntomas no reproducibles en todos los pacientes
	Lidocaína 5% 100 mg, lidocaína 1-1,5 mg/kg	M/B; A/A	var/var	Algunos casos de bradicardia e hipotensión (nivel torácico)
	Mepivacaína 2%	M/B; A/A	var/var	Signos y síntomas no reproducibles en todos los pacientes
	Ropivacaína 25-30-45- 60 mg	no/sí*	no/var	Discrepancias: síntomas SNC insuficientes 25 mg, suficientes con 60 mg (pueden ser dosis tóxicas en algún caso). *DE95 SA 8-10 mg para bloqueo motor
	Levobupivacaína 25 mg	no/sí*	no/var	Síntomas SNC insuficientes. *DE95 SA 6-10 mg para bloqueo motor
Fármacos vasoactivos	Adrenalina	M/M; no	var/var	Isquemia neuroaxial, no válido en determinadas circunstancias <sup>a</sup>
	Efedrina	M/M; no	no/var	Isquemia neuroaxial, no válido en determinadas circunstancias <sup>a</sup>
	Isoproterenol	A/M; no	no/var	Isquemia neuroaxial, no válido en determinadas circunstancias <sup>b</sup>
Opiáceos	Fentanilo	B/B; no	var/var	Posibilidad de depresión respiratoria
Otros	S(+)-ketamina 0,25-0,5-1 mg/kg	A/A; A/A	sí/sí	Efectos psicomiméticos limitados en el tiempo. Dosis idónea parece ser 0,5 mg/kg <sup>b</sup>

IV/SA: valor como dosis test intravascular/subaracnoidea; ne/np: no evaluado/no procede; no: no útil; sí: útil; var: variable.

Especificidad/sensibilidad para IV y SA (por ese orden) para fármacos clásicos: B (baja), M (moderada), A (alta).

<sup>a</sup>Ancianos, embarazadas, pacientes en tratamiento con bloqueadores beta, sedados, anestesiados (resultados variables).

<sup>b</sup>Estudios no publicados.

Ver referencia 10 para fuentes bibliográficas y para mayor explicación.

principales elementos propuestos para la prevención de la toxicidad por AL. En las tablas 5 y 6 se muestran las diferentes propuestas de dosis test. La dosis test abarca la detección de los componentes intravascular y subaracnoidea de una administración del AL fuera del lugar adecuado<sup>47-57</sup>.

### Tratamiento (tabla 3)<sup>4,9,21,22,26,28,30,47,53,58-70</sup>

Otros tratamientos no evaluados suficientemente o no recomendados (NR) son: bretilio (NR), bloqueadores del calcio (NR), bloqueadores beta (NR), perfusión de insulina-glucosapotasio, inhibidores de la fosfodiesterasa III, levosimendán.

Descartar otras causas<sup>24,31,34,71</sup>.

Fármacos que fijan al AL libre en plasma (tabla 7): perfusión de albúmina, emulsiones de lípidos<sup>48,66,72-77</sup>. Se ha empleado en intoxicaciones con ropivacaína y levobupivacaína, mepivacaína, lidocaína (y mezclas) y con otros fármacos<sup>48,75,77-81</sup>, durante diversas técnicas de anestesia regional y en pacientes con o sin enfermedades asociadas<sup>80,82,83</sup>, así como gestantes<sup>84</sup> y también para abolir la toxicidad en el sistema nervioso central (SNC), con lo que evitaría su progresión<sup>78,79,82,85</sup>. Figura en las guías de la AAGBI<sup>86</sup> y ASRA<sup>9</sup>, y en las guías de reanimación cardiopulmonar (RCP) de 2010<sup>59,87</sup>.

Su mecanismo de acción sería la migración de las moléculas de AL de sus lugares de unión en el miocardio a los lípidos del plasma<sup>63,88</sup>. O bien mediante un simple lavado del plasma de AL, o de forma directa o indirecta impidiendo por acción de masas la inhibición del aporte de energía que subyace en la depresión miocárdica<sup>49,89</sup>.

