

ORIGINAL

Recibido: Julio 2017. Aceptado: Septiembre 2017

Desarrollo de un modelo experimental para el estudio de la toxicidad cardiaca inducida por bupivacaína, implicaciones para la anestesia en Cirugía Ambulatoria

Development of an experimental model for the study of bupivacaine induced cardiotoxicity, implications for anesthesia in Ambulatory Surgery

A. Melone¹, E. Ruiz², L. Candia², M. Sierra², S. Álvarez-Zaballos³, O. Varela⁴, R. López-Menchaca¹, D. Callejo⁴, R. Sevilla⁴, O. Quintela⁵, M. J. Anadón Baselga⁶, M. Zaballos^{4,5}

¹Médico Residente. Servicio de Anestesia. Hospital Universitario Gregorio Marañón. ²Estudiante. Universidad Complutense de Madrid. ³Estudiante. Universidad Autónoma de Madrid. ⁴Médico Adjunto. Servicio de Anestesia. Hospital Universitario Gregorio Marañón. ⁵Profesor Asociado. Universidad Complutense de Madrid. ⁶Jefe Departamento de Toxicología y Legislación Sanitaria. Profesor Titular. Universidad Complutense de Madrid

Autor para correspondencia: mati@plagar.com

RESUMEN

Objetivo: Recientemente existe un renovado interés por las técnicas locoregionales, asistiendo a una gran demanda tanto por los pacientes como por los equipos quirúrgicos, especialmente en la cirugía ambulatoria. La descripción de casos clínicos graves asociados a intoxicación por bupivacaína es un evento infrecuente, sin embargo, para mejorar nuestro conocimiento y prevenir la toxicidad de los anestésicos locales es necesario el desarrollo de modelos animales. Los efectos adversos cursan con alteraciones electrocardiográficas relacionadas especialmente con la conducción ventricular y con prolongación del intervalo QRS. Poder detectar una intoxicación grave por anestésicos locales antes de que ocurra un colapso cardiovascular tendría importantes consideraciones clínicas. Nuestro objetivo fue desarrollar un modelo no letal de intoxicación aguda por bupivacaína y correlacionar los niveles del fármaco con el complejo QRS como marcador instantáneo de una intoxicación grave por anestésicos locales.

Material y métodos: Se estudiaron 8 cerdos large-White premedicados con ketamina, 20 mg/kg, y anestesiados con tiopental sódico (19 ± 8 mg/kg⁻¹) como inductor y sevoflurano 1 CAM (2,6 %) para el mantenimiento anestésico. Se canalizaron la arteria y vena femoral para la monitorización invasiva, determinaciones analíticas y de niveles de bupivacaína. Al finalizar la instrumentalización, se administró bupivacaína en dosis de 4 mg/kg⁻¹. Se realizaron determinaciones analíticas antes y al 1, 5, 10 y 30 minutos de administración del fármaco. Se evaluó la correlación entre los niveles de bupivacaína en sangre y el intervalo QRS. Se consideró significativo una $p < 0,05$. Análisis estadístico: Test de correlación de Spearman.

Resultados: Ningún animal falleció como resultado de la experiencia. El porcentaje medio de aumento del QRS fue de 185 ± 60 ms. Hubo una correlación estadísticamente significativa entre la duración del intervalo QRS y los niveles plasmáticos de bupivacaína, coeficiente de correlación de Spearman: 0,80; $p < 0,0001$.

Conclusión: Nuestro modelo ha permitido el estudio de uno de los aspectos más relevantes de toxicidad de la bupivacaína. El ensanchamiento del intervalo QRS se ha relacionado positivamente con los niveles de bupivacaína. La modificación instantánea de este parámetro puede ser un marcador clínico instantáneo de gran utilidad en la práctica clínica diaria.

Palabras clave: Bupivacaína, toxicidad, intervalo QRS.

