

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO
POSGRADO EN ANESTESIOLOGÍA Y RECUPERACIÓN

MONOGRAFÍA

**LIDOCAÍNA EN INFUSIÓN CONTINUA INTRAVENOSA EN EL
TRANSOPERATORIO COMO COADYUVANTE ANALGÉSICO
EN CIRUGÍA ELECTIVA**

**Trabajo Final de Graduación sometido a la consideración del
Comité de la Especialidad en Anestesiología y Recuperación
para optar por el grado y título de Especialista en
Anestesiología y Recuperación**

MARÍA FERNANDA MURILLO MURILLO

CIUDAD UNIVERSITARIA RODRIGO FACIO

COSTA RICA, 2022

Agradecimiento

Agradezco a la Universidad de Costa Rica, por haberme brindado tan completa formación académica.

Agradezco al Hospital México, por haber sido mi casa durante los últimos 4 años. Doy gracias a mis profesores por su paciencia, esfuerzo y dedicación a lo largo de estos años de residencia, por sus enseñanzas, consejos y conocimientos transmitidos.

Gracias a mi tutora y lector, por ayudarme y orientarme en la realización de este proyecto de graduación.

Dedicatoria

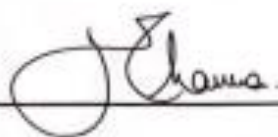
Agradezco a Dios por haberme permitido concluir esta etapa de mi vida con éxito.

Gracias a mi familia, que siempre ha estado presente, brindándome apoyo y cariño a lo largo de toda la carrera universitaria y principalmente, en esta etapa de finalización.

Agradezco a Mario, por su paciencia y comprensión, y principalmente por haber sido mi motor diario en esta etapa.

Agradezco a mis compañeros de trabajo, que más que compañeros, se han convertido en amigos y que a lo largo de estos cuatro años hemos compartido más que solo experiencias laborales.

Esta Tesis fue aceptada por la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Anestesiología y Recuperación de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de Especialista en Anestesiología y Recuperación.



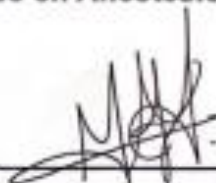
Dra. Himani Khanna Jiménez
Médico Especialista en Anestesiología y Recuperación
Tutora/ Profesor Guía



Dr. Juan Diego Montoya Calle
Médico Especialista en Anestesiología y Recuperación
Lector



Dra. Marielos Morera González
Médico Especialista en Anestesiología y Recuperación
Director (a) Coordinador (a)/ Representante
Programa de Posgrado en Anestesiología y Recuperación



Dra. María Fernanda Murillo Murillo
Sustentante



UNIVERSIDAD DE
COSTA RICA

SEP Sistema de
Estudios de Posgrado

Autorización para digitalización y comunicación pública de Trabajos Finales de Graduación del Sistema de Estudios de Posgrado en el Repositorio Institucional de la Universidad de Costa Rica.

Yo, María Fernanda Murillo Murillo, con cédula de identidad 206990742, en mi condición de autor del TFG titulado Lidocaína en infusión continua intravenosa en el transoperatorio como coadyuvante analgésico en cirugía electiva.

Autorizo a la Universidad de Costa Rica para digitalizar y hacer divulgación pública de forma gratuita de dicho TFG a través del Repositorio Institucional u otro medio electrónico, para ser puesto a disposición del público según lo que establezca el Sistema de Estudios de Posgrado. SI NO *

*En caso de la negativa favor indicar el tiempo de restricción: _____ año (s).

Este Trabajo Final de Graduación será publicado en formato PDF, o en el formato que en el momento se establezca, de tal forma que el acceso al mismo sea libre, con el fin de permitir la consulta e impresión, pero no su modificación.

Manifiesto que mi Trabajo Final de Graduación fue debidamente subido al sistema digital Kerwá y su contenido corresponde al documento original que sirvió para la obtención de mi título, y que su información no infringe ni violenta ningún derecho a terceros. El TFG además cuenta con el visto bueno de mi Director (a) de Tesis o Tutor (a) y cumplió con lo establecido en la revisión del Formato por parte del Sistema de Estudios de Posgrado.

INFORMACIÓN DEL ESTUDIANTE:

Nombre Completo: María Fernanda Murillo Murillo

Número de Carné: B14632 Número de cédula: 206990742

Correo Electrónico: mariafermu777@gmail.com

Fecha: 08 de agosto, 2022 Número de teléfono: 83374823

Nombre del Director (a) de Tesis o Tutor (a): Dra. Himani Khanna Jiménez

FIRMA ESTUDIANTE

Nota: El presente documento constituye una declaración jurada, cuyos alcances aseguran a la Universidad, que su contenido sea tomado como cierto. Su importancia radica en que permite abreviar procedimientos administrativos, y al mismo tiempo genera una responsabilidad legal para que quien declare contrario a la verdad de lo que manifiesta, puede como consecuencia, enfrentar un proceso penal por delito de perjurio, tipificado en el artículo 318 de nuestro Código Penal. Lo anterior implica que el estudiante se vea forzado a realizar su mayor esfuerzo para que no sólo incluya información veraz en la Licencia de Publicación, sino que también realice diligentemente la gestión de subir el documento correcto en la plataforma digital Kerwá.

CARTA DE REVISIÓN

San José, 30 de julio de 2022

Señores
Sistema de Estudios de Posgrado
Programa de Posgrado en Especialidades Médicas
Universidad de Costa Rica
Sede Rodrigo Facio

Estimados señores:

Por este medio, yo, Ana María Acosta Barrientos, mayor, soltera, filóloga, miembro de la Asociación Costarricense de Filólogos (ACFIL), carné nro. 100, vecina de San José, portadora de cédula de identidad nro. 1-1380-0827, hago constar que:

1. He revisado el trabajo final de graduación denominado “Lidocaína en infusión continua intravenosa en el transoperatorio como coadyuvante analgésico” para optar por el título de Especialista en Anestesiología y Recuperación.
2. El proyecto es sustentado por la estudiante María Fernanda Murillo Murillo, portadora de la cédula 206990742, carné B14632.
3. Revisé el texto en lo relativo a la ortografía y puntuación, riqueza, propiedad y precisión léxicas, adecuación morfosintáctica, construcción de los párrafos, uso de conectores y cohesión, así como lo correspondiente al formato de estilo y citación APA (7ma. edición). De igual modo se atendieron las particularidades solicitadas en el documento Lineamientos TFG Anestesiología y Recuperación de la Universidad.

En espera de que mi participación satisfaga los requerimientos del centro académico, se suscribe atentamente,



Ana María Acosta Barrientos
Filóloga/ Carné nro.100

Tabla de Contenidos

Índice de Figuras.....	viii
Índice de Tablas.....	viii
Abreviaturas	ix
Resumen.....	x
Abstract.....	xi
Introducción	12
Justificación	13
Pregunta de Investigación.....	14
Hipótesis	14
Objetivo General.....	14
Objetivos Específicos.....	14
Capítulo 1. Fisiopatología del Dolor	15
1.1 Definición de Dolor Agudo	15
1.2 Anatomía de Dolor Agudo.....	16
1.3 Mediadores Químicos en la Transducción y Transmisión de Dolor	18
1.4 Respuesta a la Lesión Quirúrgica	19
Capítulo 2. Farmacología	21
2.1 Historia del Uso de la Lidocaína	21
2.2 Farmacodinamia	22
2.3 Farmacocinética.....	25
2.4 Otros Usos de la Lidocaína.....	26
Capítulo 3. Aplicaciones Clínicas del uso de la Lidocaína en el Perioperatorio	28
3.1 Cirugía Abdominal Laparoscópica	28
3.2 Cirugía Abdominal Abierta	29
3.3 Cirugía Genitourinaria.....	32
3.4 Cirugía Obstétrica y Ginecológica.....	34
3.5 Cirugía Cardiorácica	35
3.6 Cirugía de Cadera.....	37

3.7 Cirugía de Columna	37
3.8 Cirugía de Mama	38
3.9 Cirugía de Otorrinolaringología	39
3.10 Cirugía Bariátrica	40
3.11 Cirugía Ambulatoria	41
3.12 Otras Aplicaciones Clínicas	41
Capítulo 4. Eficacia y Seguridad	43
4.1 Eficacia de la Lidocaína Intravenosa como Coadyuvante Analgésico	43
4.2 Seguridad de la Lidocaína Intravenosa como Coadyuvante Analgésico	44
A) Concentraciones plasmáticas de lidocaína y toxicidad asociada	44
B) Factores de riesgo que predisponen a la toxicidad con anestésico local.....	47
C) Eventos adversos asociados al uso de lidocaína intravenosa	50
D) Recomendaciones actuales para su uso	51
Capítulo 5. Intoxicación por Anestésico Local.....	54
5.1 Epidemiología	54
5.2 Fisiopatología.....	54
5.3 Prevención	55
5.4 Presentación Clínica	56
5.5 Tratamiento.....	57
Capítulo 6. Análisis.....	60
Capítulo 7. Conclusiones	63
Capítulo 8. Protocolo Resumen de Uso de Lidocaína en Infusión Continua Intravenosa como Coadyuvante Analgésico	64
Referencias Bibliográficas	65

Índice de Figuras

Figura 1. Vías del dolor.	17
Figura 2. Diagrama que relaciona concentraciones plasmáticas de lidocaína y sus efectos tóxicos.	45
Figura 3. Mecanismos de acción de la terapia de emulsión lipídica.....	59
Figura 4. Protocolo resumen de uso de lidocaína en infusión continua intravenosa como coadyuvante analgésico.	64

Índice de Tablas

Tabla 1. Mecanismos de acción de la lidocaína.....	24
--	----

Abreviaturas

AL: anestésico local

AMPA: ácido α -amino-3-hidroxi-5-metilo-4-isoxazolpropiónico

BIS: Índice biespectral

CGRP: péptido relacionado con el gen de la calcitonina

FDA: Administración de alimentos y medicamentos de los Estados Unidos

IDA: Intervalo dinámico amplio

ISAL: Intoxicación sistémica por anestésico local

Mcg/kg: microgramo por kilogramo

Mcg/ml: microgramos por mililitro

Mg/kg/h: miligramo por kilogramo por hora

MmHg: milímetros de mercurio

NK-1: Neuroquinina 1

NMDA: N-metil-D-aspartato

ROS: especies reactivas de oxígeno

SNC: Sistema Nervioso Central

TRL: terapia de resucitación lipídica

Resumen

La lidocaína en infusión continua se ha utilizado en los últimos años con el objetivo de disminuir el consumo de opioides en el postquirúrgico y sus efectos adversos, gracias a sus propiedades analgésicas, antiinflamatorias y antihiperalgésicas.

Este proyecto consiste en una revisión bibliográfica sistemática de las principales bases de datos (Medline, Pubmed, Cochrane Library, Clinicalkey, BINASSS, Uptodate) de artículos publicados entre el año 2012 y el 2022, y libros relacionados con el tema, tanto de literatura en español como en inglés.

La revisión permite afirmar que el uso de lidocaína intravenosa en cirugía abdominal, columna, cirugía bariátrica y prostatectomía radical principalmente, ha demostrado disminución en las escalas de dolor, así como en el consumo de opioides en el postquirúrgico inmediato y en las primeras 24 horas.

La evidencia no es concluyente en todos los procedimientos quirúrgicos estudiados, no obstante, sí ofrece disminución en las escalas de dolor y consumo de opiáceos en gran número de estos. Además, ha demostrado menor estancia hospitalaria, íleo adinámico, náuseas y vómitos postoperatorios.

Palabras clave: lidocaína, anestésico local, cirugía electiva, infusión intravenosa

Abstract

Lidocaine in continuous infusion has been used in recent years with the purpose of reducing postoperative opioid consumption and its adverse effects, due to its analgesic, anti-inflammatory and antihyperalgesic properties.

It consists of a systematic bibliographic review of the main databases (Medline, Pubmed, Cochrane Library, Clinicalkey, BINASSS, Uptodate) of articles published between 2012 and 2022 and books related to the subject, both literature in Spanish like in English.

The use of intravenous lidocaine in abdominal surgery, spine, bariatric surgery and radical prostatectomy, mainly, has shown a decrease in pain scales, as well as in opioids consumption in the immediate postoperative period and in the first 24 hours.

The evidence is not conclusive in all the surgical procedures studied, however, it does offer a decrease in pain scales and opiate consumption in a large number of them. In addition, it has shown shorter hospital stay, adynamic ileus, postoperative nausea and vomiting.

Keywords: lidocaine, local anesthetic, elective surgery, intravenous infusion

Introducción

En las últimas dos décadas, el manejo del dolor postquirúrgico ha tomado relevancia, siendo considerado una responsabilidad ética con el paciente por parte del anestesiólogo. Además, se ha implementado el uso de la analgesia multimodal, donde a través de los coadyuvantes analgésicos, se logran disminuir las altas dosis de opioides y sus efectos deletéreos. La lidocaína en infusión, así como ketamina y sulfato de magnesio, y la analgesia regional han tomado relevancia en los últimos años (Hadzic, 2017).

Para un adecuado control del dolor, además de la analgesia multimodal, se describe el concepto de analgesia preventiva, el cual consiste en atenuar la sensibilización central que sería ocasionada por un estímulo doloroso y la reacción inflamatoria desencadenada por este mismo, lo que se ha relacionado también con menor dolor crónico (Hadzic, 2017)

La lidocaína, también conocida como lignocaína, fue descrita inicialmente por Vaughn Williams como antiarrítmico clase 1b y posteriormente, se determinó su utilidad como aminoamida y su respectiva función como anestésico local (Chu et ál., 2020).

A través del estudio de la farmacocinética y farmacodinamia de la lidocaína, se evidenciaron sus propiedades analgésicas, antiinflamatorias y antihiperálgicas. Es por esta razón, que la lidocaína en infusión continua se ha incorporado dentro de las múltiples posibilidades de analgesia multimodal, con el objetivo de disminuir el consumo de opioides en el postquirúrgico y sus efectos adversos (Soto, Naranjo y Calero, 2018).

El presente trabajo de investigación consiste en evaluar la utilidad de la lidocaína como coadyuvante analgésico, utilizada en esquema de bolo intravenoso seguido de infusión continua en el transoperatorio en diferentes cirugías electivas y determinar si su uso disminuye el dolor postquirúrgico en las primeras 24 horas e impacta en el consumo de opioides en el postoperatorio.

Justificación

El pobre control del dolor representa una de las consecuencias menos deseables posterior al acto quirúrgico. Los opioides constituyen la base del manejo del dolor en el perioperatorio; sin embargo, su utilidad se ha visto limitada por la alta incidencia de complicaciones postquirúrgicas, tales como: vómito, prurito, enlentecimiento del tránsito intestinal, retención urinaria, hipotensión y la que mayor registro de gravedad tiene, la depresión respiratoria.

Avances en la analgesia multimodal han contribuido a reemplazar la monoterapia con opioides, favoreciendo la disminución de sus efectos indeseables. En los últimos años, se ha desarrollado el concepto de analgesia ahorradora de opioides, en donde los coadyuvantes como la lidocaína, la ketamina, el sulfato de magnesio y los gabapentinoides han tomado relevancia.

La lidocaína, es un anestésico local del tipo amino amida, que además cuenta con utilidad como coadyuvante analgésico. Recientemente se han descrito sus propiedades antiinflamatorias, permitiendo su uso en diferentes tipos de cirugía (principalmente, cirugía abdominal mayor, pero además cirugía de mama, prostatectomía radical abierta, cirugía ortopédica, entre otras), haciendo énfasis en que la lidocaína en infusión mejora la analgesia y disminuye el uso de opioides en el postquirúrgico.

Esta revisión bibliográfica pretende realizar un análisis de la evidencia que respalda el uso de la lidocaína en infusión como coadyuvante analgésico y determinar si realmente su uso mejora la analgesia y disminuye el consumo de opioides en las primeras 24 horas postquirúrgicas. Además, se revisará cuál es el protocolo con más evidencia para el uso de la lidocaína como coadyuvante analgésico.