Intralipid (Fresenius Kabi, Madrid, España) al 10 y 20% son algunas de las presentaciones comerciales y, aunque hay otras preparaciones de lípidos, esta parece ser la más efectiva<sup>90</sup>. Se compone de aceite de soja, glicerol y fosfolípidos del huevo. Es el excipiente actual de propofol, pero si se empleara, la dosis sería enorme y la depresión miocárdica notable. Se adjunta una pauta de tratamiento en la tabla 7<sup>9,75,84,86,89</sup>.

Cuestiones sin resolver son<sup>76,91,92</sup>: tipos de lípidos útiles (tipo de cadenas laterales, en principio útiles Intralipid y Medialipid); concentración; si es necesaria una perfusión; combinación con fármacos vasoactivos o no<sup>93</sup>; uso inmediato o tras inicio de RCP (aunque se recomendaba RCP estándar primero, incluidas desfibrilación y masaje efectivo, se describen numerosos casos de uso inmediato)<sup>9,94-96</sup>; uso precoz ante síntomas de SNC<sup>97-99</sup>, etc.

Aunque no se han descrito complicaciones graves al administrar lípidos con esta indicación, como posibles riesgos<sup>78</sup> se

**Tabla 6** Tests no farmacológicos que han sido empleados como “dosis test” epidural para descartar inyección accidental intravascular o subaracnoidea

Técnica	Especificidad/ sensibilidad; IV/SA	Específico/ seguro	Comentarios
Catéter guiado por radioscopia	var/var	si/sí	Necesidad de radioscopia, caro, procedimiento más lento
Catéter estimulador (test de Tsui)	M/M; A/A	si/sí	Necesidad de material específico, colocación catéter torácico vía caudal, o cervical vía torácica. Se recomienda usar gluc 5% en la pérdida de resistencia para no abolir la respuesta. Útil en pacientes pediátricos o no colaboradores
Aire (ecodoppler)	M/A; no	si/sí	Caro, no disponible excepto en obstetricia, no útil con catéteres multiorificio. Posibilidad de embolia aérea
Aire (auscultación)	M/A; no	si/sí	
Técnicas de imagen: Epidurografía	A/A; A/A	si/var	Caro, supone desplazamiento del paciente a radiografía
Ecografía	ne	si/sí	Caro, no rutinario, experiencia. Futuro prometedor
Transformaciones del ECG	M/M; no	si/sí	Complejo
Onda de presión epidural	M/B; np	si/no	Evaluado escasamente, poco práctico. Precisa manómetro de presión, o bien observar el menisco de AL en catéter al presionar yugular

AL: anestésicos locales; ECG: electrocardiograma; IV/SA: valor como dosis test intravascular/subaracnoidea; ne/np: no evaluado/no procede; no: no útil; si: útil; var: variable.

Especificidad/sensibilidad para IV y SA (por ese orden) para fármacos clásicos: B (baja), M (moderada), A (alta).

Ver referencia 10 para fuentes bibliográficas y para mayor explicación.

cita que, al ser un tratamiento relativamente empírico, las emulsiones de lípidos podrían afectar al efecto de fármacos en RCP avanzada, tener un efecto depresor cardiovascular<sup>75</sup>; efectos inmunitarios y cardiovasculares en perfusión prolongada; precaución en pacientes con anemia, alteraciones hepáticas graves, dislipemias, alteraciones de coagulación o pancreatitis. En administración aguda, el posible problema de reacción alérgica debe ser considerado. Los pacientes deben mantenerse en observación durante 12 h<sup>9</sup>, ya que los síntomas pueden recurrir<sup>100</sup>.