ABSTRACT

Objective: Recently there has been an extraordinary advance in the techniques of regional anaesthesia, assisting to a great demand from the patients and the surgical team especially in day surgery. Reports of serious cardiac bupivacaine intoxication are fortunately unusual, however in order to improve our knowledge and prevention of local anaesthetic toxicity the development of animal models is needed. The adverse event comes along with important electrocardiographic alterations, especially those related to ventricular conduction such as the QRS interval widening. Detecting a severe intoxication with local anaesthetic before a cardiovascular collapse takes place involves important clinical considerations. We aimed to develop a non-lethal steady model of bupivacaine intoxication and correlate bupivacaine plasma levels with the QRS complex duration as an instantaneous marker of severe local anaesthetic intoxication.

Material and methods: Eight mini-pigs were premedicated with ketamine and anesthetized with intravenous sodium thiopental 5 mg/kg. The anesthetic maintenance was performed with sevoflurane 1 CAM (2.6 %). Femoral artery and vein were cannalized for invasive monitoring, analytical blood gas samples and bupivacaine levels determinations. After instrumentation and motorization, a bupivacaine bolus of 4 mg/kg-1 was administered. Electrocardiographic parameters were recorded and blood samples were taken before and 1, 5, 10 and 30 min after the drug administration. We correlated venous plasma concentration with the QRS widening observed. Statistical: Spearman rank correlation coefficient. A P-value < 0.05 was considered statistically significant.

Results: No animal died as a result of the experience and hemodynamic data and blood gas analysis were maintained at physiological range. The mean maximal percent increase in QRS interval was 185 ± 60 ms. There was a statistically significant positive correlation between the QRS interval and bupivacaine plasmatic levels. (Correlation coefficient of $r = 0,80$ ($p < 0,0001$)).

Conclusions: This porcine model of bupivacaine intoxication has been steady, obtaining important electrocardiographic modifications and keeping alive all animals. The relevant QRS interval widening was positively correlated with bupivacaine plasmatic levels. The instantaneous modification of this electrocardiographic parameter could be a useful clinical marker of serious bupivacaine intoxication in a daily basis.

Keywords: Bupivacaine, toxicity, QRS interval.

INTRODUCCIÓN

El continuado crecimiento de la cirugía ambulatoria ha propiciado un incremento en el interés de las técnicas locorreccionales debido a sus ventajas incuestionables, como un mejor control del dolor postoperatorio y una reducción del uso de agentes opioides, limitando así los efectos adversos derivados de su administración, y una aceleración de los tiempos de recuperación (1,2).

El uso de anestésicos locales (AL) de larga duración como la bupivacaína, la levobupivacaína y la ropivacaína prolongan la eficacia analgésica cuando el paciente ya se encuentra en su domicilio (2). Actualmente los AL ocupan un lugar incuestionable dentro del concepto de las terapias de analgesia multimodal. Las técnicas de analgesia basadas en el uso de AL evitan la depresión respiratoria, las náuseas y los vómitos que prolongan la estancia en la unidad y el alta domiciliaria. Incluso su utilización mediante catéteres domiciliarios permite un incremento de la duración de la analgesia días después de la cirugía, cuando el paciente está ya en su casa. Estas ventajas, sin lugar a dudas, afectan a la recuperación del paciente, y su rehabilitación posterior, mejorando la satisfacción percibida con la atención sanitaria administrada (1,2).

Sin embargo, a pesar de la eficacia demostrada de los AL, el riesgo de toxicidad sistémica con estos agentes sigue siendo un problema recurrente desde su introducción en la práctica clínica. Una concentración plasmática elevada de AL produce un espectro de complicaciones neurológicas

y cardiacas con efectos potencialmente devastadores. Una inyección tóxica de AL inadvertida puede ocurrir como consecuencia de una inyección intrarterial, intravenosa (siendo esta la más frecuente y la más rápida para inducir unaintoxicación), o tras una inyección en tejido periférico (3,4). Algunos de los casos clínicos referenciados han ocurrido en procedimientos típicos de cirugía ambulatoria: tras un bloqueo axilar para cirugía de túnel carpiano, tras un bloqueo interescalénico para una cirugía de manguito de rotadores, en una cirugía de hallux valgus, o de Dupuytren (5-10).