Pregunta de Investigación

¿El uso de la lidocaína intravenosa en el transoperatorio mejora el nivel de analgesia y disminuye el uso de opioides en el postoperatorio?

Hipótesis

La lidocaína es un anestésico local cuyas propiedades antiinflamatorias, antihiperalgésicas y antinociceptivas permiten su uso como coadyuvante analgésico, con la consecuente disminución en el consumo de opioides en el postquirúrgico.

Objetivo General

Determinar si el uso de lidocaína en infusión en el transoperatorio mejora la analgesia y disminuye el uso de opioides en el postoperatorio.

Objetivos Específicos

1. Estudiar la farmacocinética y la farmacodinamia que justifica el uso de la lidocaína como coadyuvante analgésico en el transoperatorio.
2. Verificar el beneficio del uso de la lidocaína como coadyuvante analgésico transoperatorio y su impacto en la disminución del consumo de opioides en el periodo postquirúrgico.
3. Determinar el riesgo-beneficio del uso de la lidocaína como coadyuvante analgésico en el transoperatorio.

Capítulo 1. Fisiopatología del Dolor

1.1 Definición de Dolor Agudo

La Asociación Internacional del Estudio del Dolor lo define como “una experiencia sensitiva y emocional desagradable relacionada con daño tisular real o potencial, descrita en términos de dicho daño” (Butterworth, Mackey y Wasnick, 2018). El dolor es una sensación protopática, reconocida por receptores de alto umbral, que se propaga por fibras nerviosas pequeñas ligeramente mielinizadas (A Delta) y no mielinizadas (C). Las formas más comunes de dolor agudo son postquirúrgico, postparto, postrauma y relacionado con enfermedades médicas agudas (Butterworth, Mackey y Wasnick, 2018).

La respuesta al dolor puede variar entre un individuo y otro, así como en la misma persona según el momento en que este se perciba. La percepción del dolor requiere la presencia de neuronas especializadas capaces de detectar un estímulo, transducirlo y conducirlo al sistema nervioso central para producir una respuesta (Butterworth, Mackey y Wasnick, 2018).

El dolor agudo es producto de una lesión o de un proceso inflamatorio de los tejidos, es una función protectora, para facilitar su reparación y cicatrización. (Rivera-Ordoñez, 2016). En este tipo de dolor se pueden identificar cuatro procesos fisiológicos: a) transducción, b) transmisión, c) modulación y d) percepción (Butterworth, Mackey y Wasnick, 2018).

El dolor agudo nociceptivo se puede clasificar en dos tipos, según su origen y características: a) somático, el cual se subdivide en superficial (piel, tejido subcutáneo y membrana mucosas) que se caracteriza por ser bien localizado, penetrante, punzante, pulsátil o quemante; y en profundo (músculos, tendones, articulaciones y huesos) que se caracteriza por ser de localización no precisa, sordo e insidioso y b) visceral, que se debe al proceso patológico de un órgano o su recubrimiento y a su vez, se subdivide en visceral o parietal (Butterworth, Mackey y Wasnick, 2018).

1.2 Anatomía de Dolor Agudo

En la vía aferente, el dolor viaja a través de tres vías neuronales desde la periferia hasta la corteza cerebral, albergando los cuerpos neuronales de las neuronas aferentes en los ganglios de la raíz dorsal. Cada una de estas tiene un axón que se bifurca en dos extremos: uno, que va a los tejidos periféricos y el otro, al asta dorsal de la médula espinal, donde hace sinapsis con la neurona de segundo orden, decusa línea media y asciende a través del tracto espinotalámico lateral hasta el tálamo, donde hace sinapsis con las neuronas de tercer orden, que se propagan hasta la circunvolución postcentral de la corteza cerebral (Butterworth, Mackey y Wasnick, 2018).

Una vez que las fibras aferentes ingresan en la médula espinal, se separan por tamaño, quedando las que son mielinizadas grandes hacia medial y las no mielinizadas pequeñas hacia lateral, estas pueden ascender o descender de uno a tres segmentos en el tracto de Lissauer antes de hacer sinapsis con las neuronas de segundo orden (Butterworth, Mackey y Wasnick, 2018).

Las neuronas de primer orden a nivel del asta dorsal de la médula espinal, también hacen sinapsis con interneuronas, neuronas simpáticas y neuronas motoras del asta ventral (Butterworth, Mackey y Wasnick, 2018).

Las neuronas del segundo orden se clasifican en dos tipos: a) neuronas nociceptivas específicas, las cuales solo manejan estímulos dolorosos, están dispuestas en la lámina I de Rexed, cuentan con campos receptivos somáticos bien delimitados y solo reaccionan a estímulos de alto umbral; y por otro lado, las de b) intervalo dinámico amplio (IDA), que además, perciben señales no dolorosas de fibras tipo A β , A δ y C, son el tipo más abundante en el asta dorsal y aún más, en la lámina V de Rexed (Butterworth, Mackey y Wasnick, 2018).

El tracto espinotalámico se considera la principal vía del dolor, se origina en la materia blanca de la médula espinal y se divide en lateral o neoespinotalámico, que se proyecta al núcleo posterolateral ventral del tálamo y transmite localización, intensidad y duración del dolor; y medial o paleoespinotalámico, que se proyecta a la parte medial del tálamo y se encarga de las percepciones neurovegetativas y emocionales desagradables del dolor (Butterworth, Mackey y Wasnick, 2018).

Figura 1. Vías del dolor.

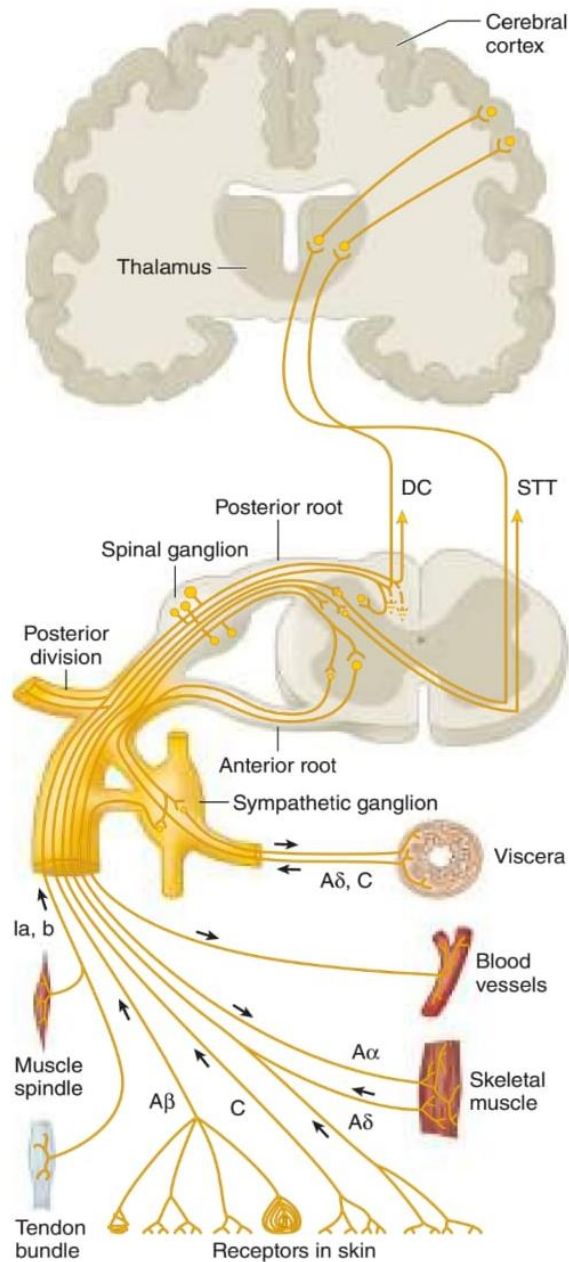


FIGURE 47-1 Pain pathways. DC, dorsal column; STT, spinothalamic tracts.

Tomado de: Morgan and Mikhail's Clinical Anesthesiology, 6th edition, página 905.

De igual manera, el dolor se divide en dos componentes, según el tipo de fibra que lo conduce, se describe un “primer dolor” que es rápido, penetrante, bien localizado, con una latencia breve de 0.1 segundos, conducido por fibras de tipo A δ y un “segundo dolor” de inicio más lento, sordo y mal localizado, conducido por fibras tipo C. (Butterworth, Mackey y Wasnick, 2018).

La mayoría de sensaciones dolorosas son percibidas a nivel de terminaciones nerviosas libres, las cuales se conocen como nociceptores; estos se caracterizan por ser de umbral alto para su activación; sin embargo, tienen la capacidad de producir adaptación tardía, sensibilización y postdescarga después de estimulación repetida. (Butterworth, Mackey y Wasnick, 2018).

En relación con los nociceptores, existen diferentes tipos, algunos de los ejemplos son: a) mecanorreceptores, que responden a estímulos de pinchazo y pellizco, b) nociceptores silenciosos, que reaccionan a la presencia de inflamación y c) nociceptores polimodales, que responden a presión excesiva, extremos de temperatura, bradicinina, histamina, serotonina, hidrogeniones, potasio, prostaglandinas, capsaicina y trifosfato de adenosina (Butterworth, Mackey y Wasnick, 2018).

Según la localización, los nociceptores se dividen en a) cutáneos, que se encuentran presentes a nivel de la piel, b) somáticos profundos, a nivel de músculos, tendones, aponeurosis y huesos, estos son menos sensibles a los estímulos dolorosos, pero se sensibilizan con facilidad y c) viscerales, que se localizan en los órganos internos, son en general tejidos insensibles con nociceptores silenciosos, algunos como el corazón, pulmón, testículos y conductos biliares cuentan con nociceptores específicos, mientras que el resto de órganos tiene nociceptores polimodales (Butterworth, Mackey y Wasnick, 2018).

1.3 Mediadores Químicos en la Transducción y Transmisión de Dolor

Los neurotransmisores más importantes relacionados con la vía aferente del dolor son la sustancia P y el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP), siendo el glutamato el aminoácido excitatorio más importante (Butterworth, Mackey y Wasnick, 2018).

La producción del dolor en el periodo postquirúrgico, se atribuye a dos mecanismos fundamentales: el primero de ellos es la lesión directa de fibras nerviosas debido a la técnica quirúrgica y el segundo es la liberación de mediadores químicos capaces de activar y sensibilizar diferentes terminaciones nerviosas libres, principalmente mecanorreceptores A β (mielínicos) y receptores tipo C (polimodales amielínicos). El dolor no solamente se produce por activación de los receptores, sino también por inflamación de los tejidos, lo que producirá sensibilización periférica, aumentando la sensibilidad de los nociceptores, o bien disminuyendo su umbral de activación (Rivera-Ordoñez, 2016).

Diversas sustancias participan en el fenómeno de sensibilización periférica, las cuales aumentan la sensibilidad del receptor al aumentar la permeabilidad de los canales iónicos a través de segundos mensajeros, tales como: sustancia P, prostaglandinas, histamina, péptido asociado con el gen de la calcitonina, bradicinina, entre otras; permitiendo la expresión de proteínas o enzimas que afectan el receptor y su habilidad para transmitir la señal dolorosa (Rivera-Ordoñez, 2016).

Además del fenómeno anterior, se describe también el fenómeno de sensibilización central, el cual se produce en las neuronas del asta posterior de la médula espinal, conocido como “fenómeno de *wind up*”. El cual consiste en una estimulación sostenida de las neuronas del asta posterior, principalmente por sustancia P y glutamato, sobre receptores lentos NK-1 (Neuroquinina 1) y rápidos AMPA (ácido α -amino-3-hidroxi-5-metilo-4-isoxazolpropiónico), produciendo despolarización de la neurona, activando también al receptor NMDA (N-metil-D-aspartato) y disminuyendo así su umbral de excitación (Rivera- Ordoñez, 2016).

1.4 Respuesta a la Lesión Quirúrgica

El dolor agudo produce una respuesta sistémica proporcional a su intensidad, mediada por el sistema nervioso simpático y endocrino. La activación simpática produce la liberación de catecolaminas de la médula suprarrenal, afectando el funcionamiento de los diferentes órganos y sistemas, resultando en un incremento de la morbilidad perioperatoria (Butterworth, Mackey y Wasnick, 2018).

A nivel cardiovascular, se produce un aumento de la presión arterial, resistencia vascular sistémica e irritabilidad miocárdica, todo esto conduce a un aumento del consumo de oxígeno y del gasto cardiaco, que eventualmente podría empeorar o precipitar isquemia miocárdica (Butterworth, Mackey y Wasnick, 2018).

En cuanto a los cambios en el sistema respiratorio, se ha documentado que se produce un aumento en el consumo total de oxígeno y la producción de dióxido de carbono, llevando a un aumento en la ventilación por minuto. Además, debido al dolor, se produce una disminución en el movimiento del tórax, reduciendo así el volumen corriente y la capacidad residual funcional, promoviendo la aparición de atelectasias, cortocircuito intrapulmonar, hipoxemia e hipoventilación (Butterworth, Mackey y Wasnick, 2018).

El aumento del sistema simpático favorece íleo paralítico y la retención urinaria, además, hay hiperproducción de ácido gástrico, propiciando el desarrollo de úlceras por estrés y predisponiendo a broncoaspiración (Butterworth, Mackey y Wasnick, 2018).

Producto de la liberación de catecolaminas, glucagón y cortisol se produce un metabolismo catabólico, llevando a un balance nitrogenado negativo, intolerancia a los carbohidratos y un aumento de lipólisis. Además, hay activación del sistema de renina-angiotensina-aldosterona y la hormona antidiurética, favoreciendo la retención de sodio y agua, y además, expansión del espacio extracelular (Butterworth, Mackey y Wasnick, 2018).

A nivel hematológico, se ha visto un aumento de la adhesividad plaquetaria asociado a disminución de la fibrinólisis, generando hipercoagulabilidad. En cuanto al sistema inmunológico, se ha determinado que el dolor produce leucocitosis y que afecta de manera negativa al sistema reticuloendotelial, predisponiendo a los pacientes al desarrollo de posibles infecciones, crecimiento tumoral y metástasis (Butterworth, Mackey y Wasnick, 2018).

Cabe mencionar que el dolor no solamente produce cambios a nivel de los diferentes órganos y sistemas, sino también produce un impacto negativo a nivel psicológico, ocasionando principalmente ansiedad, trastornos del sueño, frustración e ira (Butterworth, Mackey y Wasnick, 2018).

Capítulo 2. Farmacología

2.1 Historia del Uso de la Lidocaína

En 1884, se introdujo la cocaína, un éster de ácido benzoico, como el primer anestésico local, utilizado en Oftalmología. Posteriormente, en 1905, se introdujo el primer anestésico local sintético, la procaína (Flood y Rathmell, 2021) La lidocaína es un anestésico local (AL), de tipo amino amida, fue sintetizada en 1942, se clasifica además como un antiarrítmico tipo Ib, aprobada para el uso humano en 1948. Desde 1951 han sido descritas sus propiedades analgésicas en el postoperatorio utilizada de forma intravenosa. Además, se han demostrado otros usos clínicos, más utilizados en la actualidad, como lo son los bloqueos anestésicos o analgésicos, locales y regionales, haciendo uso de sus propiedades antinociceptivas, antiinflamatorias y antibacteriales (Chu et ál., 2020).

Al igual que el resto de anestésicos locales, la estructura química de la lidocaína consta de 4 subunidades, la primera es el núcleo aromático, el cual está compuesto por un anillo bencénico, que le confiere solubilidad a la molécula. La segunda subunidad está formada por la unión éster-amida. La tercera, la forma una cadena hidrocarbonada, que influye en la liposolubilidad, duración de acción y toxicidad. Y la última subunidad, es el grupo amina, el cual se encarga de la hidrosolubilidad y la unión a proteínas (Ochoa-Anaya, Aguirre-Ibarra y Franco-Cabrera, 2017).

