



TRABAJO FIN DE GRADO:
INFUSION LIPIDICA EN EL TRATAMIENTO DE
INTOXICACIONES EN HUMANOS

David Vicente Lora

Grado de Nutrición Humana Y Dietética

Universidad de Medicina. Valladolid

Director:

Antonio Dueñas Laita

Área de Toxicología

Departamento de Medicina, Dermatología y Toxicología

Universidad de Valladolid. Valladolid

VALLADOLID 2013



ÍNDICE

	<u>Pág.</u>
RESUMEN.....	5
INTRODUCCION.....	7
METODOLOGIA.....	9
RESULTADOS.....	16
- Indicaciones	
- Contradicciones y Efectos Secundarios	
- Interacciones	
- Dosificación	
- Disponibilidad y Coste	
DISCUSIÓN.....	25
CONCLUSIONES.....	28
BIBLIOGRAFÍA.....	30

RESUMEN

Los objetivos de esta revisión sistemática es hacer un resumen y revisar todos los estudios que se han proporcionado hasta ahora sobre la infusión lipídica como tratamiento de intoxicación.

Aunque el nivel de evidencia científica y de estudio es muy reciente, este tipo de emulsiones lipídicas tienen un papel muy importante en el tratamiento de intoxicaciones.

También uno de los objetivos que se hace sobre esta revisión sistemática es la de estudiar y examinar los aspectos farmacológicos y cinéticas de la emulsión lipídica para el uso intravenoso.

Aparte del uso que tiene en la reanimación de la cardiotoxicidad de los anestésicos orales, también tiene un uso muy importante en los últimos años en los efectos tóxicos sobre el aparato cardiovascular y efectos patológicos en el aparato respiratorio o efectos tóxicos de algunos fármacos como la amitriptilina, olanzapina o cloroquina.

Palabras Clave: infusión lipídica. Intoxicaciones. Emulsión lipídica. Anestésicos Locales. Toxicidad Cardiovascular.

INTRODUCCIÓN

Las soluciones o infusiones lipidicas se utilizan en medicina desde hace 40 años, principalmente en nutrición parenteral por vía intravenosa, y desde hace 20 años como solubilizante de fármacos muy liposolubles como el propofol, paclitaxel ¹. Pero también ha tenido y tiene una gran utilidad las infusiones lipidicas para el uso de intoxicaciones cardiovasculares, respiratorias de diversos medicamentos, como por ejemplo anestésicos locales ^{2,3}, antiarritmicos², herbicidas e insecticidas ².

Su indicación es por ejemplo en la parada cardiaca, shock respiratorio, arritmias o envenenamiento de algunos fármacos como por ejemplo los betabloqueantes, antipsicoticos, antidepresivos cíclicos y otros tóxicos muy solubles en lípidos. También se incluye en este apartado los herbicidas e insecticidas.

METODOLOGÍA

Desde el mes de Septiembre del año 2010, se ha realizado una búsqueda bibliográfica en la base de los datos de la PubMed y en el apartado de búsqueda avanzada del navegador de Google. Se utilizaron como palabras clave "*intravenous lipid emulsion*" (ILE) combinada con "*intoxication*" (I), "*acute poisoning*" (AP) y "*poison*" (P). No se impuso ningún límite de fecha de los artículos encontrados y tampoco del tipo de artículo realizado.

A través de la PubMed se identificaron 109 documentos utilizando la combinación de ILE+I. Entre estos 109 artículos también se localizaron mediante la búsqueda de la combinación ILE+AP y la combinación ILE+P. Por otro lado en base a la búsqueda avanzada con el navegador Google se encontraron 5 artículos usando las palabras clave de "*revisión sistemática*", "*Alimento*", "*leer varios*" y "*infusión lipídica en el tratamientos de intoxicaciones*", pero de los cuales dos de estos artículos encontrados habían sido localizados también a partir del PubMed.

En total se dispuso de 114 artículos diferentes, de los que se eliminaron uno por tratarse de un documentos sobre la opinión de los pacientes frente a las emulsiones lipídicas, 5 artículos porque eran estudios o ensayos en animales y no en humanos, 4 artículos porque eran de idioma alemán, japonés, chino y francés, 25 artículos por haberse publicado con anterioridad al año 2000, que es la fecha a partir el cual se empezaron a publicar los primeros artículos sobre el uso de la ELI en el campo de la toxicología, dos artículos porque eran un resumen sobre otro artículo publicado. En total se revisaron y se eligieron finalmente 77 artículos, cuya lectura motivó a la búsqueda de otros artículos citados en las respectivas bibliografías y que se consideran relevantes.

A continuación hago unas tablas con un resumen de publicaciones de pacientes intoxicados y tratados con emulsión lipídica intravenosa (ELI).

Tabla 1. Resumen de publicaciones de pacientes intoxicados y tratados con emulsión lipídica intravenosa (ELI).

Autor (año)	Nº. pacientes (edad)	Contexto de intoxicación	Agente causal	Manifestaciones para el uso del antídoto	Dosis en bolus de la ELI	Dosis en perfusión continua de la Eli al 20 %	Otros tratamientos	Evolución	Impresión clínica del uso de la ELI
Spence et al (2007)	1(18)	Analgesia epidural	Bupivacaina	Hipertensión arterial Taquicardia, agitación, coma	ELI 20 %, 100 ml	400 ml (no precisable)	Oxigenoterapia, diazepam	Supervivencia	Eficaz
Sirianni et al (2008)	1(17)	Tentativa al suicidio	Bupropion, lamotrigina	Coma, prolongación QRS, convulsiones, shock, fibrilación ventricular, amiodarona, magnesio, bicarbonato, cloruro cálcico	ELI 20 %, 100 ml	No	Oxigenoterapia, naloxona, fluidos, ventilación mecánica, epinefrina, desfibrilación	Supervivencia con secuelas neurológicas centrales	Eficaz
Litz et al (2008)	1 (91)	Bloqueo plexo braquial	Mepivacaina, prilocaina	Vértigo, náuseas, agitación, coma, arritmias supraventricular ventricular	ELI 20 %, 100 ml	200 ml (3 h)	Oxigenoterapia, dolastrone	supervivencia	Eficaz
Dunn et al (2008)	1 (50)	Tentativa de suicidio	Diltiazem	Patología respiratoria y hipertensión	ELI 20 %, 100 ml	400 ml (1h)	Bicarbonato sódico	Supervivencia	Eficaz