Las manifestaciones clínicas de la intoxicación por AL como la bupivacaína suelen comenzar con síntomas neurológicos progresivos que suelen preceder a la toxicidad cardiaca, caracterizada por un alargamiento del intervalo PR y de la duración del QRS en el ECG, provocando una prolongación dosis-dependiente del tiempo de conducción, que puede llevar a una depresión de la contractilidad miocárdica, disminuyendo el gasto cardiaco y, por tanto, reduciendo la posibilidad de una resucitación exitosa tras la sobredosis (3). En este sentido, los avances en la investigación clínica y búsqueda de esquemas eficaces en el tratamiento de los pacientes residen, en parte, en el desarrollo de modelos experimentales que permitan la investigación de aspectos fisiopatológicos, clínicos y de tratamiento de la intoxicación aguda por AL (11,12).

El objetivo del presente estudio fue desarrollar un modelo de intoxicación aguda por bupivacaína que permitiera la investigación de su toxicidad cardiaca pero sin inducir

asistolia en el animal y evaluar la correlación del efecto de la bupivacaína en el intervalo QRS como posible marcador instantáneo clínico de una intoxicación grave por bupivacaína.

MATERIAL Y MÉTODOS

El estudio fue aprobado por el comité de ética de investigación animal del Hospital Universitario Gregorio Marañón (ACTA CEEA n.º 1. 2013). Se utilizaron cerdos de la raza Large-White de ambos sexos. Todos los animales recibieron el trato adecuado de acuerdo con la legislación que sobre animales de experimentación y otros fines científicos se ha promulgado en la Unión Europea, en el Estado Español y en la Comunidad Autónoma de Madrid.

Protocolo experimental

En la Figura 1 se refleja el diseño experimental realizado. Los animales permanecieron en ayuno para sólidos al menos durante 8 h de forma previa a la realización del estudio, permitiéndose el acceso libre al agua. Fueron premedicados con ketamina intramuscular en dosis de 20 mg/kg⁻¹ administrada 20 minutos antes de su traslado a quirófano (13). Cuando el animal presentaba un estado adecuado de sedación, se trasladaba a quirófano donde se canalizaba una vena del pabellón auricular. Para la inducción anestésica se utilizó tiopental sódico (tiobarbital Braun, B Braun medical SA) en dosis de 5 mg/kg⁻¹. Seguidamente se realizaba la intubación orotraqueal con la ayuda de un laringoscopio de pala recta, por la especial anatomía del animal, sin la utilización de relajantes musculares para evitar al máximo la administración de otros fármacos que pudieran interaccionar con el estudio. Los animales fueron sometidos a ventilación mecánica con oxígeno al 100 % y el volumen minuto se ajustó para mantener una presión arterial de CO₂ alrededor de 35-40 mmHg (respirador Dräger SA1, Dräger Medical Hispania SA, España). El mantenimiento anestésico se realizó con sevoflurano al 2,6 % (CAM descrita para el cerdo) (14). A continuación se procedió a la instrumentación del animal mediante canalización eco-guiada (Vivid S5- GE Healthcare) de la vena y arteria

femoral para la monitorización invasiva y las determinaciones analíticas durante el procedimiento. Se realizó monitorización de ECG de 12 derivaciones con el monitor (ECGLAB3.0), además de la derivación estándar II (PowerLab 16/30, AD Instruments). Los electrodos precordiales se posicionaron colocando V1 en la región inferior derecha esternal, V2 en la región inferior izquierda esternal y los electrodos subsecuentes V3-V6 equidistantes a lo largo de la región lateral del hemitórax izquierdo.