Encuestas recientes indican, sin embargo, que estos conocimientos descritos se aplican de manera escasa o irregular en la práctica<sup>88,91</sup>; así, bupivacaína sigue siendo el AL más empleado (frente a ropivacaína o levobupivacaína, que son menos tóxicos); la monitorización completa durante la realización de los bloqueos es empleada solo por el 69% de los encuestados; bretilio es usado aún por algunos, cuando ya no está disponible y no aparece en normas de RCP avanzada (amiodarona es preferible); la circulación extracorpórea no fue considerada por el 59% de los centros encuestados (y que disponían de cirujanos cardíacos antes de 30 min). Una emulsión lipídica es poco empleada (26%) y, además, la rapidez de disponibilidad es muy variable (el 86% en 2008 en Reino Unido)<sup>101</sup>.

Así pues, podemos concluir que, aunque la toxicidad por AL es infrecuente, puede producir morbimortalidad prevenible. La prevención es importante. De producirse la toxicidad, el diagnóstico rápido y una RCP inmediata, sostenida, con oxigenación y administración, si se precisa, de adrenalina, amiodarona y una emulsión de lípidos mejorará el pronóstico del paciente.

**Tabla 7** Toxicidad por anestésicos locales. Pauta de infusión de lípidos

En parada cardíaca por toxicidad por AL sin respuesta a terapia estándar. Intralipid 20% (en el estudio original). Si es 10% doblar dosis y ritmo

- 1-2 ml/kg en 1 min (máximo 3 ml/kg)
- Repetir en intervalos de 3-5 min
- Instaurar en cuanto sea posible perfusión 0,25-0,5 ml/kg/min hasta estabilidad hemodinámica
- Dosis mayores de 8 ml/kg parece que no son útiles

Ejemplo para adulto de 70 kg: de una bolsa de 500 ml de Intralipid 20%, sacar 50-100 ml e inyectar i.v. Inyectar otros 20 ml inmediatamente. Repetir mientras se administra adrenalina (si es necesario), hasta 2 bolos más cada 5 min. Pasar el resto de Intralipid en perfusión i.v. en 15-20 min

AL: anestésicos locales; i.v.: intravenosa.

<http://lipidrescue.org> (tiene versión en español);