Autor (año)	Nº. pacientes (edad)	Contexto de intoxicación	Agente causal	Manifestaciones para el uso del antídoto	Dosis en bolus de la ELI	Dosis en perfusión continua de la Eli al 20 %	Otros tratamientos	Evolución	Impresión clínica del uso de la ELI
Finn et al (2009)	1 (61)	Tentativa al suicidio	Quetiapina sertralina	Coma, hipertensión arterial	ELI 20 %, 100 ml	400 ml (1 h)	Oxigenoterapia, fluidoterapia, flumazenilo	Supervivencia	Eficaz
Young et al (2009)	1 (32)	Tentativa al suicidio	Verapamilo	Cima, shock refractario, bradicardia	ELI 20 %, 100 ml	800 ml (24 h)	Intubación traqueal, ventilación mecánica, noradrenalina, glucagón	Supervivencia	Eficaz
Charbonne et al (2009)	1 (19)	Bloqueo plexo axilar	Mepivacaina	Disartria, mioclonas, confusión mental	ELI 20 %, 100 ml	No	Oxigenoterapia, midazolam	Supervivencia	Eficaz
Calenda et al (2009)	1 (72)	Bloqueo plexo axilar	Ropivacaina mepivacaina	Convulsiones, taquicardia	ELI 20 %, 250 ml	No	Intubación traqueal, ventilación mecánica	Supervivencia	Ineficaz
Watt et al (2009)	1 interminada	Tentativa de suicidio	Quetiapina	Coma	ELI 20 %, 100 ml	400 ml (1 h)	Intubación traqueal	Supervivencia	Ineficaz
	1 interminada	Tentativa de suicidio	Quetiapina	Coma, taquicardia, hipertensión arterial,	ELI 20 %, 100 ml	400 ml (1 h)	Oxigenoterapia, intubación traqueal, ventilación mecánica	Supervivencia	Ineficaz
Carlos Sforsini et al (2009)	Indeterminado	Tentativa suicidio, sobredosis	bupivacaína	Convulsiones, taquicardia, colapso cardiovascular	20%, 1,5 ml/kg	0,25 ml/kg cada 5 minutos	Oxigenoterapia, RCP	Supervivencia	Eficaz

Autor (año)	Nº. pacientes (edad)	Contexto de intoxicación	Agente causal	Manifestaciones para el uso del antídoto	Dosis en bolus de la ELI	Dosis en perfusión continua de la Eli al 20 %	Otros tratamientos	Evolución	Impresión clínica del uso de la ELI
Espinet et al (2010)	1 (36)	Bloqueo plexo nervioso	Lidocaína, bupivacaina	Cefalea, vértigo, diplopía, taquicardia, hipertensión arterial, prolongación QTC	ELI 20 %, 100 ml + 100 ml	100 ml (1h)	fluidos	Supervivencia	Eficaz
Hillayd et al (2010)	1 (55)	Intento de suicidio	Venlafaxina Zopiclona	Coma, hipertensión arterial	ELI 20 %, 100 ml	400 ml (40 min)	oxigenoterapia	Supervivencia	Eficaz
Stellpflug et al (2010)	1 (48)	Intento de suicidio	Nebivolol	Asistolia	ELI 20 %, 100 ml	1000 ml (1 h)	Intubación orotraqueal, fluidos, calcio, atropina, epinefrina, insulina-glucosa	Supervivencia	Eficaz
West et al (2010)	1 (71)	Intento de suicidio	Amlodipino	Shock refractario	No	2000 ml (4,5 h)	Norepinefrina, dopamina, fenilfrina, insulina-glucosa	Supervivencia	Ineficaz
Han et al (2010)	1 (52)	Intento de suicidio	Glifosato	Shock refractario	ELI 20 %, 100 ml	400 ml (4 h)	Intubación orotraqueal, fluidos, dopamina, dobutamina	Supervivencia	Eficaz
Engels et al (2010)	1 (27)	Intento de suicidio	Amitriptilina	Shock refractario, taquicardia ventricular recidivante	ELI 20 %, 100 ml	400 ml (30 min)	Intubación orotraqueal, ventilación mecánica, bicarbonato sódico, epinefrina, noraepinefrina	Supervivencia	Eficaz
Dean et al (2010)	1 (27)	Intento de suicidio	Propranolol	Bradycardia y shock refractario	ELI 20 %, 100 ml	400 ml (20 min)	Fluidos, atropina, glucagón, insulina-glucosa, marcapasos	Supervivencia	Eficaz

Autor (año)	Nº. pacientes (edad)	Contexto de intoxicación	Agente causal	Manifestaciones para el uso del antídoto	Dosis en bolus de la ELI	Dosis en perfusión continua de la Eli al 20 %	Otros tratamientos	Evolución	Impresión clínica del uso de la ELI
Dagtekin et (2010)	1 (44)	Intento de suicidio	Diazepam, lamotrigina, venlafaxina	Síndrome serotoninérgico	ELI 20 %, 2,5 ml/kg	No	Hemodiálisis	Supervivencia	Eficaz
Montiel et al (2010)	1 (18)	Intento de suicidio	Diltiazem	Shock refractario	ELI 20 %, 1,5 ml /kg	0,25 ml/kg (1 h)	Fluidos, insulina, calcio, norepinefrina	Supervivencia	Eficaz
Ana María Espinoza et al (2010)	Indeterminado	Intoxicación por anestésicos orales	Bupivacaína Levobupivacaína Lidocaína	hipertensión pulmonar, tromboflebitis, aumento de la presión intracraneana insuficiencia cardíaca	ELI 20 %, 100 ml	0,25 ml/ kg cada 3 0 5 minutos	Intubación traqueal	Supervivencia	Eficaz
Skai t. et al (2010)	1 (40)	Intento de suicidio	Ropivacaína	contracciones musculares en las extremidades	ELI 20 %, 350 ml	400 ml (20 minutos)	Bicarbonato sódico	Supervivencia	Eficaz
Dagtekin O et al (2011)	1 (44)	Intento de suicidio	Venlafaxina, Lamotrigina y el Diazepam.	coma y convulsiones	ELI 20 %, 150 ml	No	-	Supervivencia	Eficaz

Autor (año)	Nº. pacientes (edad)	Contexto de intoxicación	Agente causal	Manifestaciones para el uso del antídoto	Dosis en bolus de la ELI	Dosis en perfusión continua de la Eli al 20 %	Otros tratamientos	Evolución	Impresión clínica del uso de la ELI
Gagebeard et al (2011)	Indeterminado	Intoxicación	Anestésicos orales	Shock cardiaco	ELI 20 %, 100 ml	No	Ventilación mecánica	Supervivencia	Eficaz
Cueva G et al (2011)	42 casos	Intento de suicidio	Bupicavaina, antidepresivos tricíclicos, beta bloqueantes,	Colapso cardiovascular, depresión sistema nervioso central	ELI 20 %, 100 ml	400 ml (1 h)	Intubación orotraqueal, fluidos	Supervivencia	Eficaz
Boegevig S et al (2011)	1 (36)	Sobredosis	Dosulepina	Coma, convulsiones	ELI 20 %, 100 ml	400 ml en 20 min	Ventilación asistida, bicarbonato	Supervivencia	Eficaz
Francés D, et al (2011)	1 (47)	Sobredosis	Verapamilo	Coma, bradicardia, hipertensión arterial	ELI 20 %, 100 ml	100 ml (2 h)	Hiperinsulinemia, ventilación mecánica, intubación orotraqueal	Supervivencia	Eficaz
J Smith et al (2011)	10	Intento de suicidio	betabloqueantes	Shock refractario, convulsiones	ELI 20 %, 250 ml	400 ml (4 h)	Ventilación asistida, epinefrina	Supervivencia	Eficaz
Hendron D, et al (2011)	1 (20 meses)	Accidente intoxicación	Antidepresivos tricíclicos	Arritmia ventricular y otros problemas cardiovasculares	ELI 20 %, 100 ml	100 ml (1 h)	Terapia estándar y bicarbonato	Supervivencia	Eficaz
Jakkala Saibaba-R et al (2011)	1 (28)	Sobredosis	Cocaína	Convulsiones, coma, arritmias, hipotensión arterial	ELI 20 %, 100 ml	400 ml (2h)	Intubación traqueal y reanimación	Supervivencia	Eficaz

Autor (año)	Nº. pacientes (edad)	Contexto de intoxicación	Agente causal	Manifestaciones para el uso del antídoto	Dosis en bolus de la ELI	Dosis en perfusión continua de la Eli al 20 %	Otros tratamientos	Evolución	Impresión clínica del uso de la ELI
Mizutani K et al (2011)	1 (24)	Bloqueo plexo braquial	Ropivacaina	Contracciones musculares, convulsiones	ELI 20 %, 100 ml	No	Propofol	Supervivencia	Eficaz
Moussot PE, et al (2011)	1 (27)	Intoxicación	Flecainida	Shock refractario y colapso	ELI 20 %, 100 ml	No	Bicarbonato sódico	Supervivencia	Eficaz
Wolfe JW, et al (2011)	10	Sobredosis	Beta-bloqueante	Shock y convulsiones	ELI 20 %, 100 ml	No	Bicarbonato sódico	Supervivencia	Eficaz
Hendron D, et al (2011)	1 (10 meses)	Sobredosis	Antidepresivos anticíclicos	Colapso y shock refractario	ELI 20 %, 100 ml	No	Bicarbonato sódico y cardioversión de corriente continua	Supervivencia	Eficaz
Jakkala Saibaba-R et al (2011)	1 (28)	Sobredosis	Cocaína	Arritmias y hipotensión profunda	ELI 20 %, 100 ml	400 ml (1h)	Reanimación inicial y intubación traqueal	Supervivencia	Eficaz
Harvey M et al (2012)	1 (51)	Sobredosis	Antidepresivos anticíclicos	Alteraciones cardiovasculares y neurológicos	ELI 20 %, 100 ml	400 ml (30 min)	Ventilación mecánica	Supervivencia	Eficaz
Castañares D-Zapatero et al (2012)	1 (50)	Sobredosis	lamotrigina	colapso cardiovascular refractaria inducida	ELI 20 %, 100 ml	No	bicarbonato de sodio	Supervivencia	Eficaz

Autor (año)	Nº. pacientes (edad)	Contexto de intoxicación	Agente causal	Manifestaciones para el uso del antídoto	Dosis en bolus de la ELI	Dosis en perfusión continua de la Eli al 20 %	Otros tratamientos	Evolución	Impresión clínica del uso de la ELI
Kiberd MB et al (2012)	1 (25)	Sobredosis	Amitriptilina	Alteraciones cardiovasculares y neurológicos	ELI 20 %, 150 ml	16 ml/h y un segundo bolo de 40 ml, durante 39 horas.	Compresiones torácicas, cardioversión, lidocaína, epinefrina, noraepinefrina, sulfato magnesio, bicarbonato de sodio. carbón activado, la irrigación intestinal total	Supervivencia	Eficaz
Levine M et al (2012)	1 (13)	Sobredosis	Amitriptilina	Toxicidad y paro cardiaco	ELI 20 %, 100 ml	No	Bicarbonato sódico	Supervivencia	Eficaz
Taftachi F et al (2012)	30	Sobredosis	Anestésico oral	Convulsiones, taquicardia, shock refractario	ELI 20 % 100 ml	10 cc / kg de infusión Intralipid 10%	Intubación y ventilación mecánica	Supervivencia	Eficaz

La mayoría de datos cinéticos conocidos hacen referencia a su uso en la nutrición parenteral.

Las emulsiones de lípidos para uso clínico por vía parenteral empezaron a investigarse en Japón en los años 20. En los años 40 y 50, se ha estado usando como base los aceites de semilla de algodón, de girasol, cártamo y soja.

En 1961 se introdujeron la primera emulsión grasa para uso intravenoso que resultó estable y bien tolerada y que fue comercializada en 1962 en Suecia. Esta emulsión se obtuvo a partir del aceite de soja, añadiéndosele fosfolípidos de la yema de huevo y glicerol.

En Japón y en Alemania se han utilizado emulsiones con aceite de soja.

Hay distintos tipos de emulsiones lipídicas:

- Emulsiones de tipo LCT
- Emulsiones de tipo MCT
- Emulsiones de tipo MCT/LCT

1º-) Emulsiones de tipo LCT: (también llamados lípidos de primera generación), fueron las primeras emulsiones utilizadas de forma habitual tomando como base los aceites de soja o cártamo.

Su composición es de un 1,2% de fosfolípidos y un 25% de glicerol, correspondiendo el resto a ácidos grasos de cadena larga, en los que predominan los ácidos grasos de 16 y 18 átomos de carbono, en especial el ácido oleico (C18:1T9), el ácido linoléico (C18:2T6) y ya en menor proporción el ácido palmítico (C16:0), el ácido esteárico (C18:0) y el ácido linolénico (C18:3T3).

Las emulsiones de este tipo, tras su infusión por vía intravenosa forman partículas en el plasma de un tamaño similar a los quilomicrones naturales (0,4-0,5 μ m de diámetro) y se siguen de un metabolismo similar al de los lípidos endógenos.

La oxidación o el metabolismo de este tipo de emulsiones es limitado y juega un papel muy importante la proteína carnitina.

Este tipo de oxidación se llama β oxidación. Al igual este tipo de emulsiones necesita el uso de las proteínas para circular por el plasma.

Los ácidos de cadena larga sirven como sustrato energético y son esenciales para el organismo al ser el sustrato fundamental para la síntesis de numerosas sustancias, como son las prostaglandinas.

Las emulsiones lipídicas formuladas a base de LCT utilizadas en nutrición parenteral en pacientes estresados deben perseguir dos objetivos fundamentales:

- Suministrar ácidos grasos esenciales en cantidad suficiente para prevenir el citado síndrome. Esto se consigue con un aporte de 1-1,5/Kg/día.
- En los pacientes con estrés la oxidación directa de los LCFA contenidos en estas emulsiones es limitada.