Al finalizar la instrumentalización se midieron los siguientes intervalos en el electrocardiograma de superficie:

- Intervalo QRS: se siguieron los criterios estándares sugeridos por la American Heart Association (AHA), y se consideraron los intervalos globales medidos en 12 derivaciones. La duración del QRS se midió en la derivación donde este se iniciaba más precozmente, hasta la derivación donde el intervalo QRS finalizaba de forma más tardía (15).
- Intervalo PR: desde el inicio de la onda P hasta el inicio de la onda Q del intervalo QRS.
- Intervalo QT: desde el inicio del intervalo QRS hasta el final de la onda T.
- Intervalo QTc: intervalo QT corregido por la frecuencia cardiaca, mediante la fórmula de Bazett: ($QTc = QT/\sqrt{RR}$).

Tras los registros en situación basal, se administró bupivacaína en dosis de 4 mg/kg⁻¹ (clorhidrato de bupivacaína, inib-sacain, inibsa) en 30 segundos. La dosis elegida ha mostrado en otros modelos de estudio de cardiotoxicidad por bupivacaína concentraciones > de 2.000 ng/mL⁻¹, que se caracterizan por producir alteraciones electrocardiográficas intensas pero sin provocar asistolia, con el deterioro consiguiente del animal, evitando factores de confusión añadidos. Tras la administración de la bupivacaína se realizaron las mediciones electrocardiográficas descritas a los 5 y 10 min de la administración de la bupivacaína. Se determinaron niveles de bupivacaína en sangre venosa mediante cromatografía de líquidos de alta resolución acoplada a un espectrómetro de masas en tandem (HPLC-MS/MS). El patrón interno seleccionado es un análogo de la bupivacaína: la mepivacaína. Los tiempos de análisis fueron: T₀, basal; y al minuto 1, 5, 10 y 30 siguientes a la administración de bupivacaína.

Una vez terminado el estudio los animales fueron sacrificados administrando un bolo de propofol de 200 mg y cloruro potásico.

Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS versión 20.0 (SPSS Inc. Chicago, Illinois, EE. UU.). Los resultados se expresan como media y desviación estándar y porcentajes. Las variables hemodinámicas se evaluaron con análisis de la varianza para medidas repetidas. Los parámetros gasométricos fueron

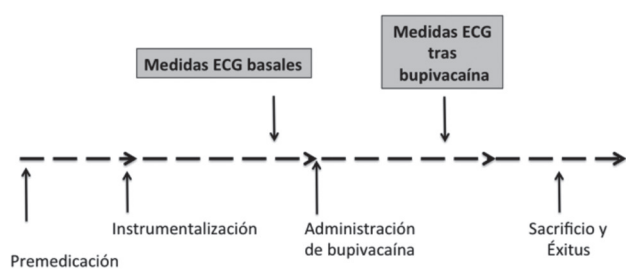


Fig. 1. Diseño experimental.

comparados desde la situación basal y a los 10 minutos de la administración de la bupivacaína con el test de Wilcoxon. Para el análisis de la correlación entre el intervalo QRS con la concentración de bupivacaína se utilizó el coeficiente de correlación de Spearman. Se consideraron significativos los valores de $p < 0,05$.

RESULTADOS

Se incluyeron 8 animales con un peso medio de $30,1 \pm 13,6$ kg, la dosis media de tiopental utilizada para la inducción anestésica fue de 5 mg/kg. La duración del experimento, desde el comienzo de la inducción anestésica hasta que finalizó el estudio, con la administración de bupivacaína fue de 98 ± 36 min.

La evolución de los parámetros hemodinámicos se muestra en la Figura 2.

Lo valores gasométricos se muestran en la Tabla I.

Los valores muestran que los parámetros gasométricos y de iones se han mantenido en rango fisiológico. Las diferencias estadísticas en ciertos parámetros como el pH, el bicarbonato y el exceso de bases son mínimas y carentes de significación clínica. Asimismo, la diferencia en el sodio y en el potasio fue leve, carente de relevancia clínica.

Los niveles de bupivacaína se muestran en la Figura 3.

La administración de bupivacaína indujo un aumento muy significativo del intervalo QRS (Figura 4).