Otra característica de la lidocaína, es que se considera una base débil, la cual se une a proteínas plasmáticas en un 70%. La principal proteína a la que se une es la glicoproteína α -1; sin embargo, en concentraciones muy elevadas es capaz de unirse a la albúmina, y es aquí cuando producen efectos no deseados (Ochoa-Anaya, Aguirre-Ibarra y Franco-Cabrera, 2017).

En cuanto al metabolismo de la lidocaína, al ser de tipo amino-amida, es metabolizada casi en su totalidad en el hígado antes de ser excretada. Se conoce que producto del proceso, se obtiene un metabolito activo, conocido como monoetilglicina xilidida (Ochoa-Anaya, Aguirre-Ibarra y Franco-Cabrera, 2017).

Históricamente, la lidocaína se ha utilizado como anestésico local y en el manejo de arritmias ventriculares. Además, su uso intravenoso ha sido principalmente para el

manejo de síndromes de dolor crónico neuropático. No obstante, en los últimos años ha surgido particular interés en la coadyuvancia que la lidocaína podría ofrecer y sus potenciales efectos benéficos en el manejo del dolor agudo (Masic et ál., 2018).

Resultado de los efectos adversos que genera el uso de opioides en el postoperatorio, se ha dirigido el interés hacia otros medicamentos no opioides (Dunn y Durieux, 2017). Desde la primera vez que se utilizó de forma intravenosa, en el año de 1961, hasta la actualidad, varios metaanálisis han establecido la eficacia del uso de la lidocaína intravenosa mostrando una disminución en el dolor y en los requerimientos de opioides en las primeras 24 horas postquirúrgicas (Chu et ál., 2020)

Además, en una revisión de 45 estudios de Cochrane se evidenció que disminuía el dolor en las primeras 4 horas postquirúrgicas y hasta 24 horas después, no así 48 horas después (Chu et ál., 2020⁸). Algunos beneficios adicionales documentados son reducción en náuseas, menor íleo adinámico, menor consumo de opioides y disminución en la estancia hospitalaria (Dunn y Durieux., 2017).

2.2 Farmacodinamia

La evidencia clínica del efecto analgésico de la lidocaína intravenosa deriva del su uso en el dolor crónico neuropático. Inicialmente, los modelos animales sugerían que el efecto sistémico se evidenciaba predominantemente a nivel de nervios dañados o disfuncionales, en los cuales prevenía la despolarización de la membrana neuronal. Además, se creía que prevenía la neoproliferación de canales de sodio y bloqueaba su disparo espontáneo (Eipe, Gupta y Penning et ál., 2016).

La lidocaína actúa principalmente bloqueando los canales de sodio dependientes de voltaje, evitando su despolarización (Chu et ál., 2020). Estos canales están compuestos por una subunidad α y una o más subunidades β . La lidocaína atraviesa la membrana neuronal, según el pH pasa a su forma no ionizada; sin embargo, en su forma ionizada se une a la porción S6 del dominio 4 de la subunidad α . La afinidad por los canales varía según el estado del canal, siendo más afín cuando el canal se encuentra abierto (Soto, Naranjo y Calero, 2018).

Existen múltiples mecanismos de acción descritos para la lidocaína, mediante los cuales puede producir efectos antinociceptivos, antihiperalgésicos y antiinflamatorios. Algunos de estos son bloqueo de corrientes de potasio, bloqueo de receptores muscarínicos y de dopamina presinápticos, inhibición de leucotrienos B4 y de otras citoquinas proinflamatorias, inhibición de la liberación de histamina y liberación de prostaglandinas (Chu et ál., 2020).

Se dice que el mecanismo principal que explica el efecto analgésico de la administración intravenosa de la lidocaína es el aumento de los niveles de acetilcolina en el líquido cefalorraquídeo, que causa una inhibición de las vías descendentes del dolor, inhibición de los receptores de glicina y aumento de liberación de receptores endógenos (Soto, Naranjo y Calero et ál., 2018).

El mecanismo de acción del efecto analgésico de la lidocaína es multifactorial; existen otros mecanismos descritos, por ejemplo, disminuye la excitabilidad del asta dorsal de la médula espinal y disminuye la excitabilidad de las fibras C no mielinizadas. Además, a través de los receptores NMDA y los receptores de neuroquinina en la médula espinal, la lidocaína actúa tanto directa como indirectamente disminuyendo la despolarización postsináptica (Chu et ál., 2020).

De igual manera, el efecto antiinflamatorio también es multifactorial. Su efecto se debe a que se inhibe la liberación de leucotrienos B4 e interleuquinas-1, se reduce la liberación de histamina y tiene efecto inhibitorio sobre las células mononucleares y polimorfonucleares. Por otro lado, aumenta la actividad de las células T asesinas naturales (NK) reduciendo las posibles complicaciones infecciosas (Chu et ál., 2020).

Otro de los efectos beneficiosos es la disminución de la inflamación a nivel vascular, que se ve reflejado en el menor daño del endotelio microvascular y su hiperpermeabilidad. También se ha visto que disminuye la síntesis de prostaglandinas, lo que confiere un fuerte efecto antiinflamatorio (Chu et ál., 2020).

Entre otras de sus propiedades, se ha descrito como antioxidante, al inhibir la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) y su interacción con las membranas fosfolípídicas; además interfiere con la formación de radicales mitocondriales (Soto, Naranjo y Calero, 2018).

La lidocaína bloquea el *priming* de los polimorfonucleares, esto se refiere al proceso por medio del cual se produce una respuesta exagerada de liberación de citoquinas y especies reactivas de oxígeno y donde las células son activadas subsecuentemente por un segundo mensajero. Este proceso de *priming* se presenta en síndromes clínicos severos, trauma y cirugía. Las ROS generan daño al endotelio, llevando a injuria vascular y orgánica (Dunn y Durieux et ál., 2017).

Tabla 1. Mecanismos de acción de la lidocaína

Efecto	Mecanismo de acción
<p>Antinociceptivo</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Bloqueo de canales de sodio voltaje-dependientes • Bloqueo de receptores muscarínicos presinápticos y receptores dopaminérgicos • Bloqueo de corrientes de potasio • Reducción de excitabilidad y conducción de fibras C no mielinizadas • Disminución de la excitabilidad del asta dorsal de la médula espinal • Modulación de los receptores NMDA • Aumento en los niveles de acetilcolina en el líquido cefalorraquídeo • Inhibición de liberación de opioides endógenos
<p>Antihiperalgésico</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibición de los receptores NMDA • Alteración de mecanorreceptores mecanoinsensibles

Antiinflamatorio

- Inhibición de leucotrienos B4
- Inhibición de la liberación del anión superóxido
- Bloqueo de interleucina 1
- Inhibición de la liberación de histamina
- Reducción de citoquinas proinflamatorias
- Inhibición de liberación de prostaglandinas
- Atenuación de la inflamación vascular
- Aumento de la inmunidad celular

Traducida al español desde: Intravenous lidocaine infusion for the management of early postoperative pain: A comprehensive review of controlled trials (Chu et ál., 2020).

2.3 Farmacocinética

La lidocaína intravenosa tiene un rápido inicio de acción y una corta duración, aproximadamente 20 minutos una vez administrada (Chu et ál., 2020). En infusión continua, se necesitarían aproximadamente de 4 a 8 horas para lograr concentraciones plasmáticas en estado estacionario, siendo la vida media sensible al contexto, luego de una infusión continua de 3 horas, de 20 a 40 minutos en promedio (Eipe, Gupta y Penning , 2016).

En cuanto a la distribución, va de los órganos más a los menos vascularizados, y se ha calculado que su volumen de distribución es de aproximadamente de 0.6-4.5 L/kg (Chu et ál., 2020⁸). Asimismo, es metabolizada por el hígado en aproximadamente 90% a través del citocromo P450, principalmente CYP3A1 y CYP1A2, por medio de dealquilación oxidativa a monoetilglicina xilidida, seguida de hidrólisis a xilidida (Flood y Rathmell, 2021).

También, posee una alta tasa de extracción hepática; sin embargo su metabolismo no solamente depende de la capacidad metabólica del hígado, sino también del flujo sanguíneo hepático. (Eipe, Gupta y Penning , 2016). Los metabolitos activos, monoetilglicina xilidida y glicina xilidida, aunque tienen menor potencia, pueden acumularse y producir intoxicación (Chu et ál., 2020).

Uno de los metabolitos activos, el monoetilglicina xilidida, es menos efectivo que la lidocaína para bloquear los canales de sodio; sin embargo, posee el mismo potencial antiaritmogénico y proconvulsivante. (Soto, Naranjo y Calero, 2018).

Tanto sus metabolitos como el compuesto entero, son excretados vía renal y menos del 10% permanece sin cambios en la orina. La vida media de la lidocaína es de 1.5 a 2 horas después de la dosis bolo intravenosa; sin embargo, se puede prolongar con la duración de las infusiones. El metabolismo se ve reducido en enfermedad hepática, insuficiencia cardíaca y posterior a isquemia miocárdica (Chu et ál., 2020). Además, durante el mantenimiento de la anestesia con anestésicos volátiles se produce también una disminución del flujo sanguíneo hepático y consecuentemente una disminución en el metabolismo de la lidocaína (Flood y Rathmell, 2021).

La lidocaína en infusión utiliza un modelo de dos compartimentos para lograr concentraciones terapéuticas, las cuales se han descrito entre 0.5 y 5 µg/ml. Se recomienda que el cálculo de las dosis sea con base en el peso ideal, y que la infusión sea reducida o suspendida posterior a 24 horas para evitar toxicidad (Chu et ál., 2020).

2.4 Otros Usos de la Lidocaína

En los últimos años se han investigado otros usos de la lidocaína. Uno de los más importantes, es su uso en el dolor crónico postoperatorio relacionado principalmente a procedimientos como toracotomía, mastectomía o amputación de extremidades, en donde se ha observado que la hiperalgesia inducida por opioides progresa a dolor crónico. Se ha documentado que al utilizar lidocaína intravenosa en infusión disminuye el área de hiperalgesia, esto en pacientes sometidas a mastectomía. En otro estudio, se observó que al utilizar esta misma terapia, redujo el dolor crónico postmastectomía en un 12% (Soto, Naranjo y Calero, 2018).

Actualmente se mantiene en investigación si el uso de lidocaína en infusión reduce el riesgo de disfunción cognitiva postoperatoria. Los investigadores basan sus hipótesis en que la exposición a los anestésicos inhalados activa las caspasas, incrementando así la síntesis y la acumulación de la proteína β -amiloide, además de la hiperfosforilación de la proteína tau, tal y como sucede en la enfermedad de Alzheimer. Se ha observado que, al utilizar lidocaína, se disminuyen los requerimientos de

anestésicos volátiles como el sevoflurano, y que por lo tanto, se disminuyen sus efectos tiempo y dosis dependiente (Soto, Naranjo y Calero, 2018).

De acuerdo con evidencia reciente, se cree que tanto la lidocaína como otros anestésicos locales podrían tener impacto en la progresión y la recurrencia del cáncer. De manera indirecta, se cree que inhibe el estrés neuroendocrino en respuesta a una cirugía, además reduce los requerimientos de anestésicos volátiles y opioides. Mientras que, de manera directa, actúa a través de mecanismos moleculares en las células cancerígenas. (Soto, Naranjo y Calero, 2018).

Se ha observado que las células tumorales expresan canales de sodio voltaje dependientes y que, a mayor actividad de estos canales, mayor comportamiento metastásico poseen las células. Los investigadores sugieren que la lidocaína, al bloquear los canales de sodio voltaje dependientes, reducen la habilidad de las células cancerígenas de generar metástasis. Además, los anestésicos locales poseen propiedades antiproliferativas. No obstante, se requieren más investigaciones en este campo (Soto, Naranjo y Calero, 2018).

Capítulo 3. Aplicaciones Clínicas del uso de la Lidocaína en el Perioperatorio

3.1 Cirugía Abdominal Laparoscópica

Se ha estudiado el uso de lidocaína en cirugía abdominal laparoscópica incluyendo salpingectomía, colecistectomía, cirugía renal, apendicetomía y gastrectomía (Chu et ál., 2020).

En un estudio realizado en el 2014, aleatorizado, doble ciego, prospectivo y controlado con placebo, en 64 pacientes, a quienes se les realizó resección colónica laparoscópica, fueron asignados en 2 grupos, uno placebo y otro con protocolo de lidocaína intravenosa. Se les administró un bolo de 1.5 mg/kg, seguido de una infusión de 2 mg/kg/h durante el procedimiento, que posteriormente se disminuyó a 1 mg/kg/h durante 24 horas. Se documentó que el dolor fue menor a las 2, 12 y 24 horas en el grupo que se le administró lidocaína, además, de un menor consumo de ketorolaco de rescate (Tikuišis et ál., 2014).

Un estudio aleatorizado, ciego y controlado con placebo, realizado en 85 pacientes, a los cuales se les realizó colecistectomía laparoscópica, donde se les administró lidocaína intravenosa dosis bolo de 1.5 mg/kg y posteriormente, 2 mg/kg/h en infusión hasta el final de la cirugía, se documentó una disminución estadísticamente significativa en la intensidad del dolor a las 2 y a las 6 horas postquirúrgicas y una reducción en el consumo de fentanilo a las 24 horas. Asimismo, se evidenció una mejor recuperación intestinal y una menor liberación de citoquinas plasmáticas que en el grupo control (Song et ál., 2017).

Se revisaron diez estudios controlados y randomizados, en los cuales se utilizaba un bolo de lidocaína al momento de la inducción de 1.5 mg/kg en nueve de ellos y en el restante se utilizaba 2mg/kg. En todos, posterior a la dosis bolo, se administró una dosis de mantenimiento en infusión que variaba de 1.3 a 3 mg/kg/h, y su duración variaba desde 24 hasta 30 horas. En nueve estudios solamente la comparaban con placebo, mientras que en uno utilizaban lidocaína más fentanil. En todos los estudios se administraron opioides postoperatorios para manejo del dolor, así

como analgésicos no opioides; en 5 de estos que incluían acetaminofén 15 mg/kg, ketorolaco 30 mg o 0.5 mg/kg y metamizol 1 gramo (Chu et ál., 2020).

Al evaluar los resultados obtenidos se observó que se encontraron resultados mixtos. En cuatro estudios no se observó mejoría en las escalas de dolor; sin embargo, en los 6 estudios restantes se describió menor dolor en las primeras 24 horas postquirúrgicas en aquellos pacientes que recibieron lidocaína intravenosa. En ocho de los estudios, se observó disminución en el uso de opioides en el postquirúrgico en las primeras 24 horas (Chu et ál., 2020).

En un estudio doble ciego controlado y randomizado, publicado en el 2020, en 64 pacientes sometidos a hernioplastía inguinal laparoscópica, se evaluó la eficacia de la lidocaína en infusión en el dolor postoperatorio. El protocolo utilizado consistía de una dosis bolo de 1.5 mg/kg, seguida de una infusión de 2 mg/kg/h. El objetivo primario a evaluar era el uso de morfina en el postquirúrgico, el cual fue significativamente menor en el grupo que utilizó lidocaína, 0 a 1 mg *versus* 4mg en promedio, en el grupo placebo. Además, se evidenció menor dolor, tanto en reposo como en movimiento, y menor incidencia de náuseas y vómitos en el grupo en el que se administró lidocaína intravenosa (Ghimire et ál., 2020).

Un estudio controlado y randomizado, realizado en población pediátrica en el año 2016, evidenció la eficacia de la lidocaína intravenosa en infusión en apendicectomía laparoscópica en cuanto a requerimiento de opioides en el transoperatorio con un protocolo de 1.5 mg/kg dosis bolo, seguido de 1.5 mg/kg/h hasta finalizar la cirugía. Además, se observó un mayor tiempo transcurrido para requerir un analgésico en el grupo de lidocaína. No hubo diferencia en el consumo de anestésico inhalado ni en la incidencia de náuseas y vómitos postoperatorios (Kaszyński et ál., 2021).

3.2 Cirugía Abdominal Abierta

El uso de lidocaína en cirugía abdominal abierta se ha estudiado en cirugías menos complejas, tales como: histerectomía abdominal con o sin ooforectomía, colecistectomía electiva, prostatectomía radical retropúbica, apendicectomía y cirugía colorrectal (Chu et ál., 2020).

En un estudio doble ciego, placebo controlado, en 36 pacientes a quienes se les realizó gastrectomía subtotal, a un grupo se les administró lidocaína intravenosa dosis bolo de 1 mg/kg seguido de una infusión de 2 mg/kg/h. Al grupo control se le administró solución salina al 0.9%. La analgesia postoperatoria se manejó con fentanilo, en modo controlado por el paciente, con bolos de 0.3 mcg/kg cada 15 min e infusión de 0.2 mcg/kg/h. Se documentó que el dolor fue menor en el grupo con lidocaína en las primeras 24 horas. Además, el requerimiento de fentanilo fue menor en este grupo (Yon et ál., 2014).

En el 2017 se publicó un estudio prospectivo y aleatorizado, realizado en 120 pacientes. A estos se les realizó colecistectomía abierta, se dividieron en 2 grupos: a uno, se les aplicó un protocolo con lidocaína, el cual consistía en 30 minutos previo a la incisión quirúrgica una dosis bolo de 1.5 mg/kg, seguido de una infusión de 1.5 mg/kg/h hasta 1 hora después del cierre en piel. Se determinó que tanto las puntuaciones de dolor, como los requerimientos analgésicos fueron menores en el grupo tratado con lidocaína comparado con el grupo placebo, ambos valores con significancia estadística (Shahzad, Shafiq y Ali, 2017).

En un ensayo clínico realizado en 58 pacientes, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo, fueron sometidos a cirugía colorrectal por laparotomía, se dividieron en dos grupos, al grupo de lidocaína se le administró una dosis bolo de 1.5 mg/kg seguido de 1mg/kg/h durante 48 horas. Los resultados mostraron que no hubo diferencia significativa en cuanto a estancia hospitalaria, puntuación en escalas de dolor y retorno de función intestinal, pero sí una reducción significativa en el consumo de opioides, tanto a las 24 como a las 72 horas postquirúrgicas (Ho et ál., 2018).

En la revisión de Cochrane publicado en el 2015 (Kranke et ál., 2015) y posteriormente actualizada en el 2018, Weibel y sus colegas revisaron un total de 68 estudios, incluyeron tanto cirugía abdominal abierta como laparoscópica, documentando las escalas de dolor en las primeras 24 horas postquirúrgicas. Aquí, encontraron que la lidocaína intravenosa reduce las escalas de dolor en las primeras 4 horas postquirúrgicas con significancia estadística. Sin embargo, no encontraron un beneficio clínico a las 24 o 48 horas postquirúrgicas. No obstante, sí documentaron

reducción en el consumo de opioides estadísticamente significativo, así como menor íleo adinámico y náuseas y vómitos postoperatorios (Weibel et ál., 2018).

Un estudio prospectivo, doble ciego, randomizado, placebo-controlado, realizado entre los años 2018 y 2019, en 80 pacientes sometidos a diferentes cirugías abdominales, fueron divididos en 2 grupos: a uno, se les aplicó un protocolo con lidocaína intravenosa dosis bolo de 1 mg/kg seguido de una infusión de 2 mg/kg/h previo a la incisión quirúrgica, hasta 1 hora después de haber finalizado el procedimiento; al otro grupo, se le administró solución salina a la misma velocidad de infusión. Las escalas de dolor a las 2, 4, 8 y 12 horas tuvieron una diferencia estadísticamente significativa, no así a las 24 horas. Además, se documentó un consumo de morfina significativamente menor (Atif et ál., 2019).

En 8 estudios se administró un bolo de lidocaína seguido de una infusión que variaba de 0.075 a 3 mg/kg/h, alcanzando concentraciones en promedio de 5.5 mg/L (5.5 µg/ml). Se comparó el efecto analgésico de la ketamina intravenosa a 0.2 mg/kg/h en las primeras 2 horas y posteriormente 0.12 mg/kg/h por 24 horas en el postoperatorio *versus* la lidocaína intravenosa; sin embargo, no se encontraron diferencias significativas (Chu et ál., 2020).

En tres estudios se demostró mejoría del control del dolor postoperatorio en pacientes sometidos a colecistectomía abierta, prostatectomía retropúbica, histerectomía abdominal abierta y cirugía colónica abierta. La efectividad del control del dolor con infusión de lidocaína varía entre un estudio y otro, lo que sugiere que la evidencia es inconclusa (Chu et ál., 2020).

En un metaanálisis controlado randomizado, publicado en el 2020, se evaluó el impacto perioperatorio de lidocaína intravenosa en cirugía colorrectal. Se revisó un total de 10 estudios, con una población de 508 pacientes. De estos, a 265 se les administró lidocaína en infusión y a 243 se les administró placebo. Se evidenciaron resultados positivos en cuanto a retorno de función gastrointestinal, menor estancia hospitalaria y disminución en las escalas de dolor; no obstante, mencionan que no es una diferencia clínicamente relevante y que por lo tanto, se necesita más evidencia (Rollins et ál., 2020).

En pacientes sometidos a cirugía colorrectal, la evidencia sugiere que la infusión de lidocaína intravenosa durante el perioperatorio, podría ser tan efectiva como la administración de AL en *single shot* a través de un catéter epidural al comparar las escalas de dolor y disminución en el consumo de opioides (Dunn y Durieux, 2017).

Se investigó, en un estudio controlado, randomizado y doble ciego si esta terapia es beneficiosa en la cirugía colorrectal robótica; sin embargo, utilizando un protocolo de 1.5 mg/kg al momento de la inducción seguido de 1.5mg/kg/h hasta 2 horas después de la cirugía, no se logró encontrar una diferencia significativa en el consumo de opioides en el postquirúrgico (Herzog et ál., 2020).

En las hepatectomías, el catéter epidural, el cual es considerado como terapia de primera línea en el manejo de dolor en cirugía abdominal mayor, no siempre es la mejor opción, debido a la coagulopatía que ocurre entre los 2 a 5 días posteriores a la cirugía. No obstante, por la misma alteración de la función hepática y el metabolismo de la lidocaína a nivel hepático, no se habían realizado estudios clínicos previamente. (Xu et ál., 2021).

En un estudio controlado, doble ciego, randomizado, prospectivo, publicado en el 2021, con 260 pacientes sometidos a hepatectomías, se propuso un protocolo de analgesia con lidocaína intravenosa intraoperatorio, con una dosis bolo de 1.5 mg/kg seguida de 1.5 mg/kg/h hasta el final del procedimiento quirúrgico. En las primeras 72 horas postquirúrgicas, se manejaría con analgesia intravenosa controlada por el paciente con lidocaína 30 mg/kg, sufentanil 2 mcg/kg y granisetron 12 mg, todo diluido en 200 ml de solución salina al 0.9%. El estudio pretende evaluar severidad de dolor a las 24 horas y como objetivos secundarios el consumo de morfina a las 24, 48 y 72 horas, recuperación de función intestinal estancia hospitalaria y niveles de factores inflamatorios. Aún no se han publicado los resultados (Xu et ál., 2021).

3.3 Cirugía Genitourinaria

En un estudio publicado en el 2016, en pacientes sometidos a prostatectomía radical, se realizó un protocolo de lidocaína perioperatoria al 2% con una dosis bolo de 0.075 ml/kg (1.5 mg/kg) y posteriormente, se administró a 0.075 ml/kg/h intravenoso (1.5 mg/kg/h), con la variación de que en las siguientes 24 horas se colocó una infusión

subcutánea a 0.075 ml/kg/h (1.5 mg/kg/h). Se documentó que redujo la estancia hospitalaria, dolor postoperatorio y consumo de morfina en las primeras 24 horas (Weinberg et ál., 2016).

Un estudio randomizado, doble ciego, publicado en el 2018, en pacientes sometidos a lumbotomía bajo anestesia general, se utilizó una dosis bolo de 1.5 mg/kg 30 minutos antes de la incisión en piel, seguido de una infusión de 2 mg/kg/h hasta el final de la cirugía. Participaron un total de 60 pacientes, entre 18 y 80 años, documentándose una reducción de un 27% en el consumo de remifentanilo intraoperatorio con respecto al grupo control, además de menores requerimientos de isoflurano para mantener índice bispectral (BIS) entre 40 y 60 (Nakhli et ál., 2018).

Los pacientes sometidos a trasplante renal experimentan dolor importante en el postoperatorio producto de la reacción inflamatoria tanto local como sistémica, además se presenta dolor neuropático secundario al daño de fibras nerviosas que requiere incluso, la administración de fentanilo intravenoso para ser controlado, aun con todos sus efectos adversos conocidos, tales como: náuseas, constipación y el más importante, depresión respiratoria (Abdellatif e Ibrahim, 2020).

La lidocaína, se ha utilizado como un analgésico y antiinflamatorio, que modula la respuesta inflamatoria excesiva. En el 2020, el protocolo propuesto por Abdellatif e Ibrahim consistía de una dosis bolo de 1.5 mg/kg, seguido de 2 mg/kg/h comparado con solución salina a 10 ml/h durante el tiempo de cirugía. En la unidad de recuperación se les administró 0.5 mcg/kg de fentanilo en caso de dolor, cada 10 minutos, hasta 2mcg/kg, para mantener escalas de dolor por debajo de 4 (Abdellatif e Ibrahim, 2020).

Se evidenció que disminuye significativamente los requerimientos de fentanilo tanto intraoperatorio como en el postoperatorio temprano. Además, se evidenció una reducción en los requerimientos de los anestésicos inhalados hasta un 25%. Se observó también un mejor control de la frecuencia cardiaca y la presión arterial, con menores fluctuaciones (Abdellatif e Ibrahim, 2020).

En pacientes sometidos a prostatectomía radical retropúbica, se ha observado una disminución de al menos 50% en el consumo de opioides en el postoperatorio y una mejoría en las escalas de dolor en dos tercios de los pacientes que utilizaron

regímenes de lidocaína intravenosa. También, se evidenció menor íleo adinámico y estancia hospitalaria (Dunn y Durieuz, 2017).

En una revisión publicada en el 2017, con pacientes a quienes se les realizó prostatectomía radical, se les aplicó un bolo de lidocaína de 1.5 mg/kg inmediatamente antes de la inducción anestésica y posteriormente, se colocó una infusión de 3 mg/min para aquellos de más de 70 kg o 2 mg/min, si el peso era menor a 70 kg, hasta 60 minutos después de haber finalizado el procedimiento quirúrgico. Se encontró una disminución en las escalas de dolor a las 24 horas con significancia estadística. Además, se observó una disminución en el consumo de morfina de aproximadamente un 50% (Daykin, 2017).

La actualización en las guías de manejo del dolor en prostatectomía por cáncer, publicadas en el 2021, incluyen a la lidocaína intravenosa como una técnica analgésica sistémica no opioide, que evidencia una disminución en las escalas de dolor en comparación con los grupos placebo y un menor consumo de morfina, ambos en las primeras 24 horas. El protocolo utilizado fue de 1.5 mg/kg como dosis de inicio y 2 mg/kg/h como dosis de mantenimiento hasta el final de la cirugía. De manera que se recomienda su uso en prostatectomía abierta (Lemoine et ál., 2021).

3.4 Cirugía Obstétrica y Ginecológica

En un estudio doble ciego, randomizado y prospectivo, publicado en el 2015, realizado en 40 pacientes sometidas a histerectomía abdominal, donde recibieron una infusión de lidocaína a 2 mg/kg/h comparado con el grupo control que recibió el mismo volumen de solución salina al 0.9%, no se documentó diferencia significativa entre ambos grupos en cuanto a los niveles plasmáticos de interleucina-6. Tampoco se documentó una disminución en las escalas de dolor ni en el consumo de morfina postquirúrgico (Oliveira et ál., 2015).

Asimismo, en dos estudios en los que se sometió a pacientes a histerectomía total abdominal, se evidenció que no existe una diferencia significativa en cuanto a estancia hospitalaria, escala de dolor, consumo de opioides e incidencia de náusea y

vómitos, de manera que no se recomienda la lidocaína en infusión para este tipo de cirugía (Dunn y Durieux, 2017).

En pacientes embarazadas no se ha documentado un beneficio clínico; sin embargo, se ha visto relacionado con un aumento en la frecuencia cardíaca y la presión arterial y disminución en niveles sanguíneos de cortisol. Además, se ha determinado que no afecta la puntuación de Apgar neonatal ni su estado ácido base. De manera que se necesita mayor evidencia para determinar si podría ser beneficioso o no su uso en esta población (Dunn y Durieux, 2017).

Si bien es cierto, se debe recordar que durante la labor prolongada se produce acidosis fetal, lo que puede producir acumulación de moléculas de AL en el feto, lo que se conoce como fenómeno de secuestro iónico (Flood y Rathmell, 2021).

Además, es importante mencionar que en pacientes gestantes, el aclaramiento de la lidocaína está prolongado en hipertensión inducida por el embarazo, y por ende, la administración repetida o prolongada de lidocaína puede producir concentraciones plasmáticas mayores que en pacientes gestantes normotensas. De manera que, el uso de la lidocaína en infusión continua en esta población debe utilizarse con sumo cuidado (Flood y Rathmell, 2021).

Recientemente se estudió si pacientes que se someten a histeroscopia se benefician de la lidocaína en infusión para disminuir el dolor en el periodo postquirúrgico. El estudio se realizó en 85 pacientes, el grupo al que se le administró lidocaína recibió una dosis bolo de 1.5 mg/kg seguido de una infusión de 2 mg/kg/h durante la cirugía. Se evidenció una disminución estadísticamente significativa en la escala del dolor a las 0.5 y 4 horas. Por otro lado, hubo una reducción en el consumo de remifentanilo intraoperatorio, mas no así en el consumo de propofol (Peng et ál., 2021).

3.5 Cirugía Cardiotorácica

En un estudio realizado en pacientes sometidos a *bypass* coronario con un protocolo de 1.5 mg/kg dosis bolo, seguido de 30 mcg/kg/min en infusión continúa hasta 48 horas postquirúrgicas, excepto durante el *bypass* cardiopulmonar, no se observó diferencia en cuanto al dolor postoperatorio o el consumo de opioides ni

benzodiazepinas. Estudios posteriores, con dosis mayores de mantenimiento, de 4 mg/min/h mostraron resultados positivos en cuanto a mejoría en el deterioro cognitivo de los pacientes, pero no en las escalas de dolor (Dunn y Durieux et, 2017).

En una revisión publicada en el 2017, en pacientes sometidos a *bypass* coronario, se utilizó lidocaína intravenosa dosis bolo de 1,5 mg/kg inmediatamente antes de la inducción anestésica seguido de una infusión de 30 µg/kg/min durante 48 horas en el postoperatorio. No se encontró reducción ni en las escalas de dolor, ni en los requerimientos de fentanil postquirúrgicos (Daykin, 2017).

En otro estudio realizado en pacientes sometidos a toracoscopia video-asistida, se utilizó una dosis bolo de 1.5 mg/kg en la inducción seguido de una infusión continua de 3 mg/min si el peso era de más de 70 kg, o de 2 mg/min si era menor de 70 kg. No se evidenció diferencia estadísticamente significativa en las escalas de dolor o en el uso de opioides en el postoperatorio (Chu et ál., 2020).

En una revisión sistémica publicada en el 2021, sobre el uso de lidocaína en cirugía cardíaca, se evidenció que su uso tópico en los tubos torácicos previo a la inserción, se ha asociado con menores escalas de dolor en el postquirúrgico, así como menores requerimientos de fentanilo. También se documentó que la lidocaína al 2% colocada intrapleural se asocia con una disminución del dolor de forma significativa y una mejoría en el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (Boswell, et ál., 2021).

No obstante, de acuerdo a la revisión, la lidocaína en infusión no beneficia a este tipo de pacientes, una posible explicación es por la respuesta inflamatoria sistémica que produce el *bypass* cardiopulmonar. Lo anterior se explica basado en el concepto de que aproximadamente el 70% de la lidocaína se va a metabolizar en N-etilglicina, un inhibidor competitivo del transportador de la glicina 1, el cual regula la glicina extracelular, que es el principal neurotransmisor inhibitorio en la médula espinal. Al inhibirlo, aumenta la concentración de glicina a nivel plasmática y en el líquido cefalorraquídeo a nivel de médula espinal, asociándose con efectos antinociceptivos. No obstante, todo esto se encontraría alterado por la circulación extracorpórea. De manera que no se recomienda su uso en aquellas cirugías en las que el paciente deba ser sometido a *bypass* cardiopulmonar (Boswell et ál., 2021).

3.6 Cirugía de Cadera

La evidencia sugiere que en pacientes que van ser sometidos a reemplazo total de cadera no se beneficiarán de esta terapia, ya que se ha observado que no hay diferencia en las escalas de dolor ni en el consumo de morfina en las primeras 24 o 48 horas postquirúrgicas al haber recibido infusiones perioperatorias de 1.5 mg/min (Dunn y Durieux, 2017).

En una revisión publicada en el 2017, en pacientes sometidos a reemplazo total de cadera, se les aplicó un protocolo de lidocaína intravenosa de 1.5 mg/kg dosis bolo 30 minutos antes de la incisión quirúrgica, seguido de 1.5 mg/kg/h hasta 1 hora después del cierre quirúrgico. No se documentó una reducción significativa en el consumo de morfina ni en las escalas de dolor en reposo ni en movimiento comparado con el placebo (Daykin, 2017).

3.7 Cirugía de Columna

La evidencia sugiere que la lidocaína perioperatoria en infusión reduce las escalas de dolor y mejora de manera significativa la calidad de vida de los pacientes a 1 y 3 meses después de haberse sometido a cirugía de columna (Dunn y Durieux, 2017).

En un estudio realizado en el año 2018, prospectivo, doble ciego, se analizó el efecto de la lidocaína intravenosa en el dolor a largo plazo en cirugías de fusión espinal; utilizando 2 mg/kg al momento de la inducción y posteriormente 3 mg/kg/h en infusión durante la cirugía. Se registró que reduce el dolor postoperatorio documentado con escalas de dolor hasta 3 meses después, el consumo de morfina en las primeras 24 horas y el tiempo en que se requirió analgesia complementaria (Ibrahim, Aly y Farrag, 2018).

En un metaanálisis publicado en el 2020, se revisaron 4 estudios controlados y aleatorizados, en los cuales se valoró la efectividad de la lidocaína intravenosa en cirugía de columna, fueron 275 pacientes en total y se evidenció que reducía el dolor a las 6, 24 y 48 horas postquirúrgicas. Además, se demostró una disminución importante en el consumo de morfina y sus equivalentes opiáceos (Bi et ál. 2020).

En un estudio se realizó una infusión continua de 2 mg/kg/h, con dosis máximas de 200 mg/h al momento de la inducción, hasta el final de la cirugía. En otro estudio, en pacientes sometidos a microdissectomías, se administró una infusión continua de 2 mg/kg/h durante toda la cirugía, con un bolo de 1.5 mg/kg previamente (Chu et ál., 2020).

En ambos estudios, se observó una aparente disminución de la inflamación y del dolor en el postoperatorio. Además, sí hubo una diferencia significativa en cuanto al manejo del dolor en el grupo tratado con lidocaína, no así en la reducción en el consumo de opioides; sin embargo, si era mayor el consumo de fentanilo en el grupo placebo *versus* el trato con lidocaína. La estancia hospitalaria fue menor en el grupo de lidocaína intravenosa. En términos generales, se podría decir que en este tipo de cirugías la lidocaína es beneficiosa (Chu et ál., 2020).

Durante un estudio publicado en el 2021, en jóvenes entre 15 y 18 años con escoliosis idiopática juvenil, sometidos a instrumentación más fusión espinal posterior, se realizó un protocolo de lidocaína intravenosa intraoperatoria, con dosis bolo de 1 mg/kg, seguido de 2 mg/kg/h hasta el final de la cirugía. Se observó que el dolor postoperatorio fue significativamente menor en el grupo en el que se administró lidocaína y que el consumo de morfina disminuyó en un 46% (Lin et ál., 2021).

3.8 Cirugía de Mama

Se ha visto que en la cirugía de mama, la lidocaína en infusión no ha generado diferencias estadísticamente significativas en cuanto al consumo de opioides, estancia hospitalaria, íleo adinámico y escalas de dolor. No obstante, se han documentado beneficios a largo plazo, para reducir la incidencia de dolor crónico postoperatorio a los 3 y 6 meses postmastectomía (Dunn y Durieux, 2017).

Un metaanálisis de un total de 4 ensayos controlados y randomizados, en los que se pretendía comparar el beneficio de la lidocaína intravenosa *versus* un grupo placebo, no encontró diferencia significativa en escalas de dolor desde las 2 horas hasta los 3 días postquirúrgico; sin embargo, sí se documentó una menor cantidad de

analgésicos requeridos a las 72 horas y un menor riesgo de desarrollar dolor crónico a los 3 y a los 6 meses (Chang et ál. 2017).

En un estudio clínico, prospectivo, doble ciego, publicado en el 2017, realizado en 126 pacientes sometidas a mastectomía fueron asignadas al azar en 3 grupos: lidocaína, sulfato de magnesio y placebo; se les administró un protocolo de lidocaína de 1.5 mg/kg dosis bolo, seguido de 2 mg/kg/h en infusión *versus* sulfato de magnesio 2 mg/kg dosis bolo, seguido de 2 mg/kg/h en infusión. Se documentó que en el primer día postquirúrgico, las escalas de dolor fueron significativamente mayores en el grupo de la lidocaína. No obstante, a los 3 meses, el dolor era significativamente menor en este mismo grupo (Kim et ál., 2017).

Existen dos estudios principales en los cuales se compara el uso de lidocaína en infusión, en ambos, se administró un bolo de 1.5 mg/kg durante la inducción. En uno de estos se continuó la infusión con 2 mg/kg/h que se detuvo 2 horas postquirúrgico; mientras que en el otro, se administró 1.5 mg/kg/h hasta 1 hora posterior al final de la cirugía. En el primer estudio no se observó diferencia estadísticamente significativa con respecto al consumo de opioides, escala de dolor, náuseas y vómitos postoperatorios, fatiga y el uso de lidocaína. No obstante, en el segundo estudio mencionado previamente, se observó disminución en incidencia de hiperalgesia secundaria, mas no hubo disminución en los requerimientos analgésicos en el postquirúrgico (Chu et ál., 2020).

3.9 Cirugía de Otorrinolaringología

En un estudio realizado en el 2015, aleatorizado y doble ciego, controlado con placebo, se evaluó el efecto analgésico de la lidocaína intravenosa en el dolor postoperatorio de cirugía ortognática maxilar. A un grupo se le aplicó un protocolo con lidocaína dosis bolo de 1 mg/kg seguido de 2mg/kg/h en infusión continua durante el procedimiento quirúrgico y al grupo placebo solución salina. El dolor fue valorado con la escala visual análoga a diferentes intervalos de tiempo, donde se documentó que las escalas de dolor fueron significativamente menores en el grupo con lidocaína y que el requerimiento de ketorolaco de rescate fue menor (Lee et ál., 2017).

En el 2020 se publicó un estudio realizado en 48 pacientes, prospectivo, doble ciego y aleatorizado, a quienes se les realizó septorrinoplastía. Se deseaba investigar la eficacia analgésica de la lidocaína en el postquirúrgico, se dividieron en 2 grupos, uno de ellos fue tratado con lidocaína intravenosa, dosis bolo de 1.5 mg/kg y posteriormente se administró infusión de 1.5 mg/kg/h hasta 1 hora después de haber finalizado la cirugía; el otro grupo recibió solución salina a la misma velocidad de infusión. Los resultados evidenciaron que el dolor fue menor a los 30 minutos, 1, 2, 4, 8, 12 y 24 horas postquirúrgicas, con significancia estadística. Además, en el grupo control, la necesidad de analgésicos de rescate fue significativamente mayor (Ates et ál., 2020).

En cirugías de vía aérea superior (nariz, boca, laringe y faringe) y cartílago cricoides se ha documentado que a pesar de que son menos traumáticas en comparación con otros procedimientos quirúrgicos, tienen mayor impacto en las actividades diarias de los pacientes, tales como respirar y comer, de manera que se ha investigado si el uso intravenoso disminuye las complicaciones respiratorias a corto plazo, basándose en las propiedades analgésicas, antiinflamatorias y antihiperálgicas de la lidocaína a nivel sistémico (Wang et ál., 2020).

En un estudio clínico aleatorizado, prospectivo, doble ciego y placebo controlado con solución salina al 0.9% realizado por Wang et ál. (2020⁴⁶) en 99 pacientes, una dosis bolo de 2 mg/kg previo a la inducción anestésica y posteriormente, una infusión de 2 mg/kg/h durante el transoperatorio, se evidenció que la calidad de recuperación, medida con el cuestionario QoR-40, fue superior en el grupo con lidocaína. Además, se demostró que el consumo de remifentanilo y diclofenaco, así como la incidencia de náuseas y vómitos en las primeras 48 horas postoperatorias fue significativamente menor (Wang et ál., 2020).

3.10 Cirugía Bariátrica

Debido a la alta incidencia de apnea obstructiva del sueño en pacientes con obesidad mórbida, el uso de analgesia multimodal con el objetivo de disminuir el consumo de opioides es primordial en estos pacientes. En un estudio realizado en el año 2014, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, realizado en 51

individuos sometidos a cirugía bariátrica laparoscópica, en quienes se aplicó un protocolo de lidocaína intravenosa con una dosis bolo de 1.5 mg/kg, seguido de una infusión de 2 mg/kg/h hasta el final de la cirugía; al grupo placebo se le administró solución salina. Se evidenció que la calidad de recuperación, medida con el cuestionario QoR-40, fue estadísticamente mejor en el grupo de la lidocaína. Además, se documentó un menor consumo de morfina en las primeras 24 horas postquirúrgicas, con resultados estadísticamente significativos (Oliveira et ál., 2014).

La literatura avala el uso de lidocaína en infusión en este tipo de cirugía ya que estos pacientes son más sensibles a la depresión respiratoria causada por los opioides, y se ha visto que reduce el consumo de opioides en las primeras 24 horas hasta en 10 mg de morfina. Además, disminuye la duración del íleo y la incidencia de náuseas y vómitos postoperatorios (Dunn y Durieux, 2017).

3.11 Cirugía Ambulatoria

Se ha determinado que en procedimientos ambulatorios reduce los requerimientos de opioides y las escalas de dolor en la unidad de recuperación, lo que facilita su recuperación y el alta. Sin embargo, este efecto beneficioso no persiste a las 24 horas postcirugía (Dunn y Durieux, 2017).

En el contexto de cirugía ambulatoria, los procedimientos que se beneficiarían de esta terapia son los relacionados con cirugía general, cirugía de mama, ginecología, urología, cirugía plástica, cirugía menor ortopédica y cirugía menor laparoscópica (Dunn y Durieux, 2017).

3.12 Otras Aplicaciones Clínicas

En pacientes con isquemia crítica de extremidades, se comparó el uso de 2 mg/kg de lidocaína intravenosa en 5 minutos *versus* 0.1 mg/kg morfina, obteniéndose una diferencia clínicamente significativa y demostrada en las escalas de dolor. No se realizaron tests estadísticos para determinar si existía significancia estadística (Daykin, 2017).

En los últimos años, la lidocaína se ha utilizado como coadyuvante analgésico y se ha implementado su uso en los servicios de emergencias. En un reporte de casos, publicado en el 2016, se utilizó en diversos escenarios clínicos con el objetivo de determinar su eficacia para el manejo del dolor agudo. Se utilizó en crisis de dolor de pacientes drepanocíticos, dolor de espalda agudo, dolor abdominal agudo, neuralgia del trigémino, isquemia crítica aguda, quemaduras, herpes, cólico renal y se observó una reducción de 3 puntos en la escala de dolor (de un total de 10 puntos) (Fitzpatrick y Mullins, 2016).

Capítulo 4. Eficacia y Seguridad

4.1 Eficacia de la Lidocaína Intravenosa como Coadyuvante Analgésico

En la última publicación de Cochrane, en el año 2018, una actualización de la versión 2015, se incluyeron 23 estudios más, para un total de 68. En 22 de estos, los pacientes se sometieron a cirugía abdominal abierta, en 20 estudios a cirugía abdominal laparoscópica y en los restantes 26 se realizaron otro tipo de procedimientos. Los protocolos de lidocaína utilizados varían en el rango de dosis desde 1 mg/kg/h hasta 5 mg/kg/h y la duración de la infusión varía entre un estudio y otro (Weibel et ál., 2018).

El metaanálisis evidenció una variación en la desviación estándar en los estudios entre 0,37 y 4,48 en la escala visual análoga de 0 a 10. Los autores concluyeron que no saben con certeza si al utilizar la lidocaína intravenosa, esta tiene algún beneficio en las escalas de dolor en el postoperatorio temprano, en la recuperación gastrointestinal, náuseas y vómitos y consumo de opioides. Ellos creen que los efectos beneficiosos de la lidocaína en las escalas de dolor no se ven reflejados más allá de las 24 horas (Weibel et ál., 2018).

Posteriormente, en un metaanálisis publicado en el 2021, que abarca 14 estudios controlados y aleatorizados, con un total de 1148 pacientes, se evaluó la calidad de recuperación de los pacientes a través de un cuestionario, el QoR-40, en 12 de ellos a las 12 horas, 1 a las 72 horas y otro a los 5 días postquirúrgicos. Los resultados evidenciaron que la lidocaína mejoró la calidad de recuperación en comparación con placebo. Además, denotó una reducción significativa en el consumo intraoperatorio de fentanilo (Hung et ál., 2021).

4.2 Seguridad de la Lidocaína Intravenosa como Coadyuvante Analgésico

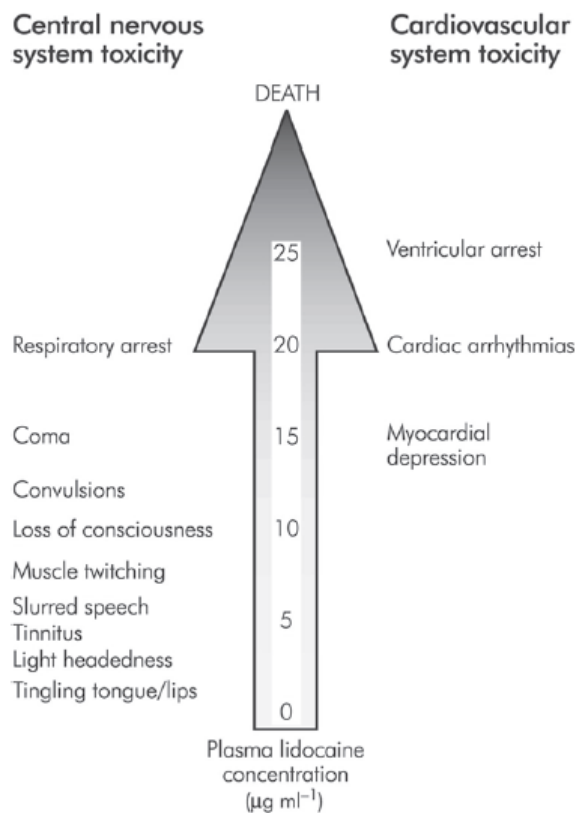
A) Concentraciones plasmáticas de lidocaína y toxicidad asociada

Según los lineamientos de la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA), para infiltración con anestésico local, no se debe exceder de 7 mg/kg en caso de utilizar lidocaína con epinefrina, cada 90 minutos, mientras que en el caso de lidocaína simple la dosis tóxica corresponde a 4.5 a 5 mg/kg (Ochoa-Anaya, Aguirre-Ibarra y Franco-Cabrebra, 2017).

Cuando se trata de lidocaína en infusión, la dosis estándar consta de un bolo inicial de 1mg/kg, seguido de una infusión de 0.5 a 3 mg/kg/h. La dosis en infusión con mayor evidencia es 2 mg/kg/h, a esta dosis se alcanzan concentraciones de aproximadamente 2 µg/ml, siendo suficientes para atenuar la respuesta simpática y disminuir el dolor (Soto, Naranjo y Calero, 2018).

Una vez que se sobrepasen las dosis mencionadas se pueden encontrar concentraciones plasmáticas por encima de 3 µg/ml, permitiendo el desarrollo de los primeros síntomas de intoxicación por anestésico local, como el mareo, posteriormente y en concentraciones superiores a 5 µg/ml se puede presentar tinnitus, parestesias y fasciculaciones, y en concentraciones por encima de 9 µg/ml pueden aparecer convulsiones, coma y paro cardiorespiratorio (Ochoa-Anaya, Aguirre-Ibarra y Franco-Cabrebra, 2017).

Figura 2. Diagrama que relaciona concentraciones plasmáticas de lidocaína y sus efectos tóxicos.



Tomada de: The use of intravenous lidocaine for postoperative pain and recovery: international consensus statement on efficacy and safety (Foo et ál., 2020).

Cuando se comenzó a utilizar la lidocaína intravenosa se manejaban regímenes de dosificación de hasta 10 a 20 veces más altos que los utilizados actualmente, con una mayor incidencia en la aparición de efectos adversos no deseados. La evidencia sugiere que infusiones por debajo de 3 mg/kg/h no se asocian con efectos tóxicos, y que cuando se alcanzan concentraciones plasmáticas cercanas a 9 $\mu\text{g/ml}$ se relaciona con toxicidad severa (Foo et ál., 2020).

La toxicidad se presenta en condiciones extremadamente raras cuando se administran infusiones controladas. No obstante, las concentraciones plasmáticas sanguíneas pueden verse afectadas por el estado ácido base del paciente, la función renal y hepática, hipoalbuminemia, la dosis y velocidad de infusión (Soto, Naranjo y

Calero, 2018). De acuerdo con la evidencia, en la mayoría de casos, corresponde a errores iatrogénicos en la dosificación o en la programación de la bomba de infusión (Eipe, Gupta y Penning, 2016).

Además de la dosis y la velocidad de infusión, su duración es un determinante importante, ya que la vida media de la lidocaína es de aproximadamente 100 minutos después de un bolo o de una infusión menor de 12 horas. No obstante, en infusiones mayores a 12 horas la farmacocinética varía y no se comporta de forma lineal o tiempo-dependiente (Foo et ál., 2020).

La farmacocinética de la lidocaína es lineal y predecible solamente cuando las infusiones se utilizan por menos de 12 horas, de manera que se recomienda que cuando se utilizan infusiones por más de 24 horas, la tasa de infusión debe disminuirse en aproximadamente un 50%, aun en pacientes sin falla hepática o cardíaca (Foo et ál., 2020).

En una revisión sistemática publicada por McCarthy y colaboradores citada en Foo et ál (2020), se reportaron las concentraciones plasmáticas de 7 de los estudios que incluyeron las concentraciones que se midieron después de la administración del bolo y en diferentes momentos durante y después de la infusión. No se documentaron concentraciones plasmáticas tóxicas, definidas como mayores a 5 µg/ml, en ninguno de los estudios. Se documentó que las concentraciones plasmáticas se encontraban en rangos de 2 a 5 µg/ml, cuando las infusiones se colocaban por 48 horas a dosis de 30 µg/kg/min (Foo et ál., 2020).

En una revisión publicada en el 2017, se compararon 3 estudios en los cuales se midieron los niveles plasmáticos de lidocaína; todos con dosis bolo de 1.5 mg/kg y dosis de mantenimiento distinto; no obstante, solamente se documentaron concentraciones mayores a 5 µg/ml cuando se superaron las dosis recomendadas. En el primer estudio, con dosis de infusión estándar de 1.5 mg/kg/h, se documentaron concentraciones plasmáticas alrededor de 3.8 µg/ml. En el segundo estudio, con infusión de 2 mg/min en pacientes de 70 kilogramos (120 mg/h), se encontraron concentraciones plasmáticas en un rango de 1.3 a 3.7 µg/ml. Y en el tercer estudio, con dosis de infusión que variaban de 1 mg/kg a 5 mg/kg durante 2 horas, se encontraron concentraciones plasmáticas en un rango de 2.5 a 11 µg/ml (Daykin, 2017).

En un estudio publicado en el 2019, realizado en 32 pacientes sometidos a cirugía colorrectal mayor, se utilizó el protocolo de lidocaína intravenosa en infusión como coadyuvante analgésico y se midió la concentración plasmática de lidocaína a los 30 minutos, 6 y 12 horas una vez iniciada la infusión. Los pacientes recibieron un bolo de 1,5 mg/kg, seguido de una infusión de 3 ml/h para los mayores de 70 kilogramos y 6 ml/h para los menores de 70 kilogramos, basándose en el peso actual. Se documentó que en promedio, la concentración de lidocaína plasmática fue cercana a 4 mcg/ml; no obstante, el rango varió desde 0.6 hasta 12.3 mcg/ml, y las concentraciones plasmáticas fueron mayores conforme aumentó el tiempo de infusión. No se documentaron efectos adversos (Greenwood et ál., 2019).

B) Factores de riesgo que predisponen a la toxicidad con anestésico local

La evidencia sugiere que la presentación clínica varía dependiendo de la vía de absorción, la concentración plasmática de AL, las características específicas de cada anestésico, el estado fisiológico y las comorbilidades de cada paciente (Macfarlane et ál., 2021).

En cuanto al AL, cuánto más liposoluble sea, mayor riesgo de producir cardiotoxicidad. Se dice que conforme aumenta la liposolubilidad, disminuye la dosis necesaria para producir cardiotoxicidad comparada con la necesaria para producir neurotoxicidad (Macfarlane, et ál., 2021).

La liposolubilidad está relacionada con la potencia del AL, de manera que aquellos que son más potentes son más cardiotóxicos, como por ejemplo, la bupivacaína. Aquellos que existen en forma de enantiómero S casi puro son menos cardiotóxicos y producen menos sintomatología neurológica, como la ropivacaína y levobupivacaína (Miranda et ál., 2020).

El estado del medio interno del paciente puede predisponer a intoxicación. La concentración elevada de hidrogeniones o acidemia, incrementa la disociación de la lidocaína de las proteínas plasmáticas. Por otro lado, estados hipoproteicos, como hipoalbuminemia, aumenta la cantidad de lidocaína libre en plasma, aumentando así las concentraciones plasmáticas (Foo et ál., 2020).

Algunos medicamentos pueden interferir con el metabolismo del anestésico local. De manera que, aquellos medicamentos que actúen como inductores o inhibidores del citocromo P450 van a afectar el metabolismo, ya sea aumentándolo o reduciéndolo. Por ejemplo, se conoce que los betabloqueadores reducen el metabolismo, mientras que la amiodarona puede disminuir el aclaramiento, aumentando el riesgo de toxicidad (Foo et ál., 2020).

En cuanto a bloqueos regionales, la literatura respalda que algunos sitios de inyección tienen mayor riesgo de absorción vascular que otros, causando niveles sanguíneos elevados. Se sabe que los bloqueos paravertebrales, intercostales e intrapleurales tienen el mayor riesgo de absorción sistémica, seguido de los bloqueos caudales, epidural lumbar, bloqueo de plexo lumbar, bloqueo de plexo cervical y braquial e infiltración subcutánea (Macfarlane et ál., 2021) (Miranda et ál., 2020).

Si bien es cierto que, con el advenimiento de la tecnología, se ha disminuido la inyección intravascular inadvertida de anestésico local gracias al uso del ultrasonido, se recomienda aspirar previo a inyectar para descartar la localización de la punta de la aguja a nivel intravascular. No obstante, un 2% de los casos corresponde a falsos negativos, es por esto que además se recomienda colocar el bloqueo en el paciente despierto para detectar los síntomas neurológicos y el uso concomitante de adrenalina, como un marcador intravascular, que permita detectar más rápidamente cambios en los signos vitales (Macfarlane et ál., 2021).

Hay que tomar en consideración que aquellos pacientes que son portadores de enfermedades cardiovasculares, ya sea alteración en la contractilidad, anormalidades en la conducción o arritmias, son más sensibles, por lo tanto con concentraciones plasmáticas menores, pueden producir con más facilidad intoxicación y de forma más severa (Macfarlane et ál., 2021). Además, se sabe que pacientes con gastos cardíacos disminuidos, pueden elevar aún más las concentraciones plasmáticas en comparación con un gasto cardíaco normal después de producirse absorción sistémica de un anestésico local, debido a que presentan volumen de distribución y aclaramiento plasmático reducido (Foo et ál., 2020).

Durante el estado de embarazo ocurren algunos cambios fisiológicos que se deben tomar en consideración, ya que predisponen a intoxicación sistémica por

anestésico local (ISAL): los dos más importantes son el aumento en el gasto cardíaco y la disminución en la alfa-1-glicoproteína ácida, lo que conlleva a una rápida absorción y a concentraciones plásticas muy elevadas (Macfarlane et ál., 2021).

Pacientes con enfermedad renal crónica en estadíos terminales, usualmente se encuentran urémicos y en estado acidótico persistente, lo que aumenta la concentración libre de anestésico local. Por otro lado, el aclaramiento se ve francamente disminuido, no obstante, los niveles de alfa-1-glicoproteína ácida se encuentran elevados, lo que hace que la concentración plasmática se mantenga sin cambios (Macfarlane et ál., 2021).

La enfermedad hepática como tal no predispone a ISAL, a menos que esté en etapa terminal o asociada con otras comorbilidades. La síntesis de alfa-1-glicoproteína ácida se conserva a pesar de enfermedad avanzada, lo que se podría afectar es el aclaramiento; no obstante, este se ve compensado con un mayor volumen de distribución (Miranda et ál., 2020).

Debido a que la lidocaína es metabolizada a nivel hepático y que uno de sus metabolitos activos, la monoetilglicina-xilidida, tiene el mismo potencial proconvulsivante y proarritmogénico que la lidocaína, y que esta es rápidamente convertida a glicina-xilidida a nivel hepático para ser excretada por el riñón, en aquellos pacientes con falla hepática o renal, se ha observado mayor susceptibilidad a toxicidad, ya que podrían acumularse los metabolitos durante infusiones prolongadas, principalmente por la disminución en el aclaramiento plasmático (Foo et ál., 2020).

No se ha documentado que la edad como tal sea un factor de riesgo, pero si se observó que en los recién nacidos, lactantes y ancianos, al tener menor cantidad de masa magra muscular, existe mayor riesgo de ISAL, ya que el músculo actúa como un reservorio para el anestésico local (Macfarlane et ál., 2021).

Además, los niños pequeños tienen concentraciones bajas de alfa-1-glicoproteína ácida, un sistema citocromal P450 inmaduro y la vida media de eliminación es mucho mayor comparada con la de los adultos (12 horas *versus* 3.5 horas) (Macfarlane et ál., 2021). Por lo anterior, en pacientes menores de 4 años, se recomienda disminuir la dosis de anestésico local en un 15% (Miranda et ál., 2020).

Los adultos mayores presentan cambios propios de la edad, tales como: sarcopenia, disminución del aclaramiento renal, algunos son portadores de enfermedades cardiovasculares y además, se consideran más sensibles a los anestésicos locales ya que se ha observado que los tejidos expresan menos receptores de sodio voltaje dependientes (Macfarlane et ál., 2021).

El uso extrahospitalario de anestésico local se considera un factor de riesgo importante para ISAL, así como su uso ambulatorio, ya que los niveles plasmáticos pueden alcanzar las concentraciones máximas hasta 48 horas después de haber sido aplicada, esto es lo que se conoce como toxicidad por absorción sistémica (Macfarlane et ál., 2021).

Los servicios de emergencias representan un riesgo potencial para ISAL, debido a la gran cantidad de procedimientos que se realizan y a la frecuencia con que se usa anestésico local (Macfarlane et ál., 2021).

C) Eventos adversos asociados al uso de lidocaína intravenosa

En una revisión sistemática, publicada en el 2017, sobre eficacia y seguridad de lidocaína intravenosa para analgesia postoperatoria y recuperación postquirúrgica, donde se revisaron 45 estudios, solamente 1 de los ensayos clínicos mostró bradicardia en 3 pacientes y una arritmia no especificada en otro paciente. Además, otro estudio reportó fibrilación atrial, y otros 3 estudios presentaron mareo en 3 de los pacientes, 1 reportó mareo junto con alteraciones visuales y otro, únicamente somnolencia (Weibel et ál., 2016).

En la última revisión de Cochrane citada en Foo et ál (2020), en 50 estudios se documentaron eventos adversos; no obstante, en 23 de estos fueron no significativos y en los 27 restantes se documentaron mareos, cefalea, adormecimiento peribucal, tinitus y bradicardia (Foo et ál., 2020).

No se han documentado eventos adversos serios y los eventos catastróficos reportados se deben usualmente a errores humanos en la dosificación, programación de la bomba de infusión o administración de un medicamento erróneo (Foo et ál., 2020).

En un estudio publicado en el año 2020, realizado entre el año 2013 y el 2017, en un total de 544 pacientes, solamente en 37 de ellos se reportaron signos y síntomas leves de intoxicación por anestésico local. Los síntomas reportados fueron somnolencia y sabor metabólico en 6 de los pacientes, mareo en 5 de ellos, 4 pacientes reportaron agitación y 3 reportaron tinitus, tremor y entumecimiento (De Oliveira y Eipe, 2020).

D) Recomendaciones actuales para su uso

El consenso internacional de eficacia y seguridad en el uso de lidocaína intravenosa para dolor postoperatorio y recuperación, publicadas en el 2020, establecen una serie de recomendaciones para su uso en la práctica clínica (Foo et ál., 2020).

La primera recomendación es que su uso debe estar aprobado por cada hospital y por el comité de farmacoterapia de cada institución. Cada institución debe tener un protocolo de dosis permitidas, lista de procedimientos en los que se va a utilizar, monitorización requerida durante su uso, reconocimiento de eventos adversos y tratamiento adecuado en caso de toxicidad por anestésico local (Foo et ál., 2020).

Se describe, que previo al uso de la lidocaína, se debe hacer una correcta y apropiada valoración del dolor; sobre todo en aquellos pacientes con dolor crónico o historia de uso de opioides, ya que existe mayor probabilidad de que pese a su uso, experimenten dolor (Foo et ál., 2020).

Además, se insta a no dejar de lado las contraindicaciones relativas para el uso de la lidocaína intravenosa, dentro de algunas de estas se mencionan: enfermedades cardiovasculares, trastornos hidroelectrolíticos, convulsiones, falla hepática o renal, embarazo, lactancia y desórdenes neurológicos (Foo et ál., 2020).

Se recomienda realizar un consentimiento informado acerca del uso de la lidocaína intravenosa, esto debido a que sus beneficios clínicos aún son limitados y se necesita más evidencia, por lo que se les debe explicar a los pacientes, las posibles ventajas y los riesgos asociados al uso de la medicación (Foo et ál., 2020).

Para el cálculo de dosis se recomienda utilizar el peso ideal, con la siguiente fórmula, en el caso de los hombres: altura (centímetros) menos 100 y para las mujeres, altura (centímetros) menos 105. Además, las guías son enfáticas en que este tipo de

terapia no debe ser utilizado en pacientes con pesos por debajo de los 40 kilogramos. Como dosis máxima, sin importar el peso, se recomienda una dosis de infusión de 120 mg/h (Foo et ál., 2020).

Una de las recomendaciones más importantes es que nunca debe utilizarse de manera concomitante con otro anestésico local o colocarse mientras aún este vigente su periodo de acción. En caso de haberse realizado un bloqueo regional, solamente podrá aplicarse de manera intravenosa posterior a las 4 horas. Asimismo, no deberá colocarse el bolo de anestésico local a través del catéter epidural o incisional hasta 4 horas después de haber finalizado la infusión intravenosa. Los parches de lidocaína al 5% deben ser removidos antes de iniciar una infusión intravenosa (Foo et ál., 2020).

En cuanto a la dosis, no se recomiendan dosis bolo de más de 1.5 mg/kg, colocada en una infusión en 10 min. No se debe administrar en menos tiempo ya que aumenta su riesgo de toxicidad. El paciente debe estar monitorizado con al menos electrocardiograma y pulsioximetría, y se debe tomar la presión arterial cada 5 minutos, durante al menos 15 minutos. De ser posible, la infusión debe administrarse antes de la incisión quirúrgica (Foo et ál., 2020).

Una vez administrada la dosis bolo, se recomienda una dosis de mantenimiento de 1.5 mg/kg/h. La evidencia respalda que a esta dosis de infusión las concentraciones plasmáticas se mantienen por debajo de 5 µg/ml, manteniéndose fuera de rangos tóxicos (Foo et ál., 2020).

No se recomienda que las infusiones se coloquen por más de 24 horas, ya que la evidencia demuestra que no hay mayor beneficio en el postquirúrgico. No obstante, en caso de prolongarse más allá de las 24 horas, se deberá reducir la tasa de infusión al 50% (Foo et ál., 2020).

Siempre se deben utilizar bombas de infusión que permitan programar de manera adecuada el goteo y nunca se debe estimar o calcular el goteo aproximado, ya que este tipo de situaciones podría llevar a errores en la dosificación (Foo et ál., 2020).

Por otro lado, existe la recomendación de que la lidocaína debe administrarse en una vía exclusiva, y que al mismo tiempo se debe contar con irrigación de esa vía con solución salina al 0.9% a 10 ml/h con el objetivo de disminuir la irritación y el enrojecimiento que esta va a producir sobre la vena (Foo et ál., 2020).

En caso de que se continúe la infusión fuera de sala operaciones y recuperación, se debe mantener al paciente en un lugar monitorizado, al menos 1 vez por hora. Además, el paciente debe estar vigilado por personal entrenado en reconocimiento temprano de signos y síntomas de ISAL, teniendo en cuenta que los síntomas neurológicos son más tempranos que los síntomas cardiovasculares (Foo et ál., 2020).

La emulsión lipídica al 20% debe estar disponible siempre que se utilicen anestésicos locales por cualquier vía y todo el personal debe conocer dónde se guarda y cuál es el protocolo de administración (Foo et ál., 2020).

Capítulo 5. Intoxicación por Anestésico Local

5.1 Epidemiología

A pesar de que la intoxicación sistémica por anestésicos locales (ISAL) se presenta muy rara vez, se debe tener en cuenta que es una potencial complicación en la práctica clínica. Se sabe que la incidencia general de ISAL es de aproximadamente 1.8 por cada 1000 pacientes (Miranda et ál., 2020).

La incidencia general de ISAL se define como “la aparición de paro cardiaco, convulsiones y/o administración de emulsión lipídica el día de la cirugía”, la cual se ha disminuido con el advenimiento del uso del ultrasonido en la anestesia regional (Miranda et ál., 2020).

La lidocaína es el anestésico local que más frecuentemente se asocia con ISAL, más comúnmente usado en infiltración subcutánea por cirujanos e infusiones intravenosas como coadyuvante analgésico; sin embargo, solo en el 11% de los casos se ha asociado con toxicidad en esta última situación (Macfarlane et ál., 2021).

Se ha determinado que todos aquellos estados relacionados con la concentración de proteínas plasmáticas reducida se encuentran en alto riesgo de ISAL, tales como: deficiencia de carnitina, enfermedad mitocondrial, diabetes mellitus, así como sarcopenia (Macfarlane et ál., 2021).

5.2 Fisiopatología

La fisiopatología de ISAL deriva del mecanismo de acción del anestésico local al bloquear los canales de sodio voltaje dependientes e impedir la transmisión del estímulo de las células neuronales a la corteza cerebral (Miranda et ál., 2020). Además, se produce bloqueo simultáneo de los canales de calcio e incluso, se inhibe la señalización de la proteína quinasa, inducido por el factor de necrosis tumoral alfa (Hadzic, 2019).

La ISAL es dosis dependiente y sus manifestaciones son clínicamente progresivas. Esta ocurre cuando se afectan los canales de sodio a nivel cardíaco o los que se localizan en las neuronas tálamo-corticales en el cerebro (Miranda et ál., 2020).

La bupivacaína es más lipofílica y tiene mayor afinidad por los canales de sodio voltaje-dependientes en comparación con otros AL, es por esto que se considera más cardiotoxica. Tanto a nivel cardiovascular como mitocondrial se podría producir acúmulo de AL en proporción 6:1 respecto al plasma, por lo tanto, la toxicidad se podría alcanzar con concentraciones séricas menores de lo esperadas (Hadzic, 2019).

Hay dos mecanismos principales que pueden explicar la ISAL: uno, es la inyección intravascular inadvertida de AL, relacionada con anestesia regional, y el otro, es la absorción a través de las membranas mucosas después de administración tópica en dosis repetidas o excesivas. Hay un tercer mecanismo que se refiere a absorción sistémica desde los sitios de inyección de anestésico local o la migración intravascular de un catéter de infusión continua de anestésico local (Miranda et ál., 2020).

5.3 Prevención

La literatura constata que existen diversas técnicas que se aplican para disminuir el riesgo de ISAL. Una de estas consiste en utilizar la menor dosis de anestésico local requerida para lograr la extensión y duración del bloqueo deseado, siempre tomando en cuenta la dosis máxima recomendada. No obstante, se debe considerar que estas recomendaciones no toman en cuenta el sitio, la técnica de administración ni los factores de riesgo de cada paciente que podrían eventualmente aumentar el riesgo de toxicidad (Miranda et ál., 2020).

Además, se describe la técnica de inyección segura, la cual consiste en el uso de ultrasonido siempre que sea factible, sumado a la menor dosis de anestésico local posible, inyectando en tractos de 3 a 5 ml con pausas de 15 a 30 segundos, previa aspiración negativa, para descartar inyección intravascular. Se recomienda el uso concomitante de epinefrina, 10 a 15 mcg/ml, que en caso de inyección intravascular inadvertida producirá aumento de frecuencia cardíaca en 10 latidos por minuto y de la presión arterial sistólica en 15 mmHg (Miranda et ál., 2020).

En caso de los bloqueos regionales, se recomienda realizarlos con el paciente despierto y evitar la sedación profunda, esto con el objetivo de detectar signos tempranos de ISAL. La literatura describe que se recomienda realizarlos bajo anestesia

general y/o sedación profunda únicamente cuando es “estrictamente necesario” (Miranda et ál., 2020).

El uso del ultrasonido se relaciona con una disminución de ISAL por diversos mecanismos, entre estos se menciona que reduce la punción vascular por visualización directa, además que se visualiza el depósito de anestésico local intravascular y que en comparación con la técnica neuroestimulada o guiada por anatomía, permite utilizar menores dosis de anestésico local (Miranda et ál., 2020).

5.4 Presentación Clínica

Como se mencionó, es clínicamente progresiva, según las concentraciones plasmáticas de AL. Se describe un patrón de “excitación-inhibición de sistema nervioso central, seguido de excitación-inhibición de sistema cardiovascular” hasta llevar a paro cardiovascular; no obstante, solo el 60% de los casos cumple con este patrón clínico (Miranda et ál., 2020).

El sistema nervioso central (SNC) es más susceptible, por lo tanto, las manifestaciones neurológicas se manifiestan más tempranas que las cardiovasculares. De manera inicial, se produce un bloqueo de las vías inhibitorias corticales, obteniendo como resultado síntomas excitatorios, tales como: adormecimiento peribucal, sabor metálico, deterioro del estado de consciencia, espasmos musculares y convulsiones. Posteriormente, se produce una depresión generalizada del SNC que conlleva a somnolencia, coma e incluso, depresión respiratoria (Miranda et ál., 2020).

No necesariamente se presentan signos y síntomas neurológicos, pueden presentarse a nivel cardiovascular de forma aislada, aunque usualmente se presentan después o de forma concomitante. Inicialmente ocurre una descarga simpática que produce taquicardia e hipertensión; sin embargo, lo que se observa con frecuencia es bradicardia e hipotensión que rápidamente progresa a arritmias ventriculares y/o asistolia (Miranda et ál., 2020).

5.5 Tratamiento

El reconocimiento temprano es la piedra angular para un adecuado tratamiento. Ante una probable ISAL, el primer paso a seguir es suspender la administración del AL e inmediatamente pedir ayuda (Macfarlane et ál., 2021).

Seguidamente, el manejo de la vía aérea es lo más importante, en ocasiones es necesario solamente la administración de oxígeno suplementario, aunque podría incluso requerirse la intubación orotraqueal, esto con el objetivo de prevenir hipoxia, hipercarbia y acidosis, las cuales podrían perpetuar la ISAL (Miranda et ál., 2020).

De manera concomitante, se debe iniciar la terapia de emulsión lipídica al 20% tan pronto como sea posible, también conocida como terapia de resucitación lipídica (TRL). La literatura describe que la prontitud con que se aplique prevalece sobre la forma de administración, no obstante, las dosis descritas son: 1.5 ml/kg en bolo en pacientes menores de 70 kg o 100 ml si el peso es mayor de 70 kg, a pasar en 2 a 3 minutos, seguido de una infusión de 0.25 ml/kg/min; en caso de menos de 70 kg o 200 a 250 ml para más de 70 kg durante 15 a 20 minutos. En caso de no lograr estabilidad hemodinámica, se recomienda aumentar la infusión a 0.5 ml/kg/min. Se debe tener en consideración que, una vez alcanzada la estabilidad hemodinámica, la infusión debe permanecer por al menos 10 minutos más (Miranda et ál., 2020).

En caso de presentarse convulsiones, estas deben ser tratadas con benzodiazepinas, debido a los efectos cardiodepresores del tiopental y del propofol. (Macfarlane et ál., 2021). En caso de no contar con benzodiazepinas, se pueden utilizar pequeñas dosis de propofol, succinilcolina o algún otro bloqueador neuromuscular (Miranda et ál., 2020).

En cuanto a las complicaciones cardiovasculares, estas deben ser tratadas de manera convencional, ya sea para tratar hipotensión, bradicardia o arritmias. Se debe tomar en consideración que en caso de taquicardia ventricular, la amiodarona es la mejor opción y la lidocaína se encuentra contraindicada (Macfarlane et ál., 2021).

En caso de presentarse paro circulatorio, se deben iniciar maniobras de resucitación cardiopulmonar cuanto antes. Se recomiendan dosis de adrenalina intravenosa menores a las usuales (<1 mcg/kg) ya que 1 mg en este contexto se ha relacionado con ser proarritmogénico, producir aumento de poscarga, aumento en la

concentración plasmática de lactato, alterar el intercambio respiratorio e incluso, interferir en la reanimación con la terapia de emulsión lipídica. (Macfarlane et ál., 2021).

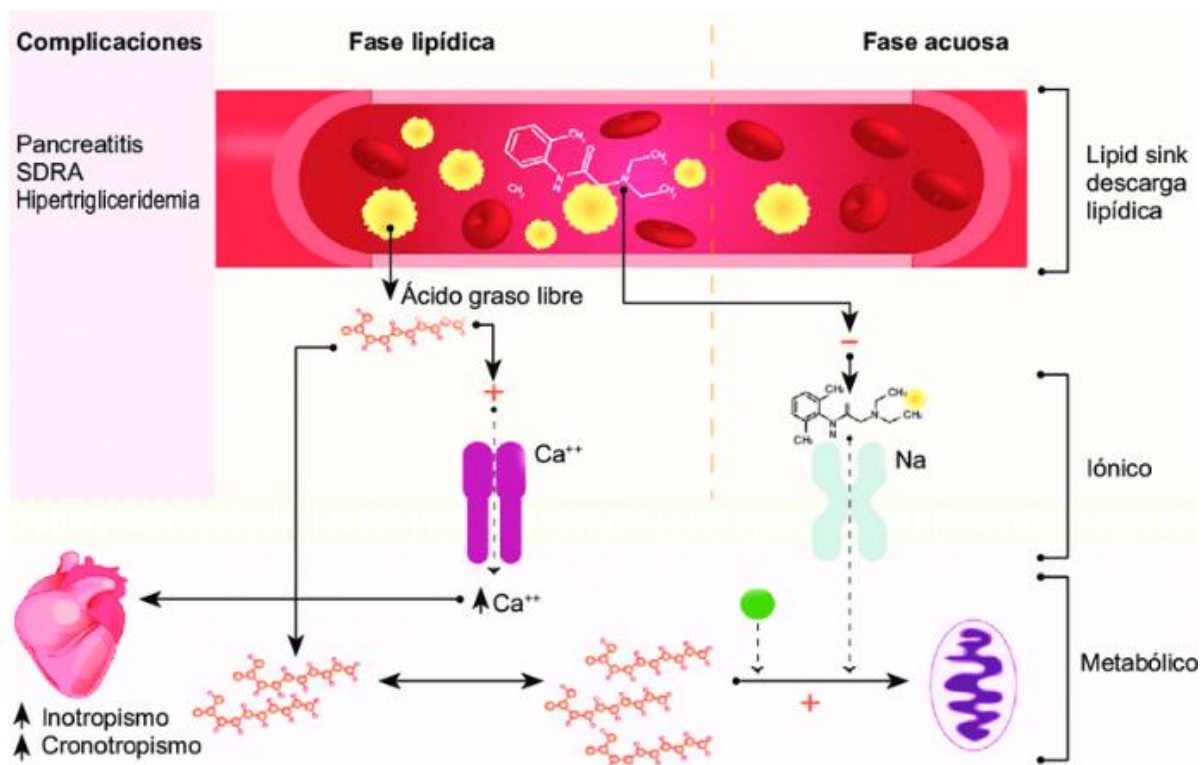
Es de suma importancia resaltar que la TRL al 20% es efectiva tanto en intoxicación por bupivacaína, como en intoxicación por otros AL menos solubles (como lidocaína, ropivacaína y mepivacaína) (Hadzic, 2017). La utilidad de la TRL, inicialmente descrita por Weinberg y colaboradores, fue demostrada posterior a una dosis letal de bupivacaína en ratas; sin embargo, en la práctica clínica estos beneficios se han trasladado a casos de intoxicación con lidocaína, incluso posterior a paro cardíaco (Hasan, Asif y Hasan, 2017).

El mecanismo de acción de la terapia de emulsión lipídica no está completamente dilucidado, existen varias teorías que tratan de explicar cómo se revierte la intoxicación aguda por AL. Una de estas es la teoría de descarga lipídica, la cual considera una expansión de la fase plasmática lipídica por parte de la infusión lipídica, en donde el AL va a ser captado por los glóbulos de lípidos y de esta manera reduce sus concentraciones tóxicas (Tijo y Ávila, 2016).

Una segunda teoría, se conoce como efecto metabólico, consiste en contrarrestar la inhibición de la carnitin-aciltransferasa mitocondrial, la cual transporta ácidos grasos hacia la membrana interna de la mitocondria en los miocitos. De manera que, al administrar altas dosis de emulsión lipídica, existe una nueva fuente de ácidos grasos y estos actúan como sustrato de energía para el miocardio (Tijo y Ávila, 2016).

Además de las dos teorías mencionadas, se describe también el mecanismo iónico, el cual consiste en la activación de canales de calcio voltaje dependientes, lo que conlleva a un aumento en el calcio a nivel del citoplasma de las células cardíacas produciendo así cronotropismo e inotropismo positivo (Tijo y Ávila, 2016). Recientemente se describió que el AL, cargado positivamente, se une a las partículas de la emulsión lipídica, que se encuentran cargadas negativamente, antes de que se redistribuya de los órganos diana de alto flujo como cerebro y corazón, a tejidos de alto flujo y de mayor masa, como el músculo esquelético (Macfarlane et ál., 2021).

Figura 3. Mecanismos de acción de la terapia de emulsión lipídica.



Tomado de: Terapia de emulsión lipídica intravenosa en intoxicaciones agudas. (Fernandez et ál., 2015).

En cuanto a los efectos adversos reportados, se describen las alteraciones en los resultados de pruebas de laboratorio (metahemoglobinemia, error en la lectura de la hemoglobina, trastornos electrolíticos y exceso de base). Además, reacciones alérgicas, náuseas, vómitos, disnea y dolor torácico. Se ha asociado al uso prolongado de TRL la elevación de transaminasas, hepatoesplenomegalia y contaminación bacteriana. No obstante, el tratamiento de ISAL no suele ser prolongado (Hadzic, 2017).

Existe la creencia errónea de que el propofol puede ser utilizado como sustituto de la TRL. El propofol no posee el contenido adecuado de lípidos necesario para ser una terapia efectiva y por sus propiedades farmacológicas, este compromete de manera importante la estabilidad cardiovascular (Hadzic, 2017).

Capítulo 6. Análisis

Una vez revisada y analizada la evidencia científica que respalda el uso de la lidocaína intravenosa como coadyuvante analgésico, utilizando el protocolo de dosis bolo de 1 mg/kg previo a la inducción anestésica, seguido de una infusión de 1,5 mg/kg/h hasta 3 mg/kg/h durante el transoperatorio, se evidencia su efecto beneficioso en diversos procedimientos quirúrgicos. Asimismo, se ha comprobado que no hay beneficio en su uso en cirugía de tórax, cirugía cardíaca, cirugía obstétrica, ginecológica y cirugía de cadera.

En cuanto al uso de la lidocaína intravenosa en procedimientos abdominales laparoscópicos, se demostró disminución en las escalas de dolor y menor consumo de opioides en las primeras 24 horas en el postquirúrgico. Además, se evidenció una menor incidencia de náuseas y vómitos, así como menor íleo adinámico. En procedimientos abdominales abiertos, la evidencia varía entre un estudio y otro, se ha observado que en gastrectomías y colecistectomías se benefician del uso de la lidocaína intravenosa, mostrando disminución en las escalas de dolor y disminución en los requerimientos de opioides en el postquirúrgico. No obstante, en cirugía colorrectal, no hubo diferencia en cuanto a dolor, pero sí en el consumo de opioides hasta 72 horas después, siendo este efecto no demostrado en cirugía colorrectal robótica. Sin embargo, la última revisión de Cochrane, publicada en el 2018, refiere que no hay diferencia en cuanto a dolor más allá de las primeras 4 horas, pero sí disminución en el consumo de opioides, íleo adinámico y vómitos postoperatorios tanto en procedimientos laparoscópicos como en cirugía abierta. De manera que, en cirugía abdominal, la evidencia es inconclusa.

En cirugía genitourinaria, la evidencia sugiere que el uso de la lidocaína intravenosa durante el transoperatorio en prostatectomía radical se ha relacionado con una disminución en las escalas de dolor en las primeras 24 horas postquirúrgicas, así como también menor íleo adinámico y menor estancia hospitalaria.

En cirugía de columna, se ha demostrado que la lidocaína intravenosa reduce las escalas de dolor en las primeras 48 horas y hasta los 3 meses posteriores, además

disminuye el consumo de morfina en las primeras 24 horas y el tiempo en requerir analgesia complementaria.

El uso de lidocaína intravenosa como coadyuvante analgésico en cirugía de mama ha documentado un beneficio en la reducción de dolor crónico a los 3 y 6 meses, así como menor incidencia de hiperalgesia secundaria, mas no hubo disminución en el requerimiento de opioide en el postquirúrgico. Tampoco tuvo impacto en la analgesia postoperatoria inmediata.

En cuanto al uso de lidocaína intravenosa en infusión en cirugía ortognática maxilar y septorrinoplastía, sí se observó disminución en las escalas de dolor, así como disminución en los requerimientos de analgésicos de rescate.

En cirugía bariátrica, se ha relacionado el uso de lidocaína intravenosa en infusión con un menor consumo de opioides en las primeras 24 horas postquirúrgicas, así como íleo adinámico e incidencia de náuseas y vómitos postoperatorios.

De modo que, se puede concluir que, una vez revisada la farmacocinética y farmacodinamia de la lidocaína, y haciendo uso de sus propiedades antiinflamatorias, antihiperalgésicas y antinociceptivas, esta se puede utilizar de forma intravenosa, como coadyuvante analgésico, en diferentes procedimientos quirúrgicos, con el objetivo de mejorar el nivel de analgesia y disminuir el uso de opioides en el postoperatorio.

En cuanto a la seguridad del uso intravenoso de la lidocaína, la evidencia sugiere que una dosis de infusión en el rango de 0.5 mg/kg/h a 3 mg/kg/h no alcanzará concentraciones plasmáticas tóxicas, definidas como mayores a 5 µg/ml. El sistema nervioso central es más susceptible que el sistema cardiovascular a las concentraciones plasmáticas de AL, de manera que los síntomas neurológicos se presentan más temprano que los cardiovasculares.

En relación con el cálculo de la dosis, se debe recordar que esta siempre debe ser calculada utilizando el peso ideal, siendo la dosis máxima de infusión 120 mg/h, por un tiempo no mayor de 24 horas.

Además, cabe recalcar que la lidocaína intravenosa no debe de utilizarse de manera concomitante con ningún otro AL o mientras esta aún se encuentre en su periodo de vigencia, ya sea por medio de infiltración, bloqueo regional o administración tópica, ya que aumenta de forma exponencial el riesgo de ISAL.

En caso de presentarse la ISAL, el reconocimiento temprano es el pilar del tratamiento, seguido de la administración de la solución lipídica intravenosa en dosis bolo de 1.5 ml/kg seguida de una infusión de 0.25 ml/kg/min, para un paciente de 70 kilogramos, así como el manejo de vía aérea y soporte cardiovascular, en caso de presentar inestabilidad hemodinámica o paro cardíaco.

Capítulo 7. Conclusiones

Un adecuado manejo del dolor postquirúrgico determina la calidad del manejo anestésico brindado al paciente. El uso de analgesia multimodal evolucionó el concepto de analgesia preventiva, habiéndose demostrado los efectos sistémicos perjudiciales cuando el dolor no es adecuadamente abordado.

Si bien es cierto, los opioides a lo largo de los años han sido la piedra angular de la analgesia postoperatoria, sus efectos adversos, han promovido la búsqueda de nuevos horizontes en el manejo del dolor, con técnicas farmacológicas y no farmacológicas, que permitan disminuir el dolor y el consumo de opioides.

A través del estudio de las propiedades farmacológicas de la lidocaína, su farmacocinética y farmacodinamia, se ha evidenciado su uso como coadyuvante analgésico, gracias a su efecto antiinflamatorio, antihiperalgésico y antinociceptivo.

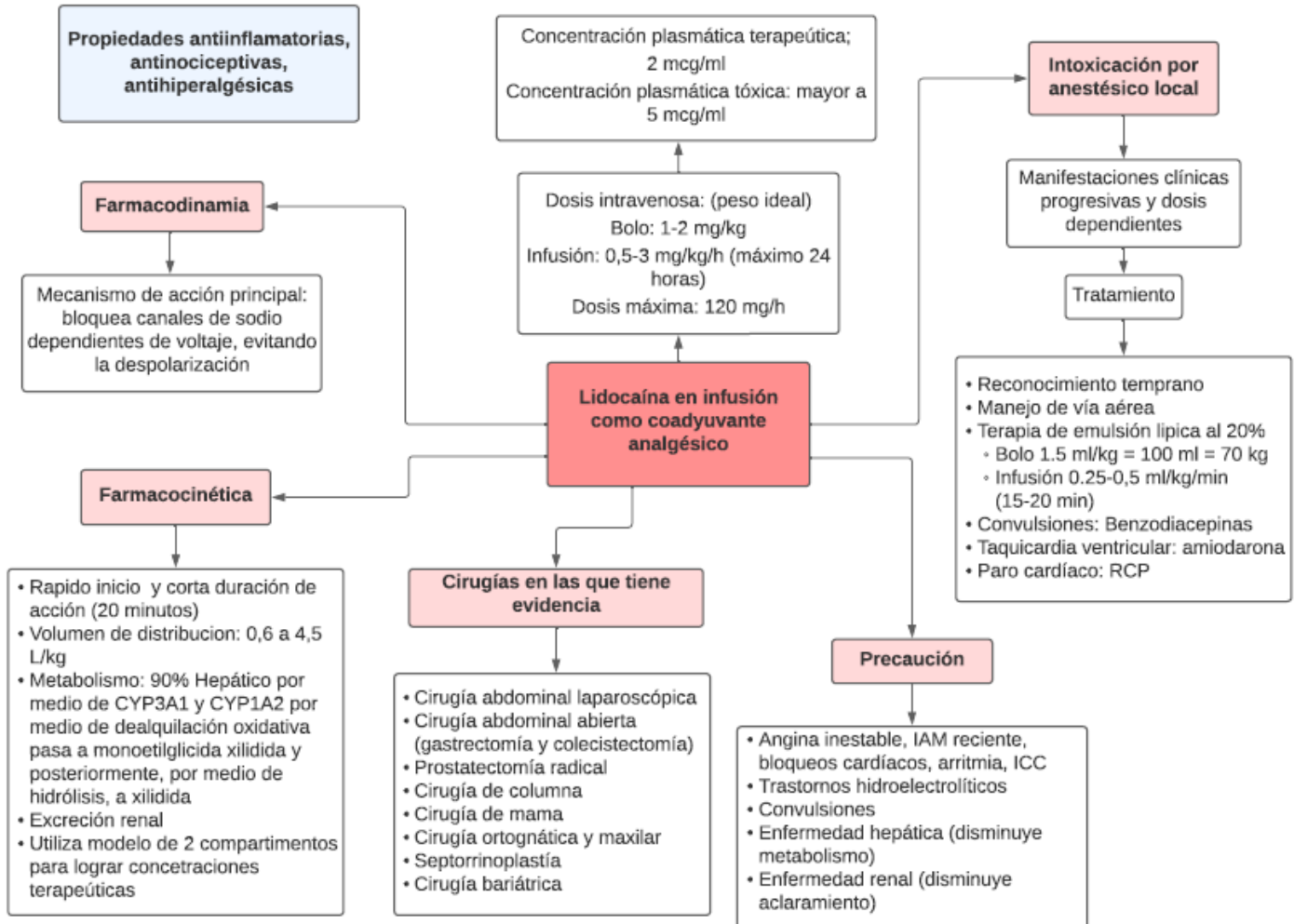
La lidocaína en infusión continua intravenosa, se propone como una herramienta en la analgesia postoperatoria. Aunque la evidencia no es concluyente en todos los procedimientos quirúrgicos estudiados, su uso sí ofrece beneficio, tanto en la disminución de las escalas de dolor, como en el consumo de opiáceos en un gran número de los procedimientos a los cuales nos enfrentamos a diario como anestesiólogos. Además, se ha observado que su utilización resulta en una menor estancia hospitalaria, íleo adinámico, náuseas y vómitos postoperatorios.

El uso de lidocaína intravenosa en cirugía abdominal, cirugía de columna, cirugía bariátrica y prostatectomía radical principalmente, ha demostrado disminución en las escalas de dolor, así como en el consumo de opioides en el postquirúrgico inmediato y en las primeras 24 horas.

El uso de lidocaína intravenoso siempre debe apegarse a las normas de seguridad, de manera que se deben tener claras cuáles son las contraindicaciones de su uso y en qué casos ésta puede ser beneficiosa para el paciente. En el presente trabajo se expuso cada una de las recomendaciones actuales en cuanto a seguridad y el uso de lidocaína como coadyuvante analgésico en infusión.

Capítulo 8. Protocolo Resumen de Uso de Lidocaína en Infusión Continua Intravenosa como Coadyuvante Analgésico

Figura 4. Protocolo resumen de uso de lidocaína en infusión continua intravenosa como coadyuvante analgésico.



Realizado por María Fernanda Murillo Murillo, 2022.

Referencias Bibliográficas

- Abdellatif, M. K., & Ibrahim, T. H. (2020). Intraoperative infusion of lidocaine 2% reduces postoperative fentanyl requirements for pain control in renal transplantation surgery. *Ain-Shams Journal of Anesthesiology*, 12(1). doi:10.1186/s42077-020-00106-6
- Ates, İ., Aydin, M. E., Ahiskalioglu, A., Ahiskalioglu, E. O., Kaya, Z., & Gozeler, M. S. (2020). Postoperative analgesic efficacy of perioperative intravenous lidocaine infusion in patients undergoing septorhinoplasty: a prospective, randomized, double-blind study. *European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery*, 277(4), 1095–1100. <https://doi.org/10.1007/s00405-020-05801-6>
- Atif M, Saeed U, Khurshid T, Haque IU, Khokhar MR, Tassadaq F. (2019) Effect of intraoperative lidocaine infusion on postoperative analgesia: A randomized controlled trial. *Isra Med J*; 11(5): 363-366.
- Bi, Y., Ye, Y., Ma, J., Tian, Z., Zhang, X., & Liu, B. (2020). Effect of perioperative intravenous lidocaine for patients undergoing spine surgery: A meta-analysis and systematic review. *Medicine*, 99(48), e23332.- <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000023332>
- Boswell, M. R., Moman, R. N., Burtoft, M., Gerdes, H., Martinez, J., Gerberi, D. J., Wittwer, E., Murad, M. H., & Hooten, W. M. (2021). Lidocaine for postoperative pain after cardiac surgery: a systematic review. *Journal of Cardiothoracic Surgery*, 16(1), 157. <https://doi.org/10.1186/s13019-021-01549-0>
- Butterworth, J. F., Mackey, D. C., & Wasnick, J. D. (2018). *Morgan and Mikhail's Clinical Anesthesiology*, 6th edition (English Edition). McGraw Hill / Medical. Capítulo 47.

- Chang, Y. C., Liu, C. L., Liu, T. P., Yang, P. S., Chen, M. J., & Cheng, S. P. (2017). Effect of Perioperative Intravenous Lidocaine Infusion on Acute and Chronic Pain after Breast Surgery: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Pain practice : the official journal of World Institute of Pain*, 17(3), 336–343. <https://doi.org/10.1111/papr.12442>
- Chu, R., Umukoro, N., Greer, T., Roberts, J., Adekoya, P., Odonkor, C. A., Hagedorn, J. M., Olatoye, D., Urits, I., Orhurhu, M. S., Umukoro, P., Viswanath, O., Hasoon, J., Kaye, A. D., & Orhurhu, V. (2020). Intravenous Lidocaine Infusion for the Management of Early Postoperative Pain: A Comprehensive Review of Controlled Trials. *Psychopharmacology Bulletin*, 50(4 Suppl 1), 216–259.
- Daykin, Harriet (2017). The efficacy and safety of intravenous lidocaine for analgesia in the older adult: a literature review. *British Journal of Pain*, 11(1), 23–31. doi:10.1177/2049463716676205
- De Oliveira, K., & Eipe, N. (2020). Intravenous Lidocaine for Acute Pain: A Single-Institution Retrospective Study. *Drugs - Real World Outcomes*, 7(3), 205–212. <https://doi.org/10.1007/s40801-020-00205-8>
- Dunn, Lauren K.; Durieux, Marcel E. (2017). Perioperative Use of Intravenous Lidocaine. *Anesthesiology*, 126(4), 729–737. doi:10.1097/ALN.0000000000001527
- Eipe, N., Gupta, S. y Penning, J. (2016). Intravenous lidocaine for acute pain: an evidence-based clinical update, *BJA Education*, 16(9), 292–298, doi.org/10.1093/bjaed/mkw008.
- Fernandez, J., Ávila, A., Cortés, J. y Moreno, A. (2015). Terapia de Emulsión lipídica intravenosa en intoxicaciones agudas. *Toxicología en urgencias, guía práctica*. Editorial medica CELSUS. Primera Edición. Capítulo 67. Págs. 541-551.

- Fitzpatrick, B. M., & Mullins, M. E. (2016). Intravenous lidocaine for the treatment of acute pain in the emergency department. *Clinical and Experimental Emergