

Boletín



Índice

CONTENIDO	PÁGINA
Editorial. Dra. Arizbe Rivera Ordóñez	3
Toxicidad por anestésicos locales. Dra. María Elena Launizar García	5
Normas para los autores	23

CONTENT	PAGE
Editorial	4
Local anesthetic toxicity: prevention and treatment	14
Guidelines for autor	25

Año III. Vol. 3 No. 5 Septiembre - Octubre 2018

ISSN EN TRÁMITE

Sociedad Mexicana de Anestesiología en Trauma, A.C.



Boletín

SOCIEDAD MEXICANA DE ANESTESIOLOGÍA
EN TRAUMA, A.C.

CONSEJO DIRECTIVO 2016-2018
PRESIDENTE

DR. JAIME VÁZQUEZ TORRES

VICEPRESIDENTE

DR. JOSÉ F. FERNÁNDEZ LÓPEZ

SECRETARIO

DRA. MARÍA E. LAUNIZAR GARCÍA

SECRETARIO SUPLENTE

DRA. LESLIAN J. MEJÍA GÓMEZ

TESORERO

DRA. ANA MA. DOMÍNGUEZ CRUZ

PROTESORERO

DR. MIGUEL Á. GARCÍA LARA

**EDUCACIÓN MÉDICA CONTINUA
(ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN)**
COORDINADOR

DR. ALEJANDRO L. MARÍN GONZÁLEZ
COORDINADOR SUPLENTE
DR. MOISÉS MANCINI GARCÍA

COMITÉS ESPECIALES

ADMISIÓN

DRA. PAULINA ESPITIA HUERTER'O
DR. ARTURO ZARAGOZA GALVÁN

PTC

DRA. MARÍA E. LAUNIZAR GARCÍA
DRA. ARIZBE RIVERA ORDÓÑEZ
DRA. MA. DE L. VALLEJO VILLALOBOS

DIFUSIÓN

DR. JOSÉ A. AGUILAR RAMÓN
DR. ROSEMBERG ALBORES FIGUEROA
DR. SALVADOR CASTILLO
DRA. YOLANDA M. MARTÍNEZ B.
DR. MARIO MARTÍNEZ NAVA
DR. VICENTE MARTÍNEZ ROSETE
DR. FILIBERTO MARTÍNEZ GONZÁLEZ
DR. JOSÉ L. MARTÍNEZ RODRÍGUEZ
DRA. GLORIA MOLINA RODRÍGUEZ
DR. LUIS MOTTA AMÉZQUITA
DR. JORGE A. NAVA LÓPEZ
DRA. CLARA NÚÑEZ IÑIGUEZ
DR. LEANDRO GONZÁLEZ V.

HONOR Y JUSTICIA

DR. FERNANDO LEAL LEAL
DRA. MARÍA C. SERRATOS VÁZQUEZ

ÉTICA

DR. RUBÉN OMAR TAFOYA OLIVOS

CONSENSOS, GUÍAS, ALGORITMOS
DR. JESÚS OJINO SOSA GARCÍA

**ENLACES NACIONALES E
INTERNACIONALES**

ACAD. DR. JAIME RIVERA FLORES
DR. JAIME VÁZQUEZ TORRES

PREHOSPITALARIO

DR. GERARDO J. ILLESCAS FERNÁNDEZ

SOCIOCULTURAL

DRA. MARÍA E. PINTO SEGURA
DRA. MARÍA ISABEL LUNA PALMILLA

**PÁGINA WEB, REDES SOCIALES
Y BOLETÍN**

ACAD. DR. JAIME RIVERA FLORES

CONSEJO CONSULTIVO

ACAD. DR. JAIME RIVERA FLORES

COMITÉ EDITORIAL

Editor

Acad. Dr. Jaime Rivera Flores

Revisores Nacionales

Dr. José A. Aguilar Ramón	Dr. Rosemberg Albores Figueroa	Dr. Salvador Castillo Barón
Dra. Susana Cervantes Ceballos	Dra. Marisela Correa Valdéz	Dra. Ana Ma. Domínguez Cruz
Dra. Paulina Espitia Huert'er'O	Dr. José F. Fernández López	Dr. Miguel Á. García Lara
Dr. Leandro González Villanueva	Dra. Clara L. Gutiérrez Porras	Dr. Saúl Hernández García
Dra. María E. Launizar García	Dra. Leticia Leal Gudiño	Dr. Moisés Mancini García
Dr. Alejandro L. Marín González	Dra. Yolanda M. Martínez Barragán	Dr. Filiberto Martínez González
Dr. José L. Martínez Rodríguez	Dra. Leslián J. Mejía Gómez	Dra. Gloria Molina Rodríguez
Dra. Minerva Moreno Ángeles	Dra. Clara Núñez Íñiguez	Dr. Joel Ortega Salas
Dra. Arizbe Rivera Ordóñez	Dra. María C. Serratos Vázquez	Dr. Jesús O. Sosa García
Dr. Rubén O. Tafuya Olivos	Dr. David Unzueta Navarro	Dra. María M. Tun Martin
Dra. Emma G. Urías Romo de Vivar	Dra. María de L. Vallejo Villalobos	Dr. Jaime Vázquez Torres
Dr. José G. Velazco González	Dra. Gabriel J. Vidaña Martínez	Dr. Juan S. Vilchis Rentería
Dr. Becket Argüello (Nic.)	Carlos Campos M.D. (USA)	Dr. Samuel Galvagno (USA)
Dr. Aurelio Rodríguez (USA)	Manuel Lorenzo MD (USA)	María Fernanda Rojas (Col.)
	Tanya Zackrison (USA)	

Todos los trabajos publicados son originales y su propiedad literaria pertenece al boletín.

Los conceptos que aparecen en esta publicación son responsabilidad exclusiva de los autores.

El contenido de la publicidad es responsabilidad de las empresas e instituciones anunciantes. Se autoriza la reproducción parcial o total del contenido de la publicación, incluyendo el almacenamiento y redistribución por el mismo medio; siempre y cuando sea sin fines de lucro o para usos estrictamente académico, citando la fuente sin alteración del contenido y dando los créditos autorales.

Información Legal.

Boletín, Año 3, No. 2 Marzo- Abril 2018, es una publicación periódica electrónica, bimestral. Publicada y editada por la Sociedad Mexicana de Anestesiología en Trauma, A.C. (SOMAT), con domicilio en Fortunato Zuazua 48-106 Col. San Juan Tlihuaca. Del. Azcapotzalco C.P. 02400, Tel. 67983227, www.somat.org.mx, somat.contacto@gmail.com
Editor responsable: Dr. Jaime Rivera Flores

Reserva de Derechos al Uso Exclusivo: 04-2017-110613014600-203, ISSN en trámite otorgado por el Instituto Nacional de Derecho de Autor. Responsable de la última actualización de este Número, Unidad de Edición SOMAT, Dr. Jaime Rivera Flores calle Fortunato Zuazua 48-106 Col. San Juan Tlihuaca. Del Azcapotzalco C.P. 02400 Fecha de última modificación 18 de septiembre de 2019.

EDITORIAL

Los anestésicos locales son los fármacos que más empleamos en el ámbito anestésico; para el manejo de la anestesia local (administrada en varios lugares como los consultorios), bloqueo de plexos, nervios periféricos y la anestesia neuroaxial.¹⁻³

Éstos fármacos así como brindan grandes beneficios, también tienen varios efectos secundarios, los cuales con el uso actual del ultrasonido y la administración en la vaina nerviosa ha disminuido éstas complicaciones, pero aún así siguen habiendos eventos adversos por la administración de éstos.³⁻⁵

Los eventos adversos se presentan principalmente a nivel neurológico y cardiovascular, desde leves hasta graves con depresión cardiovascular hasta la muerte, convulsiones entre otras.

También pueden haber miotoxicidad, metahemoglobinemia, reacciones alérgicas.

La atención inmediata puede salvar la vida del paciente que presenta eventos adversos severos.⁵⁻⁶

Existen anestésicos locales que desencadenan toxicidad más severa (bupivacaína) que otros (ropivacaína).

Hay nuevos anestésicos locales que pueden desencadenas menos efectos secundarios.⁶

- 1) Neal J, Bernards CM, Butterworth JF, Di Gregorio G, Drasner K, Hejtmanek MR, Mulroy MF, Rosenquist RW, Weinberg GL. ASRA Practice Advisory on Local Anesthetic Systemic Toxicity. *Reg Anesth Pain Med* 2010;35:152Y161
- 2) Mulroy MF. Systemic toxicity and cardiotoxicity from local anesthetics: incidence and preventive measures. *Reg Anesth Pain Med*. 2002;27: 556Y561
- 3) Dillane D, Finucane BT. Local anesthetic systemic toxicity. *Can J Anaesth* 2010;57:368-380.
- 4) López-Timoreda F. Fármacos anestésicos locales. En: Moreno L, Lizasoain I. Velazquez. *Farmacología básica y clínica*. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2004.
- 5) Huang YP, Prior ME, Mather LC, *et al*. Cardiovascular and central nervous system effects of intravenous levobupivacaine and bupivacaine in sheep. *Anesth Analg* 1998; 86:797-804.
- 6) Xu-jiao Y, Wei Z, Yu-jie L, Feng-xian L, Zhong-jie L, Hua-li X, Lu-ying L, Rui X, Shi-yuan X. Neurotoxicity Comparison of Two Types of Local Anaesthetics: Amide-Bupivacaine versus Ester-Procaïne. *SCientific Reports*| 7:45316 | DOI: 10.1038/srep45316

DRA. ARIZBE RIVERA ORDÓÑEZ
ANESTESIÓLOGA Y ALGÓLOGA
HOSPITAL GENERAL XOCO
VICEPRESIDENTA SOMAT

E DITORIAL

Local anesthetics are drugs used mostly in anesthetic field for the management of local anesthesia (administered in various places such as doctor's offices), plexus blocks, peripheral nerves and neuraxial anesthesia.¹⁻³

These drugs, as well as providing great benefits, also have several side effects, nevertheless, the current use of ultrasound and administration in the nerve sheath has reduced these complications, but even so, there are still adverse events due to their administration.³⁻⁵

Adverse events occur mainly at neurological and cardiovascular level, from mild to severe with cardiovascular depression to death, seizures, among others.

There may also be myotoxicity, methemoglobinemia, allergic reactions.

Immediate care could save patient's life with severe adverse events.⁵⁻⁶

Some local anesthetics trigger more severe toxicity (bupivacaine) than others (ropivacaine). Additionally, new local anesthetics may trigger fewer side effects.⁶

Bibliography

- 1) Neal J, Bernards CM, Butterworth JF, Di Gregorio G, Drasner K, Hejtmanek MR, Mulroy MF, Rosenquist RW, Weinberg GL. ASRA Practice Advisory on Local Anesthetic Systemic Toxicity. *Reg Anesth Pain Med* 2010;35:152Y161
- 2) Mulroy MF. Systemic toxicity and cardiotoxicity from local anesthetics: incidence and preventive measures. *Reg Anesth Pain Med*. 2002;27: 556Y561
- 3) Dillane D, Finucane BT. Local anesthetic systemic toxicity. *Can J Anaesth* 2010;57:368-380.
- 4) López-Timoreda F. Fármacos anestésicos locales. En: Moreno L, Lizasoain I. Velazquez. *Farmacología básica y clínica*. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2004.
- 5) Huang YP, Prior ME, Mather LC, *et al*. Cardiovascular and central nervous system effects of intravenous levobupivacaine and bupivacaine in sheep. *Anesth Analg* 1998; 86:797-804.
- 6) Xu-jiao Y, Wei Z, Yu-jie L, Feng-xian L, Zhong-jie L, Hua-li X, Lu-ying L, Rui X, Shi-yuan X. Neurotoxicity Comparison of Two Types of Local Anaesthetics: Amide-Bupivacaine versus Ester-Procaïne. *Scientific Reports* | 7:45316 | DOI: 10.1038/srep45316

DRA. ARIZBE RIVERA ORDÓÑEZ
ANESTHESIOLOGIST AND ALGOLOGIST
HOSPITAL GENERAL XOCO
VICEPRESIDENT SOMAT

TOXICIDAD POR ANESTESICOS LOCALES: PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO

DRA. MARÍA ELENA LAUNIZAR GARCÍA

ANESTESIOLOGA EN TRAUMA

HOSPITAL GENERAL XOCO, SEDESA

INSTRUCTOR PTC MÉXICO

Correo electrónico: enki7420@yahoo.com.mx

RESUMEN.

Los anestésicos locales (AL) desencadenan complicaciones que van de leves a severas. Algunos AL producen complicaciones más severas que otros, desde alteraciones cardiovasculares hasta la producción de arritmias hasta paro cardiorrespiratorio, así mismo a nivel neurológico puede desatar convulsiones por lo que debe actuarse de forma inmediata. Actualmente las complicaciones han disminuido al reducirse los volúmenes de administración de AL con el uso del ultrasonido, haciendo más segura la aplicación de la anestesia regional.

Palabras clave: anestésicos locales, toxicidad, anestesia regional

ABSTRACT.

Local anesthetics (LA) trigger complications that range from mild to severe. Some LA produce more severe complications than others, from cardiovascular alterations to the production of arrhythmias to cardiorespiratory arrest, likewise at the neurological level they could trigger seizures so, action should be taken immediately. Currently, complications have decreased as LA administration volumes have been reduced with the use of ultrasound, making the application of regional anesthesia safer.

Keywords: local anesthetics, toxicity, regional anesthesia.

1. Generalidades.

La intoxicación sistémica por anestésicos locales (ISAL) o toxicidad sistémica de anestésicos locales (TSAL), se presenta súbitamente, y aunque tiene baja incidencia, puede asociarse a morbilidad y mortalidad; siendo una de las causas de paro cardiorrespiratorio de origen anestésico más frecuentes.

Los estudios existentes tienen bajo grado de evidencia, son realizados en animales o reportes de casos. La incidencia de toxicidad sistémica por anestésicos locales (TSAL) descrita por Mulroy para procedimientos regionales es de 200/100,000 casos para bloqueo del plexo braquial y de 12/100,000 para anestesia epidural.¹⁻²

Las tasas de toxicidad sistémica por AL han disminuido significativamente en las tres últimas décadas, de un 0.2 % a un 0.01 %, debido a la aplicación de medidas preventivas, como la aspiración previa a la inoculación, el uso de las dosis de prueba, el establecimiento de dosis máximas, AL con menor toxicidad y actualmente el uso del ultrasonido.

Las mayores tasas de toxicidad han sido reportadas como secundarias al bloqueo de nervio periférico (7.5/10,000 casos).

Se ha reportado una incidencia de 20 casos en 10,000 bloqueos de plexo braquial por abordaje interescalénico y 7.5 casos por 10,000 bloqueos periféricos.²

Una estimación de la incidencia de toxicidad clínicamente importante es de 7.5 a 20 casos por cada 10,000 bloqueos de nervios periféricos y aproximadamente 4 casos por cada 10,000 anestésias peridurales.

TOXICIDAD POR ANESTESICOS LOCALES: PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO

La incidencia de convulsiones asociadas con la anestesia regional es de 1 a 4/1.000 casos con una mayor incidencia asociada con técnicas caudal > braquial (supraclavicular – interescalénico > axilar) > epidural; con respecto a los AL, la bupivacaína fue el AL con mayor incidencia de complicaciones.³

En el estudio de Barrington y cols., se encontró una incidencia de toxicidad por AL de 0.98/1,000 bloqueos; siendo las complicaciones mayores las convulsiones tónico-clónicas, pérdida del estado de conciencia y taquicardia; y las complicaciones menores la agitación y signos de compromiso de SNC leves. No se observaron eventos de colapso cardiovascular. Dependiendo del tipo de AL, se observó mayor incidencia con ropivacaína y en un caso asociado al uso de lidocaína. Con una tasa de mortalidad de 0.023 casos/100,000.⁴⁻⁶

2. Aspectos históricos.

La TSAL fue descrita poco después de la introducción de la cocaína en la práctica clínica en la década de 1880. En 1928, Mayer describió 40 muertes secundarias al empleo de técnicas con AL. En 1979, Prentiss reportó una reacción tóxica sistémica severa a la etidocaína por bloqueo caudal. En el mismo año, Albright reportó varios casos de toxicidad sistémica y paro cardíaco, refiriendo la relación de la lipofiliidad de los AL y el potencial para toxicidad cardíaca.

La administración de AL es realizada por diferentes profesionales de la salud (médicos anesthesiólogos y no anesthesiólogos, odontólogos, etc.) los cuales deben conocer los riesgos potenciales de toxicidad por AL, así como las medidas preventivas y tratamiento.⁴⁻⁹

3. Toxicidad.

La TSAL es debida al rápido incremento de la concentración plasmática del AL, absorción masiva desde el área de inyección (grandes volúmenes) o por inyección inadvertida intravascular (dosis pequeñas).

Hay varios factores que pueden desencadenar la TSAL, siendo importantes la liposolubilidad y su grado de absorción.

Los más liposolubles (mayor potencia y toxicidad) tienen pesos moleculares más altos, atraviesan fácilmente las membranas y se unen e interactúan con los receptores y canales iónicos. La bupivacaína es el más liposoluble, más potente y más cardio y neurotóxico.

No hay evidencia científica en relación a las dosis máximas recomendadas; la concentración plasmática varía de acuerdo al grado de absorción que hay en el sitio de inyección, el cual depende de la vascularización y del tejido adiposo presente en la región anatómica.

La toxicidad depende de la dosis y de la concentración; también son importantes las características de cada paciente, la farmacocinética varía en relación al género, edad, peso, talla, patologías concomitantes (insuficiencias renal, hepática y cardiaca entre otros) y condiciones especiales (estados hiperdinámicos como el embarazo).

Eventualmente hay incremento de la concentración plasmática, alterando la función cerebral y cardiaca, secundario a la administración de un gran volumen de AL.

Los efectos tóxicos agudos después de la administración intravascular son más severos y graves que la administración perineural (los AL son absorbidos lentamente).

Las reacciones tóxicas por AL se han clasificado de acuerdo a su tipo de reacción:

- Localizada o sistémica (reacciones alérgicas).
- Sistémica (efectos a nivel cardiovascular, sistema nervioso central, metahemoglobinemia).

TOXICIDAD POR ANESTESICOS LOCALES: PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO

Los AL pueden inducir daño histológico que van desde lo local hasta lo extenso en el músculo esquelético. También se han descrito alteraciones metabólicas que involucran al retículo sarcoplásmico y la regulación del calcio, la fisiología mitocondrial y la fosforilación oxidativa con la sobreproducción asociada de especies de oxígeno reactivas dañinas, que puede conducir a apoptosis o necrosis.

Los AL interactúan con diferentes dianas moleculares como el complejo de la cadena respiratoria o la kinasa Akt.

La baja concentración de AL induce apoptosis neuronal y la alta concentración lleva a la muerte celular necrótica.

El inicio de los síntomas puede retardarse hasta 20-30 minutos en bloqueos de nervios periféricos.