Se observó una correlación positiva entre la duración del intervalo QRS y los niveles de bupivacaína, con un valor de $r = 0,80$ ($p < 0,0001$) (Figura 5).

Parámetros hemodinámicos a lo largo del estudio

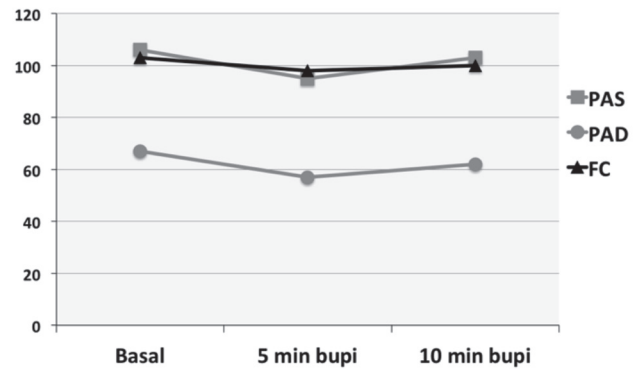


Fig. 2. Evolución de la presión arterial sistólica (PAS), diastólica (PAD) y de la frecuencia cardiaca (FC) a lo largo del estudio.

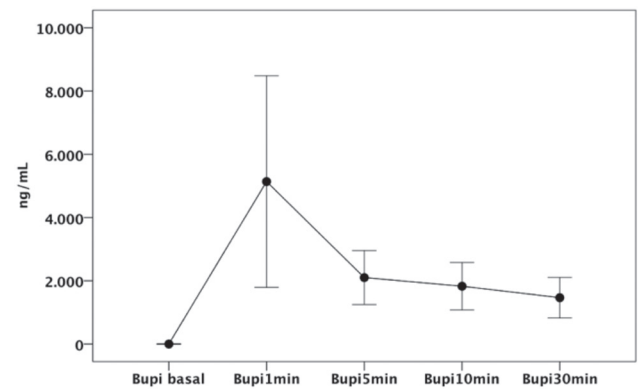


Fig. 3. Niveles de bupivacaína a lo largo del estudio (los datos se expresan como media \pm desviación estándar).

TABLA I

PARÁMETROS GASOMÉTRICOS DURANTE EL ESTUDIO

PARÁMETROS	BASAL	10 MIN BUPIVACAÍNA	P
pH	$7,54 \pm 0,06$	$7,49 \pm 0,04$	0,003
PaO ₂ (mmHg)	485 ± 96	495 ± 62	0,87
PaCO ₂ (mmHg)	37 ± 4	37 ± 3	0,93
HCO ₃ ⁻ (mmol litro ⁻¹)	32 ± 4	28 ± 2	0,008
EB (mmol litro ⁻¹)	10 ± 5	5 ± 3	0,002
SaO ₂ (%)	100 ± 0	$100a \pm 0$	1
Hcto (%)	$22,5 \pm 5$	23 ± 4	0,12
Na ⁺ (mmol litro ⁻¹)	139 ± 2	$140,5 \pm 2$	0,01
K ⁺ (mmol litro ⁻¹)	$3,28 \pm 0,3$	$3,5 \pm 0,4$	0,03
Ca ²⁺ (mmol litro ⁻¹)	$1,22 \pm 0,79$	$1,25 \pm 0,06$	0,5

En la Tabla II se muestran los parámetros electrocardiográficos evaluados. La administración de bupivacaína prolongó el intervalo PR, QRS, QT y QTc de una forma significativa. El porcentaje medio de aumento máximo en el QRS tras la administración de bupivacaína fue de 185 ± 60 ms. A los 30 minutos el valor del intervalo QRS era de $104,8 \pm 31$ ms.

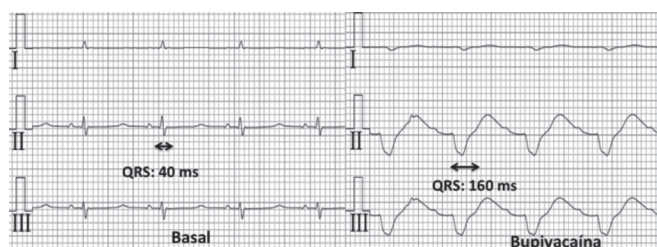


Fig. 4. Ejemplo de la prolongación del intervalo QRS con la administración de bupivacaína. En la parte de la izquierda se muestra el registro basal con un intervalo QRS de 40 ms. Tras la administración de bupivacaína, a los 5 minutos se observa un ensanchamiento del intervalo QRS hasta 160 ms. Niveles de bupivacaína a lo largo del estudio (los datos se expresan como media \pm desviación estándar).

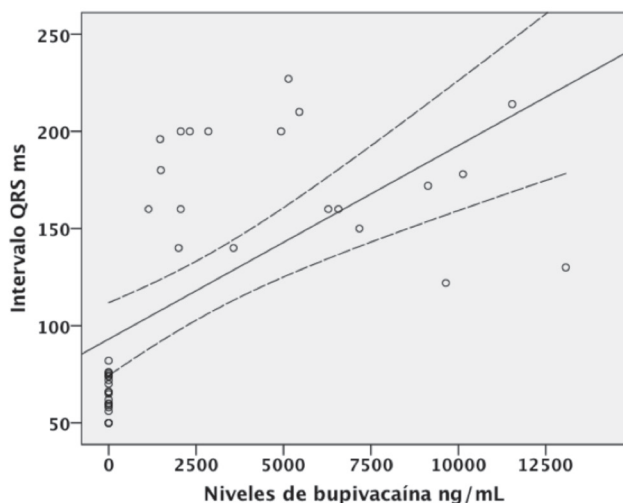


Fig. 5. Correlación entre los niveles de bupivacaína e intervalo QRS.

DISCUSIÓN

El principal hallazgo de nuestro estudio ha sido que hemos obtenido una correlación muy positiva entre el ensanchamiento del intervalo QRS y los niveles plasmáticos de bupivacaína. Asimismo, el modelo que hemos desarrollado ha sido estable, reproducible, y ha permitido la manifestación de signos de toxicidad en el sistema eléctrico del corazón, sin ocasionar arritmias letales ni deterioro biológico del animal.

En un estudio clásico realizado por Hotvedt y cols. en perros, se evaluaron los efectos electrofisiológicos de diferentes dosis de bupivacaína. Cuando se administró una dosis de anestésico similar a la empleada por nosotros se detectaron niveles medios de bupivacaína de 2.256 a 2.614 ng/ml, en un rango similar a los nuestros. Sin embargo, los efectos en las variables electrocardiográficas que ellos observaron con las dosis referenciadas fueron más moderados, con un incremento medio en el intervalo QRS del 10 % frente al incremento medio del 185 % que hemos objetivado nosotros (16). Es posible que las diferencias encontradas entre sus resultados y los nuestros, puedan relacionarse con el diferente modelo animal utilizado, ya que ellos utilizaron perros y nuestro estudio empleó el cerdo. De igual manera, nosotros mostramos niveles de bupivacaína en sangre venosa, así en los primeros minutos pueden existir importantes diferencias entre las concentraciones arteriovenosas que se igualan en las determinaciones posteriores.

Lefrant y cols., en un modelo porcino, evaluaron la toxicidad cardiaca de la bupivacaína y la ropivacaína, utilizando las mismas dosis de bupivacaína que las empleadas en nuestro estudio. Los autores describieron efectos en el intervalo QRS similares al descrito por nosotros, si bien no realizaron correlaciones entre los niveles plasmáticos de bupivacaína con los parámetros electrocardiográficos que midieron. En su trabajo, tres animales fallecieron durante la instrumentalización, y no como consecuencia de la administración de la bupivacaína; nosotros en nuestro estudio no tuvimos ningún exitus (17).