Dado que la oxidación de la glucosa en el paciente estresado también está limitada, la nutrición parenteral con este tipo de sustratos energéticos no logra cubrir las demandas calóricas a pesar de un soporte nutricional parenteral precoz e intenso, con lo que no se logra evitar las importantes pérdidas de proteínas viscerales. Por tal motivo, la nutrición del paciente con estrés grave sigue siendo problemática y no resuelta. Por ello se han buscado fuentes energéticas alternativas como otro tipo de carbohidratos como por ejemplo la fructosa o los polialcoholes.

2º-) Emulsiones de tipo MCT: (también llamados lípidos de segunda generación), son lípidos con triglicéridos con ácidos grasos de cadena media (de 6 a 14 átomos de carbono).

Las emulsiones de lípidos MCT se han experimentado por vía intravenosa ampliamente en animales y en los últimos años se han empezado a utilizar en clínica humana. Este tipo de lípidos se introdujeron en 1950 para

nutrición enteral pero su uso clínico no tuvo predicamento hasta los años 70 en especial para el tratamiento de los síndromes de malabsorción.

Los lípidos base de estas emulsiones se obtienen a partir del aceite de coco y son administrados por vía enteral son hidrolizados y absorbidos por el intestino, sin en el uso de la bilis del hígado y la vesícula ni del jugo pancreático. Pasan a la circulación portal en forma libre (sin formar micelas ni quilomicrones) y son oxidados o utilizados para síntesis en los tejidos sin necesidad de la acción de la lipoproteína lipasa ni de la carnitina.

Este tipo de lípidos circulan libres por el plasma sin ligarse a las proteínas, formando pequeñas partículas y su metabolismo es mucho más rápido que los lípidos LCT. La oxidación de los ácidos grasos se da preferentemente a nivel mitocondrial, aunque en pequeña cantidad pueden hacerlo también en el citoplasma

Este tipo de lípidos Cuando se administran por vía intravenosa todos los tejidos del organismo están expuestos y pueden oxidarlos, mientras que cuando se administran por vía enteral su oxidación ocurre predominantemente en el hígado.

El valor calórico de los MCT es de 8,3 Kcal/gr algo diferente de las 9,2 Kcal/gr de los LCT.

Además de su rápida circulación del plasma y de su rápida oxidación los MCFA tampoco se acumulan en los tejidos ni producen modificaciones en los niveles de triglicéridos plasmáticos y en el de ácidos grasos libres, pero sí producen aumento de los niveles de glicerol y de cuerpos cetónicos, sustratos que pueden servir de fuente energética para muchos tejidos, como por ejemplo el cerebro, corazón y músculo estriado, no afectando, por el contrario los niveles de colesterol.

Aunque las emulsiones MCT tienen inconvenientes y contradicciones que citare en el apartado de resultados. Por ello, se ha postulado la realización de mezclas físicas de MCT + LCT podría ser una alternativa, ya que podría

cumplir los objetivos energéticos deseados y evitaría los inconvenientes que padecen.

3º-) Las emulsiones de tipo MCT/LCT: (también llamados lípidos de tercera generación), Son emulsiones formadas por la mezcla de lípidos de tipo LCT Y MCT. Los ratios MCT/LCT más investigados han sido: 25% MCT + 75% LCT; 50% MCT + 50% LCT y 25% MCT + 75% LCT, siendo la segunda la más ampliamente utilizada.

El objetivo de estas emulsiones es servir como fuente energética de rápida utilización (usándose para ello los MCFA) y aportar LCFA en cantidad suficiente para evitar la aparición del síndrome de carencia de ácidos grasos esenciales.

También se persigue corregir los fallos y contradicciones de las emulsiones de tipo MCT.

La administración de ELI en pacientes con afectación pulmonar podría ocasionar una alteración de la hemodinámica pulmonar si se suministra a velocidad elevada. Enlenteciendo su suministro podría corregirse.

El mecanismo de acción de la ELI en toxicología no está bien establecido. Por un lado se cree que tiene un efecto sobre el metabolismo celular, en particular de los miocardiocitos, y concretamente sobre las ATPasas, que son un conjunto de enzimas capaces de producir la desforalización. Es una reacción exergónica que libera energía. Este mecanismo ha sido propuesto para explicar el efecto beneficioso que tiene la ELI en la depresión miocárdica por isquemia.

Por otro lado, al parecer los ácidos grasos podrían activar algunos canales iónicos o desbloquear algunos receptores adrenérgicos, lo que explicaría el efecto terapéutico observado en intoxicaciones en antidepresivos o betabloqueantes.

La hipótesis más activa es la teoría “efecto esponja”, es decir, por la liposolubilidad de la ELI ubicada en el torrente sanguíneo. La función del ELI sería modificar el volumen de distribución del tóxico, haciendo reducir

el toxico en el órgano diana y aumentarla así en el plasma. Esto haría mejorar mejor la recuperación del paciente.

También ha habido resultados decepcionantes como el uso del ELI en fármacos hidrosolubles como el metoprolol. En cambio los resultados favorables y son totalmente refutables es en el caso de los estudios experimentales en la toxicidad cardiaca por los anestésicos orales como la bupivacaína⁵.

Las emulsiones lipidicas para uso intravenoso comercializadas en España se representa en la tabla 2.

Tabla 2. Emulsiones lipídicas para el uso intravenoso comercializadas en España.

Producto	Composición (100 ml)	Presentación
CLINOLEIC (Baxter)	Aceite de oliva, 16 g Aceite de soja, 4 g	20% bolsa 100 mL, 250 mL, 350 mL y 500 mL
INTRALIPID (Fresenius Kabi)	Aceite de soja, 20 g	20% bolsa 100 mL, 250 mL y 500 mL
LIPOFUNDINA (B. Braun Medical)	Triglicéridos de cadena media, 10 g Aceite de soja, 10 g	20% envase 100 mL, 250 mL y 500 mL
LIPOPLUS (B. Braun Medical)	Triglicéridos de cadena media, 10 g Aceite de soja, 8 g Triglicéridos con ácidos grasos Omega-3, 2 g	20% envase 100 mL, 250 mL y 500 mL
SMOFLIPID (Fresenius Kabi)	Aceite de oliva, 5 g Triglicéridos de cadena media, 6 g Aceite de pescado rico en Omega-3, 3 g Aceite de soja, 6 g	20% envase 100 mL, 250 mL y 500 mL
SOYACAL (Grifols)	Aceite de soja, 20 g	20% envase 100 mL, 250 mL y 500 mL
STRUCTOLPID (Fresenius Kabi)	Mezcla de triglicéridos de cadena larga (65%) y media (36%), 20 g	20% envase 250 mL y 500 mL

RESULTADOS

De los textos encontrados sobre este tema, hay todo tipo de usos de las emulsiones lipídicas en la medicina y sobre todo en la toxicología.

- Este tipo de emulsiones, es muy usado para intoxicaciones de todo tipo, de sobredosis de drogas como la cocaína o sustancias como la amitriptilina o el diltiazem. Se ha encontrado alrededor de 30 artículos con en distintos pacientes intoxicados y a los que se ha administrado la emulsiones intravenosas lipídicas. En el caso del diltiazem como efecto secundario ante un paciente con un shock cardiogenico, hay estudios que se han usado emulsiones lipídicas a nivel intravenosa. También se usa el ELI como tratamiento toxicológica en anestesia local sistémica y hay múltiples estudios que lo evidencian. También se usa las emulsiones lipídicas en el tratamiento de antidepresivos tricíclicos como la amitriptilina, también se ha visto casos beneficiosos del ELI en niños en este tipo de intoxicaciones. Otros ejemplos son la Bupivacaina, olanzapina, propranolol, antagonistas de receptores beta, lamotrigina, flecainída entre otros que en el caso de envenenamiento o intoxicación por este tipo de medicamentos o drogas, usando las emulsiones lipídicas son beneficiosas para mejorar la salud de un paciente enfermo por estas sustancias.
- Aparte de los estudios en humanos, también se ha usado la ELI en toxicología experimental pero en este caso en animales. Se han encontrado alrededor de diez artículos de este tipo siguiendo la búsqueda descrita previamente. Algunos ejemplos son la epinefrina con la ELI en ratas tranquiliza los síntomas ante un paciente con un paro cardiaco. Estudios en cerdos con intoxicación por verapamilo o la disminución de la mortalidad del paro cardiaco inducido por la bupivacaina en perros.
- Las indicaciones que se da la ELI, depende de la situación, pero respecto al estado clínico del paciente, se suele usar en el caso de alguna patología toxica en el aparato cardiovascular, en parada cardiaca refractaria o de un shock. Respecto al tipo de toxico. Se usa

el ELI en general en anestésicos locales a nivel intravenoso, pero también se han visto en el uso de intoxicaciones como los receptores beta, los betabloqueantes, los antidepresivos tricíclicos entre otros. También se han usado en intoxicación por insecticidas y herbicidas. La ELI también se ha usado aparte para el tratamiento de trastornos cardiovasculares, en cambios neurológicos como el coma, convulsiones, confusión mental etc pero ha habido estudios no favorables como en el caso de la quetiapina. También se ha hablado controversias y sin explicación alguna el uso de la ELI en fármacos como la naloxona o en el comportamiento de la glucosa en sangre.

A continuación se muestra una tabla 3, sobre las indicaciones para la emulsión lipídica intravenosa en toxicología clínica.

Tabla 3. Indicaciones para la emulsión lipídica intravenosa en toxicología clínica.

Indicaciones para la emulsión lipídica intravenosa en toxicología clínica		
Tipo de Tóxico	Ejemplo	Patología
Anestésicos orales	Bupivacaina	Parada cardiaca refractoria y shock refractario.
Antagonistas del calcio	Verapamilo	Parada cardiaca refractoria y shock refractario.
Betabloqueantes	Popranolol, atenolol	Patología cardiovascular
Antiarrítmicos	Amiodorona	Patología cardiovascular
Antipresivos	Amitriptilina	Intoxicación
Antipsicóticos	Clorpromacina	Parada cardiaca refractoria, shock refractario y intoxicación
Herbicidas	Glifosato	Intoxicación
Otros psicofármacos	Zopiclona	Intoxicación

- La ELI es considerada en general como una emulsión muy segura y tolerada por los pacientes sobre todo en nutrición parenteral. Es mejor y más segura si se usa triglicéridos de cadena medida (MCT) que los triglicéridos de cadena larga (LCT). Pero también ha habido estudios publicados que han tenido contradicciones y efectos secundarios ante este tipo de emulsiones. Hubo pocos que evidenciaban esto, pero el más claro fue un estudio hecho en Helsinki (Finlandia) en el año 2011 en una intoxicación por amitriptilina y fue tratado por emulsiones lipídicas en cerdos y no hubo mejora alguna de recuperación por parte de los cerdos. También se han descrito algunos casos de elevaciones de enzimas

pancreáticos que se caracteriza por fiebre, ictericia y hemorragias. Si se usan dosis de ELI muy elevadas y son administradas en un periodo de tiempo corto va retrasar durante unas horas la visión de las pruebas en el hemograma o en el ionograma que da lugar a una hiponatremia, una baja concentración de hemoglobina, o una hipoxemia.

- En USA se han desarrollado emulsiones lipídicas a partir del aceite de cártamo, algunas como fuente exclusiva de ácidos grasos que se han retirado por su toxicidad.
- Se han descrito, no obstante, efectos secundarios y complicaciones derivadas del uso de emulsiones lipídicas por vía intravenosa que recoge la tabla 4 que se muestra a continuación:

Tabla 4. Complicaciones de las emulsiones lipídicas.

Complicaciones de las emulsiones lipídicas.
<ul style="list-style-type: none">-Alteraciones hemostasia- Bloqueo sistema retículo-endotelial- Alteraciones de la fagocitosis- Alteraciones de función plaquetaria- Alteraciones metabolismo prostaglandinas- Alteraciones difusión de gases pulmonares

- Aunque la larga experiencia clínica ya acumulada ha demostrado su excelente tolerancia clínica y la baja incidencia de efectos nocivos y complicaciones cuando se utilizan a dosis correctas.
- Las emulsiones lipídicas solo hasta hoy están contraindicadas para los pacientes con alergia de huevo y a la soja. También las contraindicaciones formales a su uso han quedado reducidas a sólo los casos con hepatopatías severas, graves hiperbilirrubinemias y al distrés respiratorio del adulto grave.
- El aporte lipídico con emulsiones compuestas exclusivamente por MCT podría resultar peligroso, por cuanto los MCT en dosis elevadas pueden tener efectos sedativos sobre el sistema nervioso(183), la excesiva producción de cuerpos cetónicos podría inducir cetoacidosis y la falta de aporte de ácidos grasos esenciales desarrollaría el síndrome de carencia de los citados ácidos.
- La ELI también tiene interacciones con otros medicamentos o fármacos. Por ejemplo, no es recomendable usar la ELI con adrenalina porque disminuye la acción del ELI. Tampoco es recomendable usar las emulsiones lipídicas con el fármaco antiarrítmico llamado lidocaína porque podría reducir el efecto “esponja” buscado con la ELI porque también es un anestésico oral.

Es aconsejable acompañar a la ELI con la hormona antidiurética porque mejora mejor el pronóstico del paciente al igual la perfusión de insulina – glucosa, pero esta última en su justa medida.

- En cuanto a la dosis de administración de las emulsiones lipídicas intravenosas, no está bien establecido y puede usarse por vía periférica sin riesgo de flebitis.
 - En el caso de la parada cardíaca, la dosis más recomendable es en forma de bolus de 1,5 ml/kg de ELI al 20 % repetible cada tres minutos hasta un máximo de cinco veces.
 - En el caso de shock refractario, la más recomendable es un único bolus de 1,5 ml/kg al 20 % seguido de una perfusión continua de 7,5 ml (kg de ELI al 20 % a pasar una hora). En ningún caso sobrepasan los 1100 ml de dosis total acumulada.
 - MCT y LCT son los más adecuados para una mayor síntesis proteica en hepatocitos y mucosa yeyunal con ratios MCT/LCT entre el 40 y 60 % demuestran un mejor ahorro de nitrógeno y una mayor reducción de los niveles de aminoácidos ramificados plasmáticos con ratios MCT/LCT del 50%-50% respectivamente. Se utilizó en personas sanas una emulsión conteniendo un 75% de MCT y observó una perfecta tolerancia, con un rápido aclaramiento plasmático y con menor aumento de triglicéridos plasmáticos y mayor incremento de los cuerpos cetónicos (acetoacetato y beta-hidrobutirato) que las personas a las que se les infundió emulsión con 100% de LCT, no observando acidosis.
- En cuanto a la disponibilidad, hay siete laboratorios en España, pero en la mayoría de los hospitales se encuentra disponible la ELI como Lipofundina MCT/LCT al 20 %, en viales de 100 ml y de 250 ml.

- No necesita ninguna conservación especial aunque si hay que fotoprotegerla. Su caducidad es de dos años.
- En cuanto al coste, en Noviembre de 2010, un vial de 100 ml de ELI de un 20 % costaba 4,26 euros, y el de 250 ml al 20 % de ELI es de 10,30 euros. Esto significa que en el peor de los casos, por ejemplo una necesidad de perfundir 1500 ml de ELI en un paciente, el coste total del tratamiento de un paciente no superaría los 65 euros.

DISCUSIÓN

En la actualidad, pese a la cantidad de estudios que han salido en los últimos años sobre las emulsiones intravenosas lipídicas en la nutrición parenteral o enteral u el tratamiento de varias intoxicaciones por numerosos fármacos o tóxicos, la evidencia científica para demostrar la efectividad de la ELI en las indicaciones propuestas anteriormente es muy baja.

La razón de lo dicho anteriormente es que los estudios se basan en ensayos clínicos, observaciones clínicas y opiniones de expertos⁶. También hay estudios que se basa en la experimentación animal como por ejemplo en perros, cerdos etc.⁸.

Por lo tanto no hay ningún estudio de cohortes o de casos y controles que se haya realizado en el campo de la toxicología clínica. Aunque si hay algún estudio de metaanálisis o revisión sistemática como por ejemplo el artículo de Santiago Nogue².

A pesar de todo esto, no se puede decir que hay suficiente evidencia científica para afirmar con certeza que las emulsiones lipídicas intravenosas (ELI) aporten propiedades beneficiosas en el tratamiento de intoxicaciones por tóxicos, mejoras en la reanimación cardiovascular y en la patología cardiovascular o también puedan tener algún efecto no beneficioso tratado anteriormente en este trabajo.

Aunque su uso no está totalmente demostrado, el uso de las emulsiones lipídicas intravenosas como tratamiento en el empleo indebido o en el uso excesivo de algunos fármacos como los antidepresivos, betabloqueantes, antipsicóticos, antiarrítmicos, ha ofrecido o ha tenido grandes resultados de mejora en algunos pacientes.

A pesar de esta débil evidencia, en los últimos años ha surgido algunas asociaciones o grupos que defienden o contemplan la idea de usar las emulsiones lipídicas intravenosas (ELI) en la medicina moderna.

Uno de los ejemplos fue que en el año 2010 aparecieron las recomendaciones de la American Heart Association en la intoxicación grave por betabloqueantes y por anestésicos orales contemplan el uso de la ELI en los casos refractarios⁹.

Otras asociaciones científicas (Association of Anaesthetist of Great Britain and Ireland, Resuscitation Council in the UK) realizan también esas recomendaciones¹⁰.

CONCLUSIONES

Las conclusiones de este trabajo de revisión sistemática son:

1. Pese a que aun no se ha llegado a una evidencia científica irrefutable sobre las emulsiones lipídicas intravenosas en humanos, se puede decir que hoy en día la ELI tiene un papel indiscutible y irrefutable en la medicina.
2. Las emulsiones lipídicas intravenosas (ELI) no solo tiene un papel en la reanimación cardiovascular convencional en las intoxicaciones agudas, sino también en la cardiotoxicidad de los anestésicos locales, en la intoxicaciones por patología respiratoria, en efectos tóxicos sobre el aparato cardiovascular inducidos por sustancias liposolubles, en particular en algunos bloqueantes o antiarrítmicos y otros fármacos como los antidepresivos, cuando los pacientes no responden a otras terapias convencionales.
3. Las emulsiones lipídicas intravenosas (ELI) deberían formar parte del stock de antídotos y del servicio de anestesia, cuidados intensivos y por supuesto, en el servicio de urgencias.

BIBLIOGRAFIA

1. Mirtallo JM, Dasta JF, Kleinschmidt KC, Varon J. , State of the art review: intravenous fat emulsions: current applications, safety profile, and clinical implications. *Ann Pharmacother.* 2010; 44: 688-700.
2. Santiago Nogué, Nuria Corominas, Dolores Soy, Juan Cino, *Emulsión lipídica intravenosa, Emergencias 2011; 23: 378 – 385.*
3. Dagleish D, Katawaroo S., *Lipid emulsion to treat bupivacaine toxicity. Anaesthesia.* 2005; 60:822
4. Dennilson A, Ball M, Crowe Pl., *Total parenteral nutrition using conventional triglycerides and medium-chain triglycerides: effects on hepatic function, complement and nitrogen balance.* *JPEN,* 1988; 12: 15.
5. Thonart N, Cuvelier B, Bracamonte M, Denis P, Richelle M, Carpentier YA. *Metabolic utilization of LCT vs MCT/LCT emulsion during IV infusion in man.* *Clin Nutr,* 1984; 4(special suppl): 0.57.
6. Sailer D, Muller M. *Medium chain triglycerides in parenteral nutrition.* *JPEN,* 1984; 8: 285-289.
7. Ángel Rodríguez Pozo, *Influencia metabólica e importancia clínica de emulsiones lipídicas MCT/LCT versus LCT en pacientes sépticos y postquirúrgicos sometidos a nutrición parenteral total,* , I S B N: 84-89727-64-3, Depósito Legal: S. 54-98, Servei de Publicacions, Universitat de Lleida
8. Bania CT. Intravenous fat emulsions. En: Nelson LS, Lewin NA, Howland MA, Hoffman RS, Goldfrank LR, Flomenbaum NE. *Goldfrank's. Toxicologic emergencies.* Nueva York: Mc Graw Hill; 2010; pp. 976-983.
9. Brent J. *Poisoned patients are different-sometimes fat is a good thing.* *Crit Care Med.* 2009;37:1157-8.
10. Picard J, Harrop-Griffiths W. *Lipid emulsion to treat drug overdose: past, present and future.* *Anaesthesia.* 2009;64:119-21.

11. Julius U, Leonhardt W. *Elimination and metabolism of a fat emulsion containing medium chain triglycerides (lipofundin MCT 10%)*. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 1988; 12:, 116-20.
12. Mathru M, Dries DJ, Zecca A, Fareed J, Rooney MW, Rao TL. *Effect of fast vs slow Intralipid infusion on gas exchange, pulmonary hemodynamics, and prostaglandin metabolism*. Chest. 1991; 99:426-9.
13. Arroyo AM, Kao LW. *Calcium channel blocker toxicity*. Pediatr Emerg Care. 2009; 25:, 532-8.
14. Gueret G, Pennec JP, Arvieux CC. Hemodynamic effects of intralipid after verapamil intoxication may be due to a direct effect of fatty acids on myocardial calcium channels. Acad Emerg Med. 2007; 14:761.
15. Perez E, Bania TC, Medlej K, Chu J. *Determining the optimal dose of intravenous fat emulsion for the treatment of severe verapamil toxicity in a rodent model*. Acad Emerg Med. 2008; 15:1284-9.
16. Minton NA, Goode AG, Henry JA. *The effect of a lipid suspension on amitriptyline disposition*. Arch Toxicol. 1987; 60:467-9.
17. Weinberg G, Lin B, Zheng S, Di Gregorio G, Hiller D, Ripper R, et al. *Partitioning effect in lipid resuscitation: further evidence for the lipid sink*. Crit Care Med. 2010; 38:2268-9.
18. Niiya T, Litonius EL, Petäjä L, Neuvonen J, Rosenberg PH. *Intravenous lipid emulsion sequesters amiodarone in plasma and eliminates its hypotensive action in pigs*. Ann Emerg Med. 2010; 56:402-408.
19. Browne A, Harvey M, Cave G. *Intravenous lipid emulsion does not augment blood pressure recovery in a rabbit model of metoprolol toxicity*. J Med Toxicol. 2010; 6:373-8.
20. 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.

21. Cave G, Harvey MG, Castle CD. *The role of fat emulsion therapy in a rodent model of propranolol toxicity: a preliminary study.* J Med Toxicol. 2006;2:4-7.
22. Tebbutt S, Harvey M, Nicholson T, Cave G. Intralipid prolongs survival in a rat model of verapamil toxicity. Acad Emerg Med. 2006;13:134-9.
23. Weinberg G, Ripper R, Feinstein DL, Hoffman W. Lipid emulsion infusion rescues dogs from bupivacaine-induced cardiac toxicity. Reg Anesth Pain Med. 2003; 28:198-202.
24. Yoav G, Odelia G, Shaltiel C. A lipid emulsion reduces mortality from clomipramine overdose in rats. Vet Hum Toxicol. 2002; 44:30.
25. Leskiw U, Weinberg GL. Lipid resuscitation for local anesthetic toxicity: is it really lifesaving? Curr Opin Anaesthesiol. 2009; 22:667-71.
26. Downes M, Page C, Isbister G. Response to “use of lipid emulsion in the resuscitation of a patient with prolonged cardiovascular collapse after overdose of bupropion and lamotrigine. Ann Emerg Med. 2008; 51:794-5.
27. Picard J, Ward SC, Zumpe R, Meek T, Barlow J, Harrop-Griffiths W. Guidelines and adoption of “lipid rescue” therapy for local anaesthetic toxicity. Anaesthesia. 2009; 64:122-5.
28. 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 Anal. 2008;106:1575-7.
29. Young AC, Velez LI, Kleinschmidt KC. Intravenous fat emulsion therapy for intentional sustained-release verapamil overdose. Resuscitation. 2009;80:591-3.
30. Stellpflug SJ, Harris CR, Engebretsen KM, Cole JB, Holger JS. Intentional overdose with cardiac arrest treated with intravenous fat emulsion and high-dose insulin. Clin Toxicol. 2010;48:227-9.
31. Chu J, Medlej K, Bania T, Perez E, Mouravev R. The effect of intravenous fat emulsions in nifedipine toxicity. Acad Emerg Med. 2009;16:S226.

32. Montiel V, Gougnard T, Hantson P. Diltiazem poisoning treated with hyperinsulinemic euglycemia therapy and intravenous lipid emulsion. *Eur J Emerg Med.* 2010;18:121-3.
33. Harchelroad F, Palma A. Efficacy and safety of intravenous lipid therapy in a beta-blocker overdose. *Clin Toxicol.* 2008;46:620.
34. Dean P, Ruddy JP, Marshall S. Intravenous lipid emulsion in propranolol overdose. *Anaesthesia.* 2010;65:1148-50.
35. Sirianni AJ, Osterhoudt KC, Calello DP, Muller AA, Waterhouse MR, Goodkin MB, et al. Use of lipid emulsion in the resuscitation of a patient with prolonged cardiovascular collapse after overdose of bupropion and lamotrigine. *Ann Emerg Med.* 2008;51:412-5.
36. Engels PT, Davidow JS. Intravenous fat emulsion to reverse haemodynamic instability from intentional amitriptyline overdose. *Resuscitation.* 2010;81:1037-9.
37. Finn SD, Uncles DR, Willers J, Sable N. Early treatment of a quetiapine and sertraline overdose with intralipid. *Anaesthesia.* 2009;64:191-4.
38. Weinberg G, Di Gregorio G, Hiller D, Hewett A, Sirianni A. Reversal of haloperidol-induced cardiac arrest by using lipid emulsion. *Ann Intern Med.* 2009;150:737-8.
39. Uncles DR, Willers J, Sable N, Finn SD. Gift of the glob goes global. *Anaesthesia.* 2010;65:209-10.
40. Han SK, Jeong J, Yeom S, Ryu J, Park S. Use of a lipid emulsion in a patient with refractory hypotension caused by glyphosate-surfactant herbicide. *Clin Toxicol.* 2010;48:566-8.
41. Zhou Y, Zhan C, Li Y, Zhong Q, Pan H, Yang G. Intravenous lipid emulsions combine extracorporeal blood purification: a novel therapeutic strategy for severe organophosphate poisoning. *Med Hypotheses.* 2010;74:309-11.

42. Rothschild L, Bern S, Oswald S, Weinberg G. Intravenous lipid emulsion in clinical toxicology. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 2010;18:51.
43. Finn SD, Uncles DR, Willers J, Sable N. Early treatment of a quetiapine and sertraline overdose with Intralipid. *Anaesthesia.* 2009;64:191-4.
44. 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.
45. Spence AG. Lipid reversal of central nervous system symptoms of bupivacaine toxicity. *Anesthesiology.* 2007;107:516-7.
46. Dagtekin O, Marcus H, Müller C, Böttiger BW, Spöhr F. Lipid therapy for serotonin syndrome after intoxication with venlafaxine, lamotrigine and diazepam. *Minerva Anesthesiol.* 2011;77:93-5. 43
47. Charbonneau H, Marcou TA, Mazoit JX, Zetlaoui PJ, Benhamou D. Early use of lipid emulsion to treat incipient mepivacaine intoxication. *Reg Anesth Pain Med.* 2009;34:277-8.
48. Hillyard SG, Barrera-Groba C, Tighe R. Intralipid reverses coma associated with zopiclone and venlafaxine overdose. *Eur J Anaesthesiol.* 2010; 27:582-3.
49. Watt P, Malik D, Dyson L. Gift of the glob-is it foolproof? *Anaesthesia.* 2009; 64:1022-3.
50. Picard J, Harrop-Griffiths W. A commentary on the effect of lipid emulsions on pathology tests. *Anaesthesia.* 2009; 64:1035-6.
51. Scholten HA, Nap A, Bouwman RA, Biermann H., Intralipid as antidote for tricyclic antidepressants and SSRIs: a case report., *Anaesth Intensive Care.* 2012;40:1076-7.
52. Megarbane B, Jacobs F., Lipid emulsion in acute poisonings: still no convincing demonstration for its use in non-local anesthetic drug poisoning without life-threatening presentation., *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2012 ;16:990.

53. Wilson BJ, Cruikshank JS, Wiebe KL, Dias VC, Yarema MC., Intravenous lipid emulsion therapy for sustained release diltiazem poisoning: a case report., *J Popul Ther Clin Pharmacol*. 2012;19:e218-22. Epub 2012 Jun 3.
54. Levine M, Brooks DE, Franken A, Graham R., Delayed-onset seizure and cardiac arrest after amitriptyline overdose, treated with intravenous lipid emulsion therapy., *Pediatrics*. 2012 ;130:432-8. doi: 10.1542/peds.2011-2511. Epub 2012 Jul 2.
55. Kiberd MB, Minor SF., Lipid therapy for the treatment of a refractory amitriptyline overdose., *CJEM*. 2012; 14:193-7.
56. Weinberg G, Warren L., Lipid resuscitation: listening to our patients and learning from our models., *Anesth Analg*. 2012;114:710-2. doi: 10.1213/ANE
57. Ciechanowicz SJ, Patil VK, Intravenous lipid emulsion - rescued at LAST. ; Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland., *Br Dent J*. 2012 9;212:237-41
58. Haesendonck R, de Winter S, Verelst S, Sabbe MB, Intravenous lipid emulsion for intentional Chloroquine poisoning., *Clin Toxicol (Phila)*. 2012 ; 50:223.
59. Nguyen VH, White JL., Further support for the early administration of lipid emulsion in the treatment of ropivacaine-induced central nervous system toxicity., *J Anesth*. 2012 ;26:479-80.
60. Bruenisholz H, Kupper J, Muentener CR, Dally A, Kraemer T, Naegeli H, Schwarzwald CC, Treatment of ivermectin overdose in a miniature Shetland Pony using intravenous administration of a lipid emulsion., *J Vet Intern Med*. 2012;26:407-11.
61. Blaber MS, Khan JN, Brebner JA, McColm R., "Lipid rescue" for tricyclic antidepressant cardiotoxicity., *J Emerg Med*. 2012 Sep;43(3):465-7.
62. Jakkala-Saibaba R, Morgan PG, Morton GL., Treatment of cocaine overdose with lipid emulsion., *Anaesthesia*. 2011;66:1168-70.

63. Hendron D, Menagh G, Sandilands EA, Scullion D., Tricyclic antidepressant overdose in a toddler treated with intravenous lipid emulsion., *Pediatrics*. 2011;128:e1628-32.
64. Litonius E, Niiya T, Neuvonen PJ, Rosenberg PH., No antidotal effect of intravenous lipid emulsion in experimental amitriptyline intoxication despite significant entrapment of amitriptyline., *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2012;110:378-83.
65. French D, Smollin C, Ruan W, Wong A, Drasner K, Wu AH., Partition constant and volume of distribution as predictors of clinical efficacy of lipid rescue for toxicological emergencies., *Clin Toxicol (Phila)*. 2011;49:801-9.
66. Samuels TL, Uncles DR, Willers JW., Intravenous lipid emulsion treatment for propranolol toxicity: another piece in the lipid sink jigsaw fits., *Clin Toxicol (Phila)*. 2011;49:769.
67. Moussot PE, Marhar F, Minville V, Vallé B, Dehours E, Bounes V, Ducassé JL., Use of intravenous lipid 20% emulsion for the treatment of a voluntary intoxication of flecainide with refractory shock., *Clin Toxicol (Phila)*. 2011; 49:514.
68. Jovic-Stosic J, Gligic B, Putic V, Brajkovic G, Spasic R., Severe propranolol and ethanol overdose with wide complex tachycardia treated with intravenous lipid emulsion: a case report., *Clin Toxicol (Phila)*. 2011; 49:426-30.
69. Castanares-Zapatero D, Wittebole X, Huberlant V, Morunglav M, Hantson P., Lipid emulsion as rescue therapy in lamotrigine overdose., *J Emerg Med*. 2012;42:48-51.
70. Boegevig S, Rothe A, Tfelt-Hansen J, Hoegberg LC, Successful reversal of life threatening cardiac effect following dosulepin overdose using intravenous lipid emulsion., *Clin Toxicol (Phila)*. 2011; 49:337-9.
71. Mizutani K, Oda Y, Sato H., Successful treatment of ropivacaine-induced central nervous system toxicity by use of lipid emulsion: effect on total and unbound plasma fractions., *J Anesth*. 2011;25:442-5.

72. Franxman TJ, Al-Nabhan M, Cavallazzi RS, Speak AJ., Lipid emulsion therapy for verapamil overdose., *Ann Intern Med.* 2011;15;154:292.
73. Samuels TL, Uncles DR, Willers JW, Monteiro R, Halloran C., Logging the potential for intravenous lipid emulsion in propranolol and other lipophilic drug overdoses., *Anaesthesia.* 2011;66:221-2.
74. Jensen-Gadegaard P, Skjønnemand M, Damgaard-Jensen J, Gottschau B., Limited knowledge of lipid rescue therapy in local anaesthetic systemic toxicity., *Dan Med Bull.* 2011; 58:A4226.
75. Burch MS, McAllister RK, Meyer TA., Treatment of local-anesthetic toxicity with lipid emulsion therapy., *J Health Syst Pharm.* 2011 15;68:125-9.
76. Montiel V, Gougnard T, Hantson P., Diltiazem poisoning treated with hyperinsulinemic euglycemia therapy and intravenous lipid emulsion., *Eur J Emerg Med.* 2011;18:121-3.
77. Dagtekin O, Marcus H, Müller C, Böttiger BW, Spöhr F., Lipid therapy for serotonin syndrome after intoxication with venlafaxine, lamotrigine and diazepam., *Minerva Anesthesiol.* 2011;77:93-5. Epub 2010 Nov 10.