La TSAL puede clasificarse en tres categorías de acuerdo con el tipo de reacción.

a) Reacciones adversas alérgicas. Los parabenos (metil, etil y propilparabenos), empleados como conservadores, relacionados químicamente con los ésteres del ácido para-aminobenzoico, son los más relacionados con la producción de una dermatitis. En ocasiones se acompaña de una reacción inmune IgE-mediada, desencadenando urticaria-angioedema, rinitis, broncoespasmo y shock anafiláctico. La alergia a los AL en sí es poco frecuente.

b) Reacciones idiosincrásicas. Son raras y la más conocida es la metahemoglobinemia producida por prilocaína.

- Miotoxicidad. La toxicidad del músculo esquelético rara, provoca necrosis tisular en el sitio de administración asociados al trauma y la hemorragia por la administración.

La administración intramuscular produce mionecrosis reversible. La extensión del daño depende de la dosis, concentración y se agrava con la administración continua. Todos los AL producen éste tipo de lesión en mayor o menor grado; la procaína es la que produce menos y la bupivacaína la más grave o severa.

Histológicamente al inicio se observan miofibrillas

hipercontracturadas, seguidas por degeneración lítica del retículo sarcoplásmico del músculo estriado, edema y necrosis de los miocitos durante 1 a 2 días. Los mioblastos, láminas basales y elementos del tejido conectivo se mantienen intactos en la mayoría de los casos, permitiendo la regeneración muscular en 3 a 4 semanas.

Los mecanismos patológicos subcelulares de la miotoxicidad aún no se comprenden completamente. Al parecer el dato preponderante en la lesión de miocitos es el incremento de los niveles intracelulares de Ca^{+} .

Los AL inducen una movilización de Ca^{2p} intracelular y pueden cambiar la homeostasis del Ca^{2p} a través de la vía del influjo de Ca^{2p} en miocitos y neuronas; también inducen una reducción del contenido mitocondrial muscular y la inhibición cinética de la fosforilación oxidativa asociada con una sobreproducción de especies reactivas de oxígeno.

Se han reportado casos de miotoxicidad y mionecrosis en particular después de los bloqueos periféricos continuos, infiltración de los márgenes de la herida, inyecciones de puntos gatillo y los bloqueos peri y retrobulbar.¹⁰⁻¹³

- Síndrome neurológico transitorio. En 1993 Schneider describió el síndrome neurológico transitorio (SNT); el cual se relaciona principalmente con lidocaína al 5% (actualmente en desuso) y mepivacaína espinales.

Clínicamente el síndrome se manifiesta por dolor a nivel del glúteo que se irradia a miembros inferiores, inicia después de 24 horas de la aplicación de los anestésicos en el canal medular con una duración máxima de aproximadamente 10 días. Se ha asociado con un aumento de glutamato en líquido cefalorraquídeo, posteriormente hay incremento de calcio intracelular. La inyección del AL en el espacio subaracnoideo al entrar en contacto directo con las raíces nerviosas, y posiblemente la velocidad de

TOXICIDAD POR ANESTESICOS LOCALES: PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO

inyección, son los factores determinantes en la producción de los síntomas neurológicos.

Factores de riesgo como la posición de litotomía, errores en la técnica de aplicación anestésica, uso de aguja Whitacre, problemas neurológicos previos, obesidad, diabetes mellitus y cirugía ambulatoria podrían contribuir al desarrollo de esta patología. Un dato característico en el diagnóstico de SNT es la ausencia de lesión estructural en la RNM (Resonancia Nuclear Magnética) y eléctrica en el estudio electromiográfico. Los AL tienen toxicidad intrínseca sobre las células nerviosas, al parecer la toxicidad directa sobre la neurona no depende de su acción sobre los canales de sodio; se ha asociado la toxicidad con preservantes.¹²⁻¹⁵

- Neurotoxicidad. La neurotoxicidad puede ser debido a los AL, así como las sustancias que se usan para preservarlos.

Con el aumento gradual de la concentración sérica de los AL después de su administración, se incrementa el riesgo de la toxicidad a nivel central, debido a su mayor sensibilidad.

A nivel cerebral se produce desincronización cortical y subcortical por supresión de las vías inhibitorias mediadas por receptores ácido gama aminobutírico (GABA) y por activación de vías excitatorias mediadas por receptores N-metil-D-aspartato (NMDA).

Inicialmente, se observa efecto depresor sobre las vías inhibitorias mediadas por receptores GABA), y efecto estimulante sobre receptores NMDA, clínicamente dado por agitación, mareo, mioclonías, nistagmus, disartria, contracturas musculares, parestesias peribucales, alteración de la percepción de sabores (sabor metálico), sonidos (tinnitus), visión borrosa, falta de respuesta a órdenes verbales, trastornos del habla, los cuales avanzan a incontinencia, convulsiones

tónico-clónicas. Con concentraciones séricas mayores, el efecto depresor en las vías inhibitorias continúa, y bloquea las vías excitatorias, produciendo depresión respiratoria (hipoxia, acidosis) y coma.

Se ha visto que algunos de los signos iniciales leves pueden durar hasta 4 semanas.

Estudios experimentales refieren que la lidocaína al 5% produce más neurotoxicidad que otros en anestesia raquídea.¹³⁻¹⁹

Varios aspectos están involucrados en la neurotoxicidad de LA, incluida la apoptosis, la inhibición de los canales de calcio dependientes del voltaje, la disfunción mitocondrial, el agotamiento del calcio en el retículo endoplásmico y el daño en el ADN. También se ha visto que la producción de ROS activada por bupivacaína y la autofagia están involucradas.²⁰

- Efectos tóxicos en el sistema cardiovascular.

Los anestésicos locales tienen efectos tóxicos en el corazón y los vasos sanguíneos periféricos.

Los cambios hemodinámicos agudos resultan de la respuesta sistémica a la toxicidad aguda, produciendo cambios entre el sistema cardiovascular (efecto directo) y el sistema nervioso central (efecto indirecto, mediado por estímulo al sistema nervioso autónomo)

La cardiotoxicidad es mediada por dos mecanismos:

- 1- Asociado a disfunción del ganglio autonómico
- 2- Efecto sobre los sistemas de conducción miocárdicos.

Los AL bloquean los canales de sodio en el tejido de conducción rápida de las fibras y ventrículos de Purkinje, produciendo una tasa reducida de despolarización, así como al período refractario efectivo y la duración del potencial de acción.

Se ha determinado el efecto directo de los AL sobre la célula cardíaca en estudios animales, observándose ensanchamiento del QRS, alteración en la contractilidad y arritmias malignas con la posterior falla cardíaca; debido a la alteración (bloqueo) de la modulación mediada por proteínas G de los canales

TOXICIDAD POR ANESTESICOS LOCALES: PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO

iónicos (Ca^{++} y K^+), metabolismo mitocondrial y producción de ATP. Los primeros datos clínicos son taquiarritmias e hipertensión, posteriormente hipotensión y bradiarritmias (toxicidad severa), depresión miocárdica y bajo gasto asociados con arritmias (retraso en la conducción, bloqueos de rama AV, prolongación PR, ectopias ventriculares, taquicardia ventricular, fibrilación ventricular, *torsade de pointes*, paro sinusal, asistolia). Pacientes con cardiopatía isquémica y los trastornos en la conducción favorecen la presentación de cardiotoxicidad.

Las concentraciones séricas necesarias para que se desencadene cardiotoxicidad severa (excepto bupivacaína) son mayores que las que producen convulsiones tónico-clónicas.

La bupivacaína es la que mayor cardiotoxicidad produce, debido a la fuerte atracción y disociación de los canales de sodio, así como por los efectos sobre los canales lentos de calcio; desencadenando taquicardia y fibrilación ventricular. La bupivacaína *per se* tiene una disociación más lenta del canal en relación a otros AL, produciéndose un bloqueo del canal más persistente; además hay un efecto indirecto (favorece la aparición de hipotensión y arritmias).¹⁶⁻²³

5. Medidas preventivas de la intoxicación por AL.

La prevención de la toxicidad en la práctica clínica se basa en la determinación de la concentración mínima de anestesia para diferentes bloqueos periféricos.

Todos los procedimientos realizados bajo anestesia loco-regional deben realizarse bajo condiciones adecuadas y previniendo la presentación de complicaciones; la administración del anestésico local guiada por ultrasonido, monitorización básica no invasivo (oxímetro de pulso, cardioscopio y baumanómetro digital) para identificar las

tempranamente y realizar las maniobras necesarias); así mismo prevenir la sobredosificación por medio de la aspiración previa a la infiltración, dosis de prueba y fraccionamiento de la dosis.

- a) Emplear AL con menor toxicidad. Entre estos tenemos la ropivacaína y la levobupivacaína.
- b) La administración de benzodiazepinas, para prevenir la presentación de convulsiones por toxicidad en el SNC.
- c) Suministrar dosis, volumen y concentraciones menores del AL.
- d) Empleo de coadyuvantes.
- e) Administrar dosis de prueba de 3-5 ml del AL y esperar 5 minutos antes de la aplicación total de la dosis, para evitar dosis intravascular.
- f) Administración lenta (5 ml cada 10 segundos), aspiración frecuente y, a dosis fraccionadas (reduce la presentación de casos severos de toxicidad).
- g) Monitorear continuamente la función cardiovascular, respiratoria y el estado de conciencia.
- h) Uso de ultrasonografía.
- i) Visualización de expansión por depósito del AL en el nervio o plexo.
- j) Administración de benzodiazepinas (eleva umbral a la convulsión).²⁴⁻²⁵

6. Manejo de las emergencias de los anestésicos locales.

- 1) Reconocer signos de toxicidad severa neurológicas (alteraciones del estado mental, agitación o pérdida de conciencia, con o sin convulsiones tónico-clónicas) y/o cardiovasculares (bradicardia sinusal, bloqueos de conducción, asistolia y taquicardia ventricular).

TOXICIDAD POR ANESTESICOS LOCALES: PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO

2) Solicitar ayuda.

3) Instaurar una vía aérea permeable, ventilación asistida o controlada, con oxígeno al 100%.

4) Las convulsiones exacerban la acidosis metabólica y deben tratarse inmediatamente. Se administran barbitúricos, benzodicepinas (midazolam en dosis de 0.05 a 0.1 mg/kg de peso endovenoso) o propofol (0.5 a 1 mg/kg de peso endovenoso, más aún si las convulsiones son refractarias a la terapia con benzodicepinas). En caso de inestabilidad cardiovascular, se sugiere evitar el uso de propofol.

5) Administración de líquidos y/o vasopresores (efedrina, fenilefrina), elevación de las piernas para tratar la hipotensión.

6) Medidas de soporte vital básico y avanzado (ACLS), administración de adrenalina en caso de paro cardíaco. La epinefrina se emplea para mejorar la resistencia vascular sistémica y la contractilidad miocárdica, (1 µg/kg) aunque ha sido cuestionada por favorecer taquiarritmias. En caso de arritmias administrar amiodarona (Esta puede administrarse inicialmente mediante una infusión endovenosa rápida a 15 mg/min durante los primeros 10 minutos, seguida de una infusión lenta a 1 mg/min durante 6 horas, para luego continuar con una infusión de mantención a 0.5 mg/min durante 18 horas; teniendo la precaución de no sobrepasar una dosis diaria máxima de 2.2 g.) Se sugiere la administración de norepinefrina. Debe evitarse el uso de vasopresina (resultados adversos a nivel pulmonar y metabólico). Se contraindican los bloqueadores de canales de calcio, betabloqueadores y AL (no usar lidocaína como antiarrítmico).

Considerar "by pass" cardiopulmonar si está disponible.²³⁻²⁶

7) Soluciones lipídicas (SL).

Los mecanismos de acción son desconocidos, pero se teoriza que actúa como un depósito de lípidos intravascular que se une a las moléculas de AL inactivándolas, o bien estimulando el metabolismo mitocondrial de ácidos grasos y la síntesis de ATP a nivel miocárdico y como inotrópico directo al aumentar el contenido intracelular de calcio a nivel miocárdico.

La solubilidad de los AL de duración prolongada en las EL y su alta capacidad de unión a éstas, explica probablemente su eficacia clínica en el manejo de la toxicidad por los primeros.

Los triglicéridos de cadena larga son más eficaces que los de cadena media; igualmente, las propiedades farmacocinética de los AL (hidrofobicidad), favorece este efecto; la acidosis disminuye el efecto de unión a estas.

Se recomienda:

a) Disponer de 1 litro de solución lipídica al 20% en todos los lugares donde se realicen bloqueos regionales.

b) Solicitar ayuda.

c) Administración recomendada de soluciones lipídicas al 20%:

- Iniciar con un bolo inicial de 1.5 ml/kg de peso (calculado por masa magra) en un minuto.

- Infusión de mantenimiento: 0.25 ml/kg de peso/min.

- Si el cuadro no cede, repetir bolo cada 3 ó 5 minutos y subir la infusión de mantenimiento a 0.5 ml/kg de peso x min. Si se recupera el ritmo sinusal, bajarla nuevamente a 0.25 ml/kg de peso/min.

- Debe mantenerse por al menos 10 minutos luego de lograr estabilidad hemodinámica. Se recomienda un límite superior de 10 ml/kg durante los primeros 30 minutos de tratamiento.

TOXICIDAD POR ANESTESICOS LOCALES: PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO

- No exceder un total de 5-8 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de peso durante el período de reanimación.

- Mantener monitorizado a los pacientes todo el tiempo.

No se define un estándar de atención para el uso de emulsión de lípidos intravenosos (ILE), aunque la American Heart Association recomienda su uso en toxicidad sistémica de anestésicos locales (TSAL) y el American College of Medical Toxicology recomienda considerar las circunstancias de inestabilidad hemodinámica resultantes de **xenobióticos solubles en lípidos**.

- Tratamiento sin paro cardíaco. Manejo de hipotensión, bradicardia o taquicardia. Considerar el tratamiento con emulsión de lípidos.

- Seguimiento: en cualquiera de los dos casos, pasar paciente a unidad de cuidados críticos para observación subsecuente.²⁴⁻²⁹

Efectos adversos.

Los más comunes, a pesar de dosis seguras y adecuadamente toleradas son alteraciones en la respuesta inflamatoria sistémica, reacciones alérgicas, anafilácticas, cefalea, somnolencia, mareo, diaforesis, disnea, náuseas, vómito, hipertermia e hipercoagulabilidad.

Efectos tardíos, como la trombocitopenia, ictericia, sobrecarga de volumen, aumento de transaminasas, leucopenia, resistencia a la warfarina, interferencia con circuitos de oxigenación de membrana, hepatoesplenomegalia, pancreatitis, embolismo graso (partículas $>5 \mu$), embolismo pulmonar (asociados a la dosis y tasa de infusión).³⁰⁻³²

Contraindicaciones.

Presencia de desórdenes lipídicos, alergias al huevo, infarto agudo de miocardio y debe administrarse con precaución en pacientes con anemia, enfermedad

hepática severa, coagulopatías, enfermedad pulmonar y pacientes en riesgo de embolismo graso.³¹⁻³³

La reanimación por bupivacaína se caracteriza por refractariedad a las medidas farmacológicas habituales, considerándose en éstos casos la circulación extracorpórea.

El tratamiento farmacológico es con lípidos o emulsiones lipídicas al 20% (de aceite de soya purificado/triglicéridos y ácidos grasos libres), 1.2% de lecitina de yema de huevo, 2.25% de glicerina, agua y electrolitos.³⁴⁻³⁵

Bibliografía.

- 1) Neal J, Bernards CM, Butterworth JF, Di Gregorio G, Drasner K, Hejtmanek MR, Mulroy MF, Rosenquist RW, Weinberg GL. ASRA Practice Advisory on Local Anesthetic Systemic Toxicity. *Reg Anesth Pain Med* 2010;35:152Y161
- 2) Mulroy MF. Systemic toxicity and cardiotoxicity from local anesthetics: incidence and preventive measures. *Reg Anesth Pain Med*. 2002;27: 556Y561
- 3) Dillane D, Finucane BT. Local anesthetic systemic toxicity. *Can J Anaesth* 2010;57:368-380.
- 4) Barrington MJ, Watts SA, Gledhill SR, et al. Preliminary Results of the Australasian Regional Anaesthesia Collaboration A Prospective Audit of More Than 7000 Peripheral Nerve and Plexus Blocks for Neurologic and Other Complications. *Reg Anesth Pain Med* 2009;34:534-41
- 5) Vasques F, Behr AU, Weinberg G, Ori C & Di Gregorio G. A Review of Local Anesthetic Systemic Toxicity Cases Since Publication of the American Society of Regional Anesthesia Recommendations: To Whom It May Concern. *Reg Anesth Pain Med* 2015;40:698-705.

TOXICIDAD POR ANESTESICOS LOCALES: PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO

- 6) Weinberg GL. Treatment of local anesthetic systemic toxicity (LAST). *Reg Anesth Pain Med* . 2010;35:188-193.
- 7) Prentiss JE. Cardiac arrest following caudal anesthesia. *Anesthesiology* 1979;50:51-53.
- 8) Albright GA. Cardiac arrest following regional anesthesia with etidocaine or bupivacaine. *Anesthesiology* 1979;51:285-287.
- 9) Barrington MJ, Weinberg GL, Neal JM. A call to all readers: educating all surgeons on preventing and treatment of local anaesthetic systemic toxicity. *ANZJ Surg* 2016;86:636-637.
- 10) Heavner JE. Local Anesthetics, *Curr Opin Anesthesiol* 2007, 20336-342.
- 11) Valencia Gómez RE, García Araque HF. Toxicidad por anestésicos locales: revisión de la literatura. *Rev Col Anest* . 2011;39(1):40-54 (doi:10.5554/rca.v39i1.160)
- 12) Zink W, Graf BM. Local Anesthetic Myotoxicity *Reg Anesth Pain Med* 2004;29:333-340
- 13) Mengzhu L, Shuqing J, Xiang Z, Zhendong X, Xiu N, Lingling Z, Zhiqiang L. Does Magnesium Sulfate as an Adjuvant of Local Anesthetics Facilitate Better Effect of Perineural Nerve Blocks? A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Clin J Pain* 2016;32:1053–1061
- 14) Zink W, Seif C, Bohl JR, *et al*. The acute myotoxic effects of bupivacaine and ropivacaine after continuous peripheral nerve blockades. *Anesth Analg* 2003;97:1173-9.
- 15) Sará Ochoa JE, Bernal V, González AM, Alzate AN. Síndrome neurológico transitorio por anestésicos locales: un caso clínico con bupivacaína. *MEDICINA U.P.B.* 2015;34(2):155-58
- 16) Fuentes R, Molina I, Contreras JI, Nazar C. Toxicidad sistémica por anestésicos locales: consideraciones generales, prevención y manejo. *ARS MEDICA Rev Ciencias Méd* 2017;42:25-32 DOI: <http://dx.doi.org/10.11565/arsmed.v42i3.995>
- 17) <https://www.openanesthesia.org/local-anesthetics-systemic-toxicity/>
- 18) Nouette-Gaulain K, Capdevila X, Rossignol R. Local anesthetic 'in-situ' toxicity during peripheral nerve blocks: update on mechanisms and prevention. *Curr Opin Anesthesiol* 2012, 25 : 589 – 595 DOI:10.1097/ACO.0b013e328357b9e2
- 19) López-Timoreda F. Fármacos anestésicos locales. En: Moreno L, Lizasoain I. Velazquez. *Farmacología básica y clínica*. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2004.
- 20) Huang YP, Prior ME, Mather LC, *et al*. Cardiovascular and central nervous system effects of intravenous levobupivacaine and bupivacaine in sheep. *Anesth Analg* 1998; 86:797-804.
- 21) Xu-jiao Y, Wei Z, Yu-jie L, Feng-xian L, Zhong-jie L, Hua-li X, Lu-ying L, Rui X, Shi-yuan X. Neurotoxicity Comparison of Two Types of Local Anaesthetics: Amide-Bupivacaine versus Ester-Procaine. *Scientific Reports* | 7:45316 | DOI: 10.1038/srep45316
- 22) Graf BM, Abraham I, Eberbach N, Kunst G, Stowe DF, Martin E. Differences in cardiotoxicity of bupivacaine and ropivacaine are the result of physicochemical and stereoselective properties. *Anesthesiology* 2002 Jun; 96(6):1427-34.

TOXICIDAD POR ANESTESICOS LOCALES: PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO

- 23) Bardsley H, Gristwood R, Barker H, *et al.* A comparison of the cardiovascular effects of levobupivacaine and rac-bupivacaine following intravenous administration to healthy volunteers. *Br J Clinical Pharmacol* 1998; 46:245-9.
- 24) Morrison SG, Domínguez JJ, Frascarolo P *et al.* Cardiotoxic effects of levobupivacaine, bupivacaine and ropivacaine. *Reg Anesth Pain Med* 1998; 23:3 suppl:50.
- 25) Rosenberg PH, Veering BT, Urmey WF. Maximum recommended doses of local anesthetics: A multifactorial concept. *Reg Anesth Pain Med* 2004; 29:564-575.
- 26) Altermatt FR. Dosis máximas de anestésicos locales. *Rev Chil Anestesia.* 2007; 36:71-6.
- 27) Mauch J, Jurado OM, Spielmann N, Bettschart-Wolfensberger R, Weissm. Resuscitation strategies from bupivacaine-induced cardiac arrest. *Pediatr Anaesth* 2012; 22(2):124-9 doi: 10.1111/j1460-9592.2011.03688.x Epub 2011 Aug 29
- 28) <http://www.lipidrescue.org>
- 29) <http://www.asahq.org/clinical/Anesthesiology-CentricACLS.pdf>
- 30) <http://www.resus.org.uk/pages/caLocalA.htm>
- 31) Beloeil H, Mazoit JX. Pharmacologie des anesthésiques locaux. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Anesthésie-Réanimation, 36-320-A-10, 2010.
- 32) Cao D, Heard K, Foran M, Koyman A. Intravenous lipid emulsion in the emergency department: a systematic review of recent literature. *J Emerg Emerg Med* 2015; 648(3):387-97 doi:10.1016/j.jemermed.2014.10.009. Epub 2014 Dec 19.
- 33) Mazoit JX. Cardiac arrest and local anaesthetics. *Presse Med* 2013; 42(3):280-6 doi:10.1016/j.lpm.2012.04.016. Epub 2012 Jun 14.
- 34) Motayagheni N, Phan S, Nozari A, Atala A. Lipid Emulsion, More Than Reversing Bupivacaine Cardiotoxicity: Potential Organ Protection. *J Pharm Pharm Sci* (www.cspsCanada.org) 2017; 20:329-31
- 35) Espinoza UAM. Intoxicación por anestésicos locales y utilidad de los lípidos al 20%. *Rev Chil Anest,* 2010; 39:76-84

LOCAL ANESTHETIC TOXICITY: PREVENTION AND TREATMENT

DRA. MARÍA ELENA LAUNIZAR GARCÍA

TRAUMA ANESTHESIOLOGIST. HOSPITAL GENERAL XOCO, SEDESA / HOSPITAL GENERAL DE ZONA "LOS VENADOS"

IMSS

PTC INSTRUCTOR MÉXICO

Correo electrónico: enki7420@yahoo.com.mx

ABSTRACT.

Local anesthetics (LA) trigger complications that range from mild to severe. Some LA produce more severe complications than others, from cardiovascular alterations to the production of arrhythmias to cardiorespiratory arrest, likewise at the neurological level they could trigger seizures so, action should be taken immediately. Currently, complications have decreased as LA administration volumes have been reduced with the use of ultrasound, making the application of regional anesthesia safer.

Keywords: local anesthetics, toxicity, regional anesthesia.

1. Generalities.

Local Anesthetic Systemic Toxicity (LAST), occurs suddenly, and although it has a low incidence, it could be associated with morbidity and mortality; being one of the most frequent causes of cardiorespiratory arrest of anesthetic origin.

The existing studies have a low degree of evidence, they have been carried out in animals or case reports. Incidence of systemic toxicity by local anesthetics (LAST) described by Mulroy for regional procedures is 200/100,000 cases for brachial plexus block and 12/100,000 for epidural anesthesia.¹⁻²

The rates of systemic toxicity by LA have decreased significantly in the last three decades, from 0.2% to 0.01%, due preventive measures application, such as aspiration prior to inoculation, test doses usage, establishment of maximum doses, LA with less toxicity and, currently, ultrasound.

Highest rates of toxicity have been reported as secondary to peripheral nerve blockage (7.5 / 10,000 cases).

Incidence of 20 cases have been reported in 10,000 brachial plexus blockage by interscalene approach and 7.5 cases per 10,000 peripheral blockage.²

An estimate of the incidence of clinically important toxicity goes from 7.5 to 20 cases per 10,000 peripheral nerve blockade and approximately 4 cases per 10,000 epidural anesthesia.

The incidence of seizures associated with regional anesthesia is 1 to 4 / 1,000 cases with a higher incidence associated with caudal > brachial (supraclavicular - interscalene > axillary) > epidural techniques; With respect to LAs, bupivacaine was the one with the highest incidence of complications.³

In the study by Barrington et al., an incidence of LA toxicity of 0.98 / 1,000 blockades was found; the major complications being tonic-clonic seizures, loss of consciousness and tachycardia; and minor complications, agitation and mild signs of CNS involvement. No cardiovascular collapse events were observed. Depending LA type, a higher incidence was observed with ropivacaine and in one case associated with the use of lidocaine, with a mortality rate of 0.023 cases/100,000.⁴⁻⁶

LOCAL ANESTHETIC TOXICITY: PREVENTION AND TREATMENT

2. Historical aspects.

LAST was described shortly after cocaine introduction into clinical practice, in the 1880s. In 1928, Mayer described 40 deaths secondary to the use of LA techniques. In 1979, Prentiss reported a severe systemic toxic reaction to etidocaine from caudal block. In the same year, Albright reported several cases of systemic toxicity and cardiac arrest, referring to the relationship of the lipophilicity of LAs and the potential for cardiac toxicity.

Different health professionals (anesthesiologists and non-anesthesiologists, dentists, etc.) should carry out LA administration being aware of the potential risks of toxicity, as well as their preventive measures and treatment.⁴⁻⁹

3. Toxicity.

LAST is due to the rapid increase of LA in plasma concentration, massive absorption from the injection site (large volumes) or by inadvertent intravascular injection (small doses).

Besides, several factors could trigger LAST; fat solubility and degree of absorption become important.

A higher fat-solubility (higher potency and toxicity) means higher molecular weights that easily cross membranes, thus, binding and interacting with receptors and ion channels. Bupivacaine being the most fat-soluble, most potent, and most cardio and neurotoxic.

No scientific evidence exist regarding the maximum recommended doses; plasma concentration varies according to the degree of absorption at the injection site, which depends on the vascularization and the adipose tissue present in the anatomical region.

Toxicity depends on dose and concentration. The characteristics of each patient are also important, pharmacokinetics vary in relation to gender, age,

weight, height, concomitant pathologies (kidney, liver and heart failure among others) and special conditions (hyperdynamic states such as pregnancy).

Eventually there is an increase in plasma concentration, altering brain and cardiac function, secondary to the administration of a large LA volume.

Acute toxic effects after intravascular administration are more severe and severe than perineural administration (LAs are absorbed slowly).

LA toxic reactions have been classified according to their type of reaction:

- Localized or systemic (allergic reactions).
- Systemic (effects at the cardiovascular level, central nervous system, methemoglobinemia).
- Localized (at tissue level).¹⁰⁻¹¹

LA could induce histological damage ranging from local to extensive in skeletal muscle. Metabolic alterations involving sarcoplasmic reticulum and calcium regulation, mitochondrial physiology, and oxidative phosphorylation with associated overproduction of harmful reactive oxygen species, which can lead to apoptosis or necrosis, have also been described.

LAs interact with different molecular targets such as the respiratory chain complex or the kinase-Akt.

A low concentration of LA induces neuronal apoptosis and a high concentration leads to necrotic cell death.

The onset of symptoms could be delayed for up to 20-30 minutes in peripheral nerve blocks.

LAST could be classified into three categories according to the type of reaction.

- Allergic adverse reactions. Parabens (methyl, ethyl and propyl parabens), used as preservatives, chemically related to the esters of para-aminobenzoic acid, are the most related to the production of dermatitis. Sometimes it is accompanied by an IgE-mediated immune reaction, triggering urticaria-angioedema, rhinitis, bronchospasm, and anaphylactic shock.

LOCAL ANESTHETIC TOXICITY: PREVENTION AND TREATMENT

Allergy to LAs itself is rare.

- b) Idiosyncratic reactions. They are rare and the best known is methemoglobinemia caused by prilocaine.
- c) Non-allergic reactions. There is a rapid absorption of LA, by perceived and / or inadvertent intravascular delivery, or by solutions with high concentration. Reactions are directly proportional to LA concentration. The plasma concentration depends on the administered dose, route of administration, associated pathologies and some drugs that alter LAs pharmacokinetics. By laboratory, the scale of highest risk of tissue toxicity goes from bupivacaine > procaine > tetracaine > ropivacaine.

Cardiovascular and central nervous systems are affected in first instance.

- Myotoxicity. The rare skeletal muscle toxicity causes tissue necrosis at the administration site associated with administration trauma and hemorrhage.

Intramuscular administration produces reversible myonecrosis. The extent of damage is dose and concentration dependent, and is aggravated by continuous administration. All LAs produce this type of injury to a greater or lesser degree; procaine produces the least and bupivacaine the most severe or severe.

Histologically, hypercontractured myofibrils are observed initially, followed by lytic degeneration of the sarcoplasmic reticulum of skeletal muscle, edema, and necrosis of myocytes for 1 to 2 days. Myoblasts, basal laminae, and connective tissue elements remain intact in most cases, allowing muscle regeneration in 3 to 4 weeks.

Subcellular pathological mechanisms of myotoxicity are not yet fully understood. Apparently the

predominant finding in myocyte injury is the increase in intracellular Ca levels[†].

LAs induce intracellular Ca²⁺ mobilization and could change Ca²⁺ homeostasis through the Ca²⁺ influx pathway in myocytes and neurons; they also induce a reduction in muscle mitochondrial content and kinetic inhibition of oxidative phosphorylation associated with an overproduction of reactive oxygen species.

Cases of myotoxicity and myonecrosis have been reported in particular after continuous peripheral blocks, infiltration of the wound margins, trigger point injections, and peri- and retrobulbar blocks.¹⁰⁻¹³

- Transient neurological syndrome. In 1993 Schneider described transient neurological syndrome (TNS); which is mainly related to lidocaine 5% (currently in disuse) and spinal mepivacaine.

Clinically, the syndrome is manifested by pain in the buttock that radiates to the lower limbs, begins 24 hours after anesthetics application in the medullary canal with a maximum duration of approximately 10 days. It has been associated with an increase in glutamate in cerebrospinal fluid; subsequently an increase in intracellular calcium occurs. LA injection into subarachnoid space upon direct contact with nerve roots, and possibly the speed of injection, are determining factors to induce neurological symptoms.

Risk factors such as lithotomy position, errors in anesthetic application technique, use of Whitacre needle, previous neurological problems, obesity, diabetes mellitus, and outpatient surgery could contribute to the development of this pathology. A characteristic feature in the diagnosis of TNS is the absence of structural injury in the MRI (Magnetic Nuclear Resonance) and electrical in the electromyographic study. LAs have intrinsic toxicity on nerve cells, it seems that direct toxicity on the neuron does not depend on their action on sodium channels; toxicity has been associated with preservatives.¹²⁻¹⁵

- Neurotoxicity. It could be due to LAs, as well as

LOCAL ANESTHETIC TOXICITY: PREVENTION AND TREATMENT

Additionally, together with the gradual increase in serum LAs concentration after their administration, the risk of central toxicity increases, due to their higher sensitivity.

At brain level, cortical and subcortical desynchronization occurs by suppression of inhibitory pathways regulated by gamma aminobutyric acid (GABA) and by activation of excitatory pathways controlled by N-methyl-D-aspartate (NMDA).

Initially, a depressant effect is observed on the inhibitory pathways mediated by GABA receptors, and a stimulating effect on NMDA receptors, clinically given by agitation, dizziness, myoclonus, nystagmus, dysarthria, muscle contractures, perioral paresthesia, perception of flavors alteration (taste metallic), sounds (tinnitus), blurred vision, lack of response to verbal commands, speech disorders progressing to incontinence, tonic-clonic seizures. At higher serum concentrations, the depressant effect on the inhibitory pathways continues, blocking the excitatory pathways, producing respiratory depression (hypoxia, acidosis) and coma.

Some of the mild initial signs have been seen to last up to 4 weeks.

Experimental studies report that 5% lidocaine produces more neurotoxicity than others in spinal anesthesia.¹³⁻¹⁹

Several aspects are involved in LA neurotoxicity, including apoptosis, inhibition of voltage-gated calcium channels, mitochondrial dysfunction, calcium depletion in the endoplasmic reticulum, and DNA damage. Bupivacaine-activated ROS production and autophagy have also been shown to be involved.²⁰

- Toxic effects on the cardiovascular system.

Local anesthetics have toxic effects on the heart and peripheral blood vessels.

Acute hemodynamic changes result from the systemic response to acute toxicity, producing changes between the cardiovascular system (direct effect) and the central nervous system (indirect effect, mediated by stimulation to the autonomic nervous system).

Cardiotoxicity is mediated by two mechanisms:

1- Associated with autonomic ganglion dysfunction

2- Effect on myocardial conduction systems.

LA block sodium channels in the fast-conducting tissue of Purkinje fibers and ventricles, resulting in a reduced depolarization rate, as well as effective refractory period and action potential duration.

Direct effect of LAs on the cardiac cell has been determined in animal studies, observing widening of the QRS, alteration in contractility and malignant arrhythmias with subsequent heart failure; due to the alteration (blocking) of the G protein-mediated modulation of ion channels (Ca^{++} and K^+), mitochondrial metabolism and ATP production.

The first clinical findings are tachyarrhythmias and hypertension, later hypotension and bradyarrhythmias (severe toxicity), myocardial depression and low output associated with arrhythmias (conduction delay, AV branch blocks, PR prolongation, ventricular ectopias, ventricular tachycardia, ventricular fibrillation, torsade de pointes, sinus arrest, asystole). Patients with ischemic heart disease and conduction disorders favor the presentation of cardiotoxicity.

The serum concentrations required for severe cardiotoxicity (except bupivacaine) to occur are higher than those for tonic-clonic seizures.

Bupivacaine is the one that produces the greatest cardiotoxicity, due to the strong attraction and dissociation of sodium channels, as well as the effects on slow calcium channels; triggering

LOCAL ANESTHETIC TOXICITY: PREVENTION AND TREATMENT

ventricular tachycardia and fibrillation. Bupivacaine per se has a slower dissociation of the channel in relation to other LAs, producing a more persistent block of the channel; there is also an indirect effect (favors the appearance of hypotension and arrhythmias).¹⁶⁻²³

4. Preventive measures for LA poisoning.

The prevention of toxicity in clinical practice is based on the determination of the minimum concentration of anesthesia for different peripheral blockades.

All procedures performed under loco-regional anesthesia must be performed under adequate conditions and preventing complications; the administration of the local anesthetic guided by ultrasound, basic non-invasive monitoring (pulse oximeter, cardioscope and digital baumanometer) to identify cardiovascular complications early and perform the necessary maneuvers); also prevent overdose by means of aspiration prior to infiltration, test dose and dose fractionation.

- a) Use LA with less toxicity. Among these we have ropivacaine and levobupivacaine.
- b) Administration of benzodiazepines, to prevent the presentation of seizures due to CNS toxicity.
- c) Provide lower doses, volume and concentrations of LA.
- d) Use of adjuvants.
- e) Administer test doses of 3-5 ml of LA and wait 5 minutes before the full application of the dose, to avoid intravascular doses.
- f) Slow administration (5 ml every 10 seconds), frequent aspiration and, at divided doses (reduces the presentation of severe cases of toxicity).
- g) Continuously monitor cardiovascular and respiratory function and state of consciousness.
- h) Use ultrasonography.

- i) Visualization of expansion due to LA deposit in the nerve or plexus.

Administration of benzodiazepines (raises seizure threshold).²⁴⁻²⁵

5. Local anesthetic emergencies management.

- 1) Recognize signs of severe neurological (altered mental state, agitation or loss of consciousness, with or without tonic-clonic seizures) and / or cardiovascular signs (sinus bradycardia, conduction blocks, asystole and ventricular tachycardia).
- 2) Request help.
- 3) Establish a patent airway, assisted or controlled ventilation, with 100% oxygen.
- 4) Seizures exacerbate metabolic acidosis and should be treated immediately. Barbiturates, benzodiazepines (midazolam in doses of 0.05 to 0.1 mg / kg of intravenous weight) or propofol (0.5 to 1 mg / kg of intravenous weight, even more if the seizures are refractory to benzodiazepine therapy) are administered. In case of cardiovascular instability, it is suggested to avoid the use of propofol.
- 5) Administration of fluids and / or vasopressors (ephedrine, phenylephrine), elevation of the legs to treat hypotension.
- 6) Basic and advanced life support measures (ACLS), administration of epinephrine in case of cardiac arrest is used to improve systemic vascular resistance and myocardial contractility, (1 µg / kg) although it has been questioned for favoring tachyarrhythmias. In case of arrhythmias, amiodarone is administered. It could be given initially by a rapid intravenous infusion; 15 mg / min during the first 10 minutes, followed by a slow infusion of 1 mg / min during 6 hours, and then maintaining infusion at 0.5 mg / min for 18 hours, do not to exceed a maximum daily dose of 2.2 g. The administration of norepinephrine is also suggested. The use of vasopressin (adverse

LOCAL ANESTHETIC TOXICITY: PREVENTION AND TREATMENT

metabolic outcomes) should be avoided. Calcium channel blockers, beta-blockers and LA are contraindicated (do not use lidocaine as an antiarrhythmic).

Cardiopulmonary bypass, if available, should be considered.²³⁻²⁶

7) Lipid solutions (LS).

- Mechanisms of action are unknown, but it is theorized that it acts as an intravascular lipid deposit that binds to LA molecules, inactivating them, or stimulating mitochondrial fatty acid metabolism and ATP synthesis at the myocardial level and as a direct inotropic to increase intracellular calcium content at myocardial level.
- The solubility of long-lasting LAs in ELs and their high binding capacity to them, probably explains their clinical efficacy in the management of toxicity by the former.
- Long chain triglycerides are more effective than medium chain ones; likewise, the pharmacokinetic properties of LAs (hydrophobicity) favors this effect; acidosis decreases their binding effect.
- It is recommended:
 - a) Have 1 liter of 20% lipid solution in all places where regional blocks are performed.
 - b) Request help.
 - c) Recommended administration of 20% lipid solutions:
 - Start with an initial bolus of 1.5 ml / kg of body weight (calculated by lean mass) in one minute.
 - Maintenance infusion: 0.25 ml / kg of weight / min.
 - If the condition does not subside, repeat the bolus every 3 or 5 minutes and raise the maintenance infusion to 0.5 ml / kg of weight x min. If sinus rhythm recovers, lower it again to 0.25 ml / kg / min.

- It should be maintained for at least 10 minutes after achieving hemodynamic stability. An upper limit of 10 ml / kg is recommended for the first 30 minutes of treatment.
- Do not exceed a total of 5-8 μg / kg of body weight during the resuscitation period.
- Keep patients monitored all the time.
- No standard of care is defined for the use of intravenous lipid emulsion (ILE), although the American Heart Association recommends its use in local anesthetics systemic toxicity (LAST), and the American College of Medical Toxicology recommends considering the circumstances of instability hemodynamics resulting from lipid-soluble xenobiotics.
- Treatment without cardiac arrest. Hypotension management, bradycardia or tachycardia. Consider lipid emulsion treatment.
- Follow-up: in either case, transfer the patient to the critical care unit for subsequent observation.²⁴⁻²⁹

Adverse effects.

The most common, despite safe and adequately tolerated doses, are alterations in the systemic inflammatory response, allergic and anaphylactic reactions, headache, drowsiness, dizziness, diaphoresis, dyspnea, nausea, vomiting, hyperthermia and hypercoagulability. Late effects, such as thrombocytopenia, jaundice, volume overload, increased transaminases, leukopenia, warfarin resistance, interference with membrane oxygenation circuits, hepatosplenomegaly, pancreatitis, fat embolism (particles > 5 μ), pulmonary embolism (associated with the dose and infusion rate).³⁰⁻³²

Contraindications.

Presence of lipid disorders, egg allergies, acute myocardial infarction and should be administered with caution in patients with anemia, severe liver disease, coagulopathies, lung disease and patients at risk of fat embolism.³¹⁻³³

LOCAL ANESTHETIC TOXICITY: PREVENTION AND TREATMENT

Bupivacaine resuscitation is characterized by refractoriness to the usual pharmacological measures, considering extracorporeal circulation in these cases. Pharmacological treatment is with 20% lipids or lipid emulsions (purified soybean oil / triglycerides and free fatty acids), 1.2% egg yolk lecithin, 2.25% glycerin, water and electrolytes.³⁴⁻³⁵

5. BIBLIOGRAPHY.

- 1) Neal J, Bernards CM, Butterworth JF, Di Gregorio G, Drasner K, Hejtmanek MR, Mulroy MF, Rosenquist RW, Weinberg GL. ASRA Practice Advisory on Local Anesthetic Systemic Toxicity. *Reg Anesth Pain Med* 2010;35:152Y161
- 2) Mulroy MF. Systemic toxicity and cardiotoxicity from local anesthetics: incidence and preventive measures. *Reg Anesth Pain Med*. 2002;27: 556Y561
- 3) Dillane D, Finucane BT. Local anesthetic systemic toxicity. *Can J Anaesth* 2010;57:368-380.
- 4) Barrington MJ, Watts SA, Gledhill SR, et al. Preliminary Results of the Australasian Regional Anaesthesia Collaboration A Prospective Audit of More Than 7000 Peripheral Nerve and Plexus Blocks for Neurologic and Other Complications. *Reg Anesth Pain Med* 2009;34:534-41
- 5) Vasques F, Behr AU, Weinberg G, Ori C & Di Gregorio G. A Review of Local Anesthetic Systemic Toxicity Cases Since Publication of the American Society of Regional Anesthesia Recommendations: To Whom It May Concern. *Reg Anesth Pain Med* 2015;40:698-705.
- 6) Weinberg GL. Treatment of local anesthetic systemic toxicity (LAST). *Reg Anesth Pain Med* 2015;40:706-711.
- 7) Prentiss JE. Cardiac arrest following caudal anesthesia. *Anesthesiology* 1979;50:51-53.
- 8) Albright GA. Cardiac arrest following regional anesthesia with etidocaine or bupivacaine. *Anesthesiology* 1979;51:285-287.
- 9) Barrington MJ, Weinberg GL, Neal JM. A call to all readers: educating all surgeons on preventing and treatment of local anaesthetic systemic toxicity. *ANZ J Surg* 2016;86:636-637.
- 10) Heavner JE. Local Anesthetics, *Curr Opin Anesthesiol* 2007, 20336-342.
- 11) Valencia Gómez RE, García Araque HF. Toxicidad por anestésicos locales: revisión de la literatura. *Rev Col Anest*. 2011;39(1):40-54 (doi:10.5554/rca.v39i1.160)
- 12) Zink W, Graf BM. Local Anesthetic Myotoxicity *Reg Anesth Pain Med* 2004;29:333-340
- 13) Mengzhu L, Shuqing J, Xiang Z, Zhendong X, Xiu N, Lingling Z, Zhiqiang L. Does Magnesium Sulfate as an Adjuvant of Local Anesthetics Facilitate Better Effect of Perineural Nerve Blocks? A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Clin J Pain* 2016;32:1053–1061
- 14) Zink W, Seif C, Bohl JR, et al. The acute myotoxic effects of bupivacaine and ropivacaine after continuous peripheral nerve blockades. *Anesth Analg* 2003; 97:1173-9.
- 15) Sará Ochoa JE, Bernal V, González AM, Alzate AN. Síndrome neurológico transitorio por anestésicos locales: un caso clínico con bupivacaína. *MEDICINA U.P.B.* 2015;34(2):155-58

LOCAL ANESTHETIC TOXICITY: PREVENTION AND TREATMENT

- 16) Fuentes R, Molina I, Contreras JI, Nazar C. Toxicidad sistémica por anestésicos locales: consideraciones generales, prevención y manejo. *ARS MEDICA Rev Ciencias Méd* 2017; 42: 25-32 DOI: <http://dx.doi.org/10.11565/arsmed.v42i3.995>
- 17) <https://www.openanesthesia.org/local-anesthetics-systemic-toxicity/>
- 18) Nouette-Gaulain K, Capdevilac X, Rossignol R. Local anesthetic 'in-situ' toxicity during peripheral nerve blocks: update on mechanisms and prevention. *Curr Opin Anesthesiol* 2012, 25:589-595 DOI:10.1097/ACO.0b013e328357b9e2
- 19) López-Timoreda F. Fármacos anestésicos locales. En: Moreno L, Lizasoain I. Velazquez. *Farmacología básica y clínica*. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2004.
- 20) Huang YP, Prior ME, Mather LC, *et al.* Cardiovascular and central nervous system effects of intravenous levobupivacaine and bupivacaine in sheep. *Anesth Analg* 1998; 86:797-804.
- 21) Xu-jiao Y, Wei Z, Yu-jie L, Feng-xian L, Zhong-jie L, Hua-li X, Lu-ying L, Rui X, Shi-yuan X. Neurotoxicity Comparison of Two Types of Local Anaesthetics: Amide-Bupivacaine versus Ester-Procaine. *Scientific Reports* | 7:45316 | DOI: 10.1038/srep45316
- 22) Graf BM, Abraham I, Eberbach N, Kunst G, Stowe DF, Martin E. Differences in cardiotoxicity of bupivacaine and ropivacaine are the result of physicochemical and stereoselective properties. *Anesthesiology* 2002 Jun; 96(6):1427-34.
- 23) Bardsley H, Gristwood R, Barker H, *et al.* A comparison of the cardiovascular effects of levobupivacaine and rac-bupivacaine following intravenous administration to healthy volunteers. *Br J Clinical Pharmacol* 1998; 46:245-9.
- 24) Morrison SG, Domínguez JJ, Frascarolo P *et al.* Cardiotoxic effects of levobupivacaine, bupivacaine and ropivacaine. *Reg Anesth Pain Med* 1998; 23:3 suppl:50.
- 25) Rosenberg PH, Veering BT, Urmeý WF. Maximum recommended doses of local anesthetics: A multifactorial concept. *Reg Anesth Pain Med* 2004;29:564-575.
- 26) Altermatt FR. Dosis máximas de anestésicos locales. *Rev Chil Anestesia*. 2007; 36:71-6.
- 27) Mauch J, Jurado OM, Spielmann N, Bettschart-Wolfensberger R, Weissm. Resuscitation strategies from bupivacaine-induced cardiac arrest. *Pediatr Anaesth* 2012;22(2):124-9 doi: 10.1111/j1460-9592.2011.03688.x Epub 2011 Aug 29
- 28) <http://www.lipidrescue.org>
- 29) <http://www.asahq.org/clinical/Anesthesiology-CentricACLS.pdf>
- 30) , <http://www.resus.org.uk/pages/caLocalA.htm>
- 31) Beloeil H, Mazoit JX. Pharmacologie des anesthésiques locaux. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Anesthésie-Réanimation, 36-320-A-10, 2010.

LOCAL ANESTHETIC TOXICITY: PREVENTION AND TREATMENT

- 32) Cao D, Heard K, Foran M, Koyfman A. Intravenous lipid emulsion in the emergency department: a systematic review of recent literature. *J Emerg Med* 2015;648(3):387-97. doi: 10.1016/j.jemermed.2014.10.009. Epub 2014 Dec 19.
- 33) Mazoit JX. Cardiac arrest and local anaesthetics. *Presse Med* 2013;42(3):280-6. doi: 10.1016/j.lpm.2012.04.016. Epub 2012 Jun 14.
- 34) Motayagheni N, Phan S, Nozari A, Atala A. Lipid Emulsion, More Than Reversing Bupivacaine Cardiotoxicity: Potential Organ Protection. *J Pharm Pharm Sci* (www.cspCanada.org) 2017;20:329-31
- 35) Espinoza UAM. Intoxicación por anestésicos locales y utilidad de los lípidos al 20%. *Rev Chil Anest*, 2010;39:76-8

NORMAS PARA LOS AUTORES

El Boletín SOMAT es una publicación de la Sociedad Mexicana de Anestesiología en Trauma, A.C. digital, bimensual.

Publicará contribuciones de las secciones que abajo se indican escritas en Arial 12 puntos, 1.5 espacio, márgenes de 2.5 cm, sin sangría ni justificación derecha. Todos los escritos serán evaluados por pares.

I. Editoriales. Escrito por el editor o editores invitados.

II. Trabajos científicos (investigación).

III. Trabajos de revisión

IV. Reporte de casos clínicos

V. Perlas en el manejo del paciente con trauma

VI. Evaluación de casos

VII. Aspectos legales, éticos-bioéticos, riesgos profesionales del profesional de la salud

VIII. Historia, arte en la medicina

IX. Políticas de salud

X. Cartas al editor

*** Originales en español e inglés en el ámbito de las especialidades médicas (anestesiología, medicina crítica, urgencias médico quirúrgicas, trauma y ortopedia, cirugía general, rehabilitación, neurocirugía, imagenología), enfermería, medicina prehospitalaria relacionadas al manejo del paciente traumatizado y/o en estado crítico en particular y de otras áreas en general.

Todos los artículos deberán contar con una página inicial:

1. Título en español e inglés

2. Título breve en español e inglés

3. Nombre del autor (es) y cargos institucionales

4. Nombre, adscripción, teléfono, dirección postal, correo electrónico del autor principal y contacto y para correspondencia

5. Resumen en español e inglés. Máximo media cuartilla.

Palabras clave en español e inglés (se recomienda revisar Descripción en Ciencias de la Salud (DECS, <http://decs.bus.br/E/homepage.htm>) y del Medical Subject Headings del Index Medicus (<http://www.nlm.nih.gov/mesh/>).

5.1 Trabajos científicos de investigación. El resumen contará con:

* Antecedentes

* Material y métodos

* Resultados

* Conclusiones

5.2 Trabajos de revisión / Historia o Arte de la Medicina / Aspectos Legales, Éticos-Bioéticos, Riesgos Profesionales del Profesional de la Salud.

El resumen será en extenso

5.3 Casos clínicos

El resumen será en extenso

6. Desarrollo del trabajo (artículo)

Posterior al resumen y palabras clave:

6.1 Científicos / Investigación

- Introducción o antecedentes

- Material y Métodos

- Resultados

- Conclusiones

- Bibliografía

6.2 Trabajos de Revisión

- Cuadro de contenido

- Cuerpo del manuscrito:

--- Introducción

--- Antecedentes

--- Desarrollo del tema

- Bibliografía

6.3 Caso Clínico

- Introducción

- Reporte o descripción del caso

- Discusión

- Conclusiones

- Bibliografía

6.4 Evaluación de Casos

- Antecedentes

- Datos clínicos del paciente

- Preguntas diagnóstico y manejo

- Respuestas

- Resumen patología, diagnóstico y manejo

- Bibliografía

7. Fuentes de financiamiento en su caso

8. Posible conflicto de interés de los autores (en su caso)

9. Bibliografía.

Las referencias de artículos publicados de revistas, capítulos de libros y libros completos se referirán de acuerdo al estilo Vancouver (www.icmje.org).

NORMAS PARA LOS AUTORES

Se indicará arábigamente y en forma consecutiva de acuerdo a la aparición en el texto.

a) Revistas periódicas

Kern SE, Xie G, White JL, Egan TD. A response surface analysis of propofol-remifentanyl pharmacodynamic interaction involunters. *Anesthesiology* 2004;100:1373-81 Referir el doi

b) Capítulos de libros.

Hoffman BB, Le antagonists. In: *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 8a Edition. Eds. Gilman AG, Rail TW, Nies AS. New York: Pergamon Press, 1990:229-43

c) Libros completos.

Boiselle PM, McCloud TC, Abbot GF. Thoracic imaging: case review. Philadelphia: Elsevier Mosby, 2001

d) Libros y artículos en internet. Agregar la fecha consultada, disponible en <http://www.....> y el doi...

10. Cuadros y figuras

Una por página, poniendo pie del cuadro o figura. Si es de alguna revista o libro poner de dónde se tomó y pedir la autorización del autor o editorial para publicación.

Enviar todos los artículos dirigidos a somat.contacto@gmail.com en atención a Dr. Jaime Rivera Flores Editor del Boletín SOMAT.

GUIDELINES AUTHORS

SOMAT Newsletter is a bimonthly digital publication of the Sociedad Mexicana de Anestesiología en Trauma, A.C.

SOMAT Newsletter accepts the following types of manuscripts, in Arial font size 12 points, 1.5 spacing and 2.5 cm margins, with no indentation or right justification. All manuscripts will be peer reviewed.

- I. Editorials. Written by the editor or guest editors.
- II. Scientific works (research).
- III. Review papers
- IV. Clinical cases
- V. Pearls in management of patient with trauma
- VI. Case evaluation
- VII. Legal, ethical-bioethical aspects, professional risks of the health professional
- VIII. History, art in medicine
- IX. Health policies
- X. Letters to the editor

*** Original texts in Spanish and English in medical specialties (anesthesiology, critical medicine, medical surgical emergencies, trauma and orthopedics, general surgery, rehabilitation, neurosurgery, imaging), nursing, medicine prehospital care related to patient management traumatized and / or critically ill in particular and of other areas in general.

All manuscripts should have the following sections:

Title page:

1. Original title in Spanish and English
2. Running title in Spanish and English
3. Authors' name and affiliation
4. Correspondence author: Name, affiliation, telephone, postal address and e-mail.
5. Summary: in Spanish and English. Maximum half page.

Keywords: in Spanish and English (it is recommended to review the **D e s c r i p t i o n i n H e a l t h S c i e n c e s (D E C S , <http://decs.bus.br/E/homepage.htm>) and Medical Subject H e a d i n g s f r o m i n d e x m e d i c u s (<http://www.nlm.nih.gov/mesh/>).**

Summaries should follow the sequence of the main body of the text:

5.1. Scientific research manuscripts:

- * Background
- * Material and methods
- * Results
- * Conclusions

5.2. Review manuscripts / History or Art of the Medicine / Legal Aspects, Ethics-Bioethics, Professional Risks of the Health Professional.

Summary should be *in extenso*.

5.3. Clinical cases

Summary should be *in extenso*.

6. Manuscript preparation

The following requirements should be fulfilled after the summary and keywords:

6.1 Scientific / Research papers

- Introduction or background
- Material and methods
- Results
- Conclusions
- Bibliography

6.2 Review manuscripts

- Table of contents
- Manuscript:
 - Introduction
 - Background
 - Development
- Bibliography

6.3 Clinical Case

- Introduction
- Report or description of the case
- Discussion
- Conclusions
- Bibliography

6.4 Case Evaluation

- Background
- Clinical data of the patient
- Diagnostic and management questions
- Answers
- Summary pathology, diagnosis and management
- Bibliography

7. Funding sources and conflict of interest declarations.

8. Bibliography

References to articles published in journals, book chapters and complete books should follow the standards indicated by the International Committee of Medical Journal Editors, Vancouver style (www.icmje.org), each of them numbered and ordered sequentially as they appear in the text with consecutive Arabic numerals.

Example:

a) Periodical journals

Kern SE, Xie G, White JL, Egan TD. A response surface analysis of propofol-remifentanyl pharmacodynamics involunters interaction *Anesthesiology* 2004;100;1373-81 Refer the doi

b) Book chapters.

Hoffman BB, Le antagonists. In: *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 8th Edition. Eds. Gilman AG, Rail TW, Nies AS. New York: Pergamon Press, 1990:229-43



GUIDELINES AUTHORS

c) Complete books.

Boiselle PM, McCloud TC, Abbot GF. Thoracic imaging: case review
Philadelphia: Elsevier Mosby, 2001

d) Books and articles on the internet:

Kern SE, Xie G, White JL, Egan TD. A response surface analysis of propofol-remifentanyl pharmacodynamics involunters interaction
Anesthesiology 2004;100;1373-8. Available from:
<http://anesthesiology.pubs.asahq.org/article.aspx?articleid=1943590>

9. Artwork and figures

One figure per page and with a “descriptive legend” for each one is required. If it was taken from another journal or book, a letter of approval for its use must be attached.

All submissions should be sent to SOMAT Newsletter:
somat.contacto@gmail.com in attention to Jaime Rivera Flores
MD Editor.

DE ANESTESIOLOGÍA

SOCIEDAD MEXICANA



EN TRAUMA, A.C.

página web: www.somat.org.mx
<http://www.somat.org.mx/index.php/boletin>