En voluntarios sanos se compararon las dosis que producían síntomas neurológicos y alteración de los parámetros del ECG de la bupivacaína y la ropivacaína. Para ello se

TABLA II

EVOLUCIÓN DE LOS PARÁMETROS ELECTROCARDIOGRÁFICOS DURANTE EL ESTUDIO

	BASAL	5 MIN BUPIVACAÍNA	10 MIN BUPIVACAÍNA	P
CICLO SINUSAL (MS)	634 \pm 184	705 \pm 161	517 \pm 301	0,25
PR (MS)	106 \pm 27	172 \pm 35	184 \pm 22	0,0001
QRS (MS)	57 \pm 7	140 \pm 35	150 \pm 21	0,0001
QT (MS)	366 \pm 54	429 \pm 20	449 \pm 38	0,014
QTc (MS)	463 \pm 34	516 \pm 44	556 \pm 37	0,002

administró una dosis progresiva de ambos fármacos por vía intravenosa, la infusión de los anestésicos se suspendió cuando los pacientes comenzaron a manifestar síntomas de afectación del sistema nervioso central. La dosis de bupivacaína en la que los pacientes presentaron síntomas fue de 103 mg y los niveles máximos en sangre venosa de bupivacaína fueron de 2.100 mg/ml. Se produjo un incremento máximo en la duración del intervalo QRS del 6 % (18). Esta cifra contrasta enormemente con los datos mostrados en nuestro modelo. Hay que considerar las diferencias en los niveles de bupivacaína en ambos estudios, ya que el nivel medio del trabajo realizado en voluntarios se situó en el rango inferior de los niveles alcanzados en nuestro modelo experimental. Otra razón es sin duda la diferencia entre los datos obtenidos en pacientes frente a los datos de animales.

La búsqueda de un marcador clínico que indique una eventual inyección inadvertida de anestésico local ha sido muy demandada, especialmente en ciertos contextos como en las técnicas realizadas en pacientes pediátricos, ya que se practican con el paciente anestesiado. Estudios previos han evaluado los cambios que el anestésico local produce en la onda T, relacionando su elevación con la administración de una dosis test de bupivacaína y adrenalina (19). Sin embargo, existían dudas de si los cambios observados se debían a la adrenalina sola o a su asociación con el anestésico local. Recientemente en un modelo en cerdos neonatos se ha evidenciado que la bupivacaína produce cambios en la onda T y que estos se magnifican en función de la dosis administrada (20). En relación con los casos clínicos publicados, típicamente las manifestaciones electrocardiográficas que se describen son el ensanchamiento del intervalo QRS, junto a otras alteraciones como una taquicardia de QRS ancho, fibrilación ventricular y asistolia (3).

Nuestro modelo se ha realizado con un protocolo para desencadenar una intoxicación grave no mortal. Los niveles de bupivacaína que hemos obtenido están en un rango similar al de algunos casos clínicos descritos de intoxicación accidental por anestésicos locales. Considerando las limitaciones de los estudios animales y su extrapolación a los humanos, nuestros hallazgos sirven para confirmar que ante un ensanchamiento del intervalo QRS, tras la realización de una técnica locoregional con bupivacaína, debemos sospechar una intoxicación importante. La gravedad de la cardiotoxicidad estará relacionada con el grado de incremento del intervalo QRS, con respecto a su valor en situación basal.

CONCLUSIONES

Nuestro modelo experimental ha permitido relacionar un parámetro fácil de medir en la práctica clínica, como es la duración del intervalo QRS, con los niveles plasmáticos de bupivacaína. La modificación instantánea de este parámetro puede ser un marcador clínico de gran utilidad en la práctica de la anestesia locoregional tan común en las unidades de cirugía sin ingreso.

BIBLIOGRAFÍA

- Golembiewski J, Dasta J. Evolving Role of Local Anesthetics in Managing Postsurgical Analgesia. *Clin Ther* 2015;37(6):1354-71. DOI: 10.1016/j.clinthera.2015.03.017.
- Cao X, Elvir-Lazo OL, White PF, Yumol R, Tang J. An update on pain management for elderly patients undergoing ambulatory surgery. *Curr Opin Anaesthesiol* 2016;29(6):674-82.
- Mulroy MF. Systemic Toxicity and Cardiotoxicity from local anaesthetics: incidence and preventive measures. *Regional Anesthesia and Pain Medicine* 2002;27(6):556-61.
- El-Boghdady K, Chin KJ. Local anesthetic systemic toxicity: Continuing Professional Development. *Can J Anaesth* 2016;63(3):330-49. DOI: 10.1007/s12630-015-0564-z.
- 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(1):144-6. DOI: 10.1016/j.jhssa.2009.10.018.
- 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(1):217-8.
- Marwick PC, Levin AI, Coetzee AR. Recurrence of cardiotoxicity after lipid rescue from bupivacaine-induced cardiac arrest. *Anesth Analg* 2009;108(4):1344-6. DOI: 10.1213/ane.0b013e3181979e17.
- 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(8):800-1.
- Chazalon P, Tourtier JP, Villevielle T, Giraud D, Saïssy JM, Mion G, et al. Ropivacaine-induced cardiac arrest after peripheral nerve block: successful resuscitation. *Anesthesiology* 2003;99(6):1449-51.
- 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(5):1578-80. DOI: 10.1213/01.ane.0000281434.80883.88.
- Aya AG, de la Coussaye JE, Robert E, Ripart J, Cuvillon P, Mazoit JX, et al. Comparison of the effects of racemic bupivacaine, levobupivacaine, and ropivacaine on ventricular conduction, refractoriness, and wavelength: an epicardial mapping study. *Anesthesiology* 2002;96(3):641-50.
- Butterworth. Models and mechanisms of local anesthetic cardiac toxicity. *Reg Anesth Pain Med* 2010;35(2):167-76.
- Boschert K, Flecknell PA, Fosse RT, Framstad T, Ganter M, Sjøstrand U, et al. Ketamine and its use in the pig. Recommendations of the Consensus meeting on Ketamine Anaesthesia in Pigs, Bergen 1994. Ketamine Consensus Working Group. *Lab Anim* 1996;30(3):209-19.
- Holmstrom A, Akeson J. Cerebral blood flow at 0.5 and 1.0 minimal alveolar concentrations of desflurane or sevoflurane compared with isoflurane in normoventilated pigs *J Neurosurg Anesthesiol* 2003;15(2):90-7.
- Surawicz B, Childers R, Deal BJ, Gettes LS. AHA/ACCF/HRS Recommendations for the Standardization and Interpretation of the Electrocardiogram. *Circulation* 2009;119:235-40. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.191095.
- Hotvedt R, Refsum H, Helgesen KG. Cardiac electrophysiologic and hemodynamic effects related to plasma levels of bupivacaine in the dog. *Anesth Analg* 1985;64(4):388-94.
- Lefrant, JY, Muller L, de La Coussaye JE, Lalourcey L, Ripart, J, Peray PA, et al. Hemodynamic and cardiac electrophysiologic effects of lidocaine-bupivacaine mixture in anesthetized and ventilated piglets. *Anesthesiology* 2003;98(1):96-103.
- Knudsen K, Beckman Suurkula M, Blomberg S, Sjøvall J, Edvardsson N. Central nervous and cardiovascular effects of i.v. infusions of ropivacaine, bupivacaine and placebo in volunteers. *Br J Anaesth* 1997;78(5):507-14.
- Ogasawara K, Tanaka M, Nishikawa T. Choice of electrocardiography lead does not affect the usefulness of the T-wave criterion for detecting intravascular injection of an epinephrine test dose in anesthetized children. *Anesth Analg* 2003;97(2):372-6.
- Mauch J, Kutter AP, Madjdpour C, Spielmann N, Balmer C, Frotzler A, et al. Electrocardiographic changes during continuous intravenous application of bupivacaine in neonatal pigs. *Br J Anaesth* 2010;105(4):437-41. DOI: 10.1093/bja/aeq197.