<http://www.aagbi.org>

## Conflicto de intereses

C.L.E. es Director de la REVISTA ESPAÑOLA DE ANESTESIOLOGÍA Y REANIMACIÓN. Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. Mayer E. The toxic effects following the use of local anesthetics. *JAMA*. 1924;82:876-85.
2. Albright GA. Cardiac arrest following regional anesthesia with etidocaine and bupivacaine. *Anesthesiology*. 1979;51:285-6.
3. Kenepp NB, Gutsche BB. Inadvertent intravascular injections during lumbar epidural anesthesia. *Anesthesiology*. 1981;54:172-3.
4. Brown DL, Ransom DM, Hall JA, Leicht CH, Schroeder DR, Offord DP. Regional anesthesia and local anesthetic-induced systemic toxicity: Seizure frequency and accompanying cardiovascular changes. *Anesth Analg*. 1995;81:321-8.
5. Auroy Y, Benhamou D, Bagues L, Ecoffey C, Falissard B, Mercier F, et al. Major complications of regional anesthesia in France. The SOS regional anesthesia hotline service. *Anesthesiology*. 2002;97:1274-80.
6. Giaufre E, Dalens B, Gombert A. Epidemiology and morbidity of regional anesthesia in children: A one year prospective survey of the French-language society of pediatric anesthesiologists. *Anesth Analg*. 1996;83:904-12.
7. Wood CE, Goresky GV, Klassen KA, Kuwahara B, Neil SG. Complications of continuous epidural infusions for postoperative analgesia in children. *Can J Anesth*. 1994;41:613-20.
8. Cheney FW, Posner KL, Lee LA, Caplan RA, Domino KB. Trends in anesthesia-related death and brain damage. A closed claims analysis. *Anesthesiology*. 2006;105:1081-6.
9. Neal JM, Bernardis CM, Butterworth JF, Di Gregorio G, Drasner K, Hejtmanek MR, et al. ASRA practice advisory on local anesthetic systemic toxicity. *Reg Anesth Pain Med*. 2010;35:152-61.
10. Errando Oyonarte CL. Capítulo 75. Actualización en técnicas de anestesia epidural y subaracnoidea. En: Gomar Sancho C, Villalonga Morales A, Castillo Monsegur J, Carrero Cardenal EJ, Tercero Machín FJ, editores. CEEA, ESA y WFSA. Formación continuada en Anestesiología y Reanimación. Tomo II. Ergón Ed: Madrid; 2013. p. 787-800.
11. Rosenberg PH. Maximum recommended doses of local anaesthetics - need for new recommendations? En: Van Zundert A, Rawal N, editors. *Limassol*: Cyprint, Ltd.; 2002.
12. Scott DB, Lee A, Fagan D, Bowler GM, Bloomfield P, Lundh R. Acute toxicity of ropivacaine compared with that of bupivacaine. *Anesth Analg*. 1989;69:563-9.
13. Knudsen K, Beckman Suurkula M, Blomberg S, Sjövall J, Edvardsson N. Central nervous and cardiovascular effects of i.v. infusions of ropivacaine, bupivacaine and placebo in volunteers. *Br J Anaesth*. 1997;78:507-14.
14. Bardsley H, Gristwood R, Baker H, Watson N, Nimmo W. A comparison of the cardiovascular effects of levobupivacaine and rac-bupivacaine following intravenous administration to healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol*. 1998;46:245-9.
15. Stewart J, Kellett N, Castro D. The central nervous system and cardiovascular effects of levobupivacaine and ropivacaine in healthy volunteers. *Anesth Analg*. 2003;97:412-6.
16. Heavner JE. Cardiac toxicity of local anesthetics in the intact isolated heart model: A review. *Reg Anesth Pain Med*. 2002;27:545-55.
17. Groban L. Central nervous system and cardiac effects from long-acting amide local anesthetic toxicity in the intact animal model. *Reg Anesth Pain Med*. 2003;28:3-11.
18. Samii K, Auroy Y. Anesthésie loco-régionale. Quelles sont les complications susceptibles d'entraîner des problèmes médico-legaux? Comment les gérer? *Cah Anesth*. 1995;43:521-4.
19. Rosenberg PH, Veering BT, Urmei WF. Maximum recommended doses of local anesthetics: A multifactorial concept. *Reg Anesth Pain Med*. 2004;29:564-75.
20. Haack PC, Swanson JA, Gutowski KA, Basu CB, Wandel AG, Damitz LA, et al. Evidence-based patient safety advisory: Liposuction. *Plast Reconstr Surg*. 2009;124 4S:28S.
21. Freysz M, Béal JL, Timour Q, Bertrix L, Faucon G. Toxicité systémique des anesthésiques locaux. Facteurs pharmacocinétiques et pharmacodynamiques. *Ann Fr Anesth Réanim*. 1988;7:181-8.
22. Brown DL. Labat lecture 2004: Regional anesthesia risks - from labat to tort reform. *Reg Anesth Pain Med*. 2004;29:116-24.
23. Dhir S, Ganapathy S, Lindsay P, Athwal GS. Case report: Ropivacaine neurotoxicity at clinical doses in interscalene brachial plexus block. *Can J Anesth*. 2007;54:912-6.
24. Errando CL, Peiró CM. Cardiac arrest after interscalene brachial plexus block. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2004;48:388-9.
25. Errando CL. Comentarios a dos casos clínicos de convulsiones tras ropivacaina en bloqueos de plexo braquial. *Rev Esp Anestesiol Reanim*. 2005;52:250-1.
26. Groban L, Deal DD, Vernon JC, James RL, Butterworth J. Cardiac resuscitation after incremental overdose with lidocaine, bupivacaine, levobupivacaine, and ropivacaine in anesthetized dogs. *Anesth Analg*. 2001;92:37-43.
27. Weinberg G. Local anesthetic toxicity: Different mechanisms for different end points. *Anesth Analg*. 2002;94:479-80.
28. Ohmura S, Kawada M, Ohta T, Yamamoto K, Kobayashi T. Systemic toxicity and resuscitation in bupivacaine-, levobupivacaine-, or ropivacaine-infused rats. *Anesth Analg*. 2001;93:743-8.
29. Santos AC, DeArmas PI. Systemic toxicity of levobupivacaine, bupivacaine, and ropivacaine during continuous intravenous infusion to nonpregnant and pregnant ewes. *Anesthesiology*. 2001;95:1256-64.
30. Dillane D, Finucane BT. Bupivacaine cardiotoxicity - hypercarbia is bad but hypocapnia may be worse. *Can J Anesth*. 2008;55:807-12.
31. Chalazon P, Tourtier JP, Villeveille T, Giraud D, Saissy JM, Mion G, et al. Ropivacaine-induced cardiac arrest after peripheral nerve block: Successful resuscitation. *Anesthesiology*. 2003;144:49-51.
32. Finucane BT. Ropivacaine cardiac toxicity - not as troublesome as bupivacaine. *Can J Anesth*. 2005;52:449-53.
33. Gielen M, Slappendel R, Jack N. Successful defibrillation immediately after the intravascular injection of ropivacaine. *Can J Anesth*. 2005;52:490-2.
34. Polley LS, Santos AC. Cardiac arrest following regional anesthesia with ropivacaine. Here we go again! *Anesthesiology*. 2003;99:1253-4.
35. Weinberg GL, Palmer JW, VadeBoncouer TR, Zuechner MB, Edelman G, Hoppel CL. Bupivacaine inhibits acylcarnitine exchange in cardiac mitochondria. *Anesthesiology*. 2000;92:523-8.
36. Bendriss P, Dabadie P, Mazat JP, Latellier L, Erny P. Mécanismes moléculaires de l'action des anesthésiques locaux. *Ann Fr Anesth Réanim*. 1988;7:189-97.
37. Clarkson CW, Hondeghe LM. Evidence for a specific receptor site for lidocaine, quinidine, and bupivacaine associated with cardiac sodium channels in guinea pig ventricular myocardium. *Circ Res*. 1985;56:496-506.
38. Empeaire-Le Pouleuf N, Manelli JC, Bimar J. Toxicité centrale des anesthésiques locaux. Nouvelles données. *Ann Fr Anesth Réanim*. 1988;7:198-203.
39. Chauvin M. Toxicité aiguë des anesthésiques locaux en fonction du terrain. *Ann Fr Anesth Réanim*. 1988;7:216-23.
40. Kiuchi MG, Zapata-Sudo G, Trachez MM, Ririe D, Sudo RT. The influence of age on bupivacaine cardiotoxicity. *Anesth Analg*. 2011;112:574-80.
41. Di Gregorio G, Neal JM, Rosenquist RW, Weinberg GL. Clinical presentation of local anesthetic systemic toxicity: A review of published cases, 1979 to 2009. *Reg Anesth Pain Med*. 2010;35:181-7.
42. Eledjam JJ, De la Coussaye JE, Bassoul B, Brugada J. Mécanismes de la toxicité cardiaque de la bupivacaine. *Ann Fr Anesth Réanim*. 1988;7:204-10.

43. D'Athis F. Toxicité générale des anesthésiques locaux. *Ann Fr Anesth Réanim.* 1988;7:179-80.
44. Copeland SE, Ladd LA, Gu XQ, Mather LE. The effects of general anesthesia on the central nervous and cardiovascular system toxicity of local anesthetics. *Anesth Analg.* 2008;106:1429-39.
45. Copeland SE, Ladd LA, Gu XQ, Mather LE. The effects of general anesthesia on whole body and regional pharmacokinetics of local anesthetics at toxic doses. *Anesth Analg.* 2002;94:203-7.
46. Moore DC, Thompson GE, Crawford RD. Long-Acting local anesthetic drugs and convulsions with hypoxia and acidosis. *Anesthesiology.* 1982;56:230-2.
47. Simon L, Kariya N, Pelle-Lancien E, Mazoit JX. Bupivacaine-Induced QRS prolongation is enhanced by lidocaine and by phenytoin in rabbit hearts. *Anesth Analg.* 2002;94:203-7.
48. Malinovsky JM, Mazoit JX, Sztark F, Estèbe JP, Capdevila X, Samii K, et al. Toxicité systémique des anesthésiques locaux et solutions lipidiques: Une alternative supplémentaire intéressante. *Ann Fr Anesth Réanim.* 2008;27:132-4.
49. Weinberg GL. Lipid infusion therapy: Translation to clinical practice. *Anesth Analg.* 2008;106:1340-2.
50. Brown DL. Bupivacaine or "chiral-caines" - con. En: Van Zundert A, Rawal N, editors. *Highlights in regional anaesthesia and pain therapy.* XI. Limassol: Cyprint, Ltd.; 2002. p. 370-2.
51. Samii K. Prévention des accidents toxiques des anesthésiques locaux. *Ann Fr Anesth Réanim.* 1988;7:224-6.
52. Liguori GA, Chimento GF, Borow L, Figgie M. Possible bupivacaine toxicity after intraarticular injection for postarthroscopic analgesia of the knee: Implications of the surgical procedure. *Anesth Analg.* 2002;94:1010-3.
53. Mazoit JX, Vigué B. Les associations d'anesthésiques locaux sont-elles dangereuses? *Ann Fr Anesth Réanim.* 1988;7:211-5.
54. Errando CL, Blasco P. Errores relacionados con la administración de medicamentos en anestesiología, reanimación-cuidados críticos y urgencias. Factores para mejorar la seguridad y calidad. *Rev Esp Anestesiología Reanim.* 2006;53:397-9.
55. Errando CL. Errores en anestesia regional. En: Errando CL, editor. *Congreso SEDAR 2007. Subcomité anestesia regional. Resumen de las Ponencias.* Barcelona: MRA Ed.; 2007. p. 105-13.
56. Gómez-Arnau JI, Otero MJ, Bartolomé A, Errando CL, Amal D, Moreno AM, et al. Etiquetado de fármacos inyectables usados en anestesia. *Rev Esp Anestesiología Reanim.* 2011;58:375-83.
57. Guay J. The epidural test dose: A review. *Anesth Analg.* 2004;102:921-9.
58. Mercado P, Weinberg GL. Local anesthetic systemic toxicity: Prevention and treatment. *Anesthesiol Clin.* 2011;29:233-42.
59. Nolan JP, Soar J, Zideman DA, Biarent D, Bossaert LL, Deakin C, et al. European resuscitation council guidelines for resuscitation 2010 section 1. Executive summary. *Resuscitation.* 2010;81:1219-76.
60. D'Athis F. Comment traiter un accident toxique? *Ann Fr Anesth Réanim.* 1988;7:227-32.
61. Ohmura S, Ohta T, Yamamoto K, Kobayashi T. A comparison of the effects of propofol and sevoflurane on the systemic toxicity of intravenous bupivacaine in rats. *Anesth Analg.* 1999;88:155-9.
62. Mazoit JX, Boïco O, Samii K. Myocardial uptake of bupivacaine: II. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of bupivacaine enantiomers in the isolated perfused rabbit heart. *Anesth Analg.* 1993;77:477-82.
63. Weinberg GL, Ripper R, Murphy P, Edelman LB, Hoffman W, Strichartz G, et al. Lipid infusion accelerates removal of bupivacaine and recovery from bupivacaine toxicity in the isolated rat heart. *Reg Anesth Pain Med.* 2006;31:296-303.
64. Soltész EG, Van Pelt F, Byrne JG. Emergent cardiopulmonary bypass for bupivacaine cardiotoxicity. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2003;17:357-8.
65. Weinberg GL. Treatment of local anesthetic systemic toxicity (LAST). *Reg Anesth Pain Med.* 2010;35:188.
66. Weinberg GL, Di Gregorio G, Ripper R, Kelly K, Massad M, Edelman L, et al. Resuscitation with lipid versus epinephrine in a rat model of bupivacaine overdose. *Anesthesiology.* 2008;108:907-13.
67. Di Gregorio G, Schwartz D, Ripper R, Kelly K, Feinstein DL, Minshall RD, et al. Lipid emulsion is superior to vasopressin in a rodent model of resuscitation from toxin-induced cardiac arrest. *Crit Care Med.* 2009;37:993-9.
68. Mayr VD, Mitterschiffthaler L, Neurauder A, Gritsch C, Wenzel V, Müller T, et al. A comparison of the combination of epinephrine and vasopressin with lipid emulsion in a porcine model of asphyxial cardiac arrest after intravenous injection of bupivacaine. *Anesth Analg.* 2008;106:1566-71.
69. Heavner JE, Pitkanen MT, Shi B, Rosenberg PH. Resuscitation from bupivacaine-induced asystole in rats: Comparison of different cardioactive drugs. *Anesth Analg.* 1995;80:1134-9.
70. Stehr SN, Christ T, Rasche B, Rasche S, Wettwer E, Deussen A, et al. The effects of levosimendan on myocardial function in ropivacaine toxicity in isolated guinea pig heart preparations. *Anesth Analg.* 2007;105:641-7.
71. Reinikainen M, Hedman A, Pelkonen O, Ruokonen E. Cardiac arrest after interscalene brachial plexus block with ropivacaine and lidocaine. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2003;47:904-6.
72. Weinberg GL, VadeBoncouer T, Ramaraju GA, García-Amaro MF, Cwik MJ. Pretreatment or resuscitation with a lipid infusion shifts the dose-response to bupivacaine-induced asystole in rats. *Anesthesiology.* 1998;88:1071-5.
73. 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.
74. Rosenblatt MA, Abel M, Fischer GW, Itzkovich CJ, Eisenkraft JB. Successful use of a 20% lipid emulsion to resuscitate a patient after a presumed bupivacaine-related cardiac arrest. *Anesthesiology.* 2006;105:217-8.
75. Leskiw U, Weinberg GL. Lipid resuscitation for local anesthetic toxicity: Is it really lifesaving? *Curr Opin Anaesthesiol.* 2009;22:667-71.
76. Chen Y, Xia Y, Liu L, Shi T, Shi K, Wang Q, et al. Lipid emulsion reverses bupivacaine-induced asystole in isolated rat hearts: Concentration-Response and time-response relationships. *Anesthesiology.* 2010;113:1320-5.
77. Picard J, Harrop-Griffiths W. Lipid emulsion to treat drug overdose: Past, present and future. *Anaesthesia.* 2009;64:119-21.
78. Brull SJ. Lipid emulsion for the treatment of local anesthetic toxicity: Patient safety implications. *Anesth Analg.* 2008;106:1337-9.
79. Foxall G, McCahon R, Lamb J, Hardman JG, Bedford NM. Levobupivacaine-Induced seizures and cardiovascular collapse treated with intralipid. *Anaesthesia.* 2007;62:516-8.
80. Rowlingson AJ. Lipid rescue: A step forward in patient safety? Likely so! *Anesth Analg.* 2008;106:1333-6.
81. Jamaty C, Bailey B, Larocque A, Notebaert E, Sanogo K, Chauny JM. Lipid emulsions in the treatment of acute poisoning: A systematic review of human and animal studies. *Clinical Toxicology.* 2010;48:1-27.
82. Litz RJ, Roessel T, Heller AR, Stehr SN. Reversal of central nervous system and cardiac toxicity after local anesthetic intoxication by lipid emulsion injection. *Anesth Analg.* 2008;106:1575-7.
83. Warren JA, Thoma RB, Georgescu A, Shah SJ. Intravenous lipid infusion in the successful resuscitation of local anesthetic-induced cardiovascular collapse after supraclavicular brachial plexus block. *Anesth Analg.* 2008;106:1578-80.
84. Bern S, Weinberg G. Local anesthetic toxicity and lipid resuscitation in pregnancy. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2011;24:262-7.

85. Ludot H, Tharin JY, Belouadah M, Mazoit JX, Malinovsky JM. Successful resuscitation after ropivacaine and lidocaine-induced ventricular arrhythmia following posterior lumbar plexus block in a child. *Anesth Analg*. 2008;106:1572-4.
86. AAGBI. Guidelines for the management of severe local anaesthetic toxicity AAGBI [consultado 11-12-2010]. Disponible en: [www.aagbi.org/publications/guidelines/docs/latoxicity07.Pdf](http://www.aagbi.org/publications/guidelines/docs/latoxicity07.Pdf)
87. Soar J, Perkins GD, Abbas G, Alfonzo A, Barelli A, Bierens JJ, et al. European resuscitation council guidelines for resuscitation 2010, section 8. Cardiac arrest in special circumstances: Electrolyte abnormalities, poisoning, drowning, accidental hypothermia, hyperthermia, asthma, anaphylaxis, cardiac surgery, trauma, pregnancy, electrocution. *Resuscitation*. 2010;81:1400-33.
88. Corcoran W, Butterworth J, Weller RS, Beck JC, Gerancher JC, Houle TT, et al. Local anesthetic-induced cardiac toxicity: A survey of contemporary practice strategies among academic anesthesiology departments. *Anesth Analg*. 2006;103:1322-6.
89. Picard J, Meek T. Lipid emulsion to treat overdose of local anaesthetic: The gift of the globe. *Anaesthesia*. 2006;61:107-9.
90. Mazoit JX, Le Guen R, Beloeil H, Benhamou D. Binding of long-lasting local anesthetics to lipid emulsions. *Anesthesiology*. 2009;110:380-6.
91. Dillane D, Finucane BT. Local anesthetic systemic toxicity. *Can J Anesth*. 2010;57:368-80.
92. Aya AG, 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;29:464-9.
93. Hicks SD, Salcido DD, Logue ES, Suffoletto BP, Empey PE, Poloyac SM, 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.
94. Markowitz S, Neal JM. Immediate lipid emulsion therapy in the successful treatment of bupivacaine systemic toxicity. *Reg Anesth Pain Med*. 2009;34:276.
95. Charbonneau H, Marcou TAP, Mazoit JX, Zetlaoui PJ, Benhamou D. Early use of lipid emulsion to treat incipient mepivacaine intoxication. *Reg Anesth Pain Med*. 2009;34:277.
96. Sonsino DH, Fischler M. Immediate intravenous lipid infusion in the successful resuscitation of ropivacaine-induced cardiac arrest after infraclavicular brachial plexus block. *Reg Anesth Pain Med*. 2009;34:276-7.
97. McCutchen T, Gerancher JC. Early intralipid therapy may have prevented bupivacaine-associated cardiac arrest. *Reg Anesth Pain Med*. 2008;33:178-80.
98. Cordell CL, Schubkegel T, Light TR, Ahmad F. Lipid infusion rescue for bupivacaine-induced cardiac arrest after axillary block. *J Hand Surg Am*. 2010;35:144-6.
99. Espinet AJ, Emmerton MT. The successful use of intralipid for treatment of local anesthetic-induced central nervous system toxicity: Some considerations for administration of intralipid in an emergency. *Clin J Pain*. 2009;25:808-9.
100. Marwick PC, Levin AI, Coetzee AR. Recurrence of cardiotoxicity after lipid rescue from bupivacaine-induced cardiac arrest. *Anesth Analg*. 2009;108:1344-6.
101. Picard J, Ward SC, Zumpe R, Meek T, Barlow J, Harrop-Griffiths W. Guidelines and the adoption of 'lipid rescue' therapy for local anaesthetic toxicity. *Anaesthesia*. 2009;64:122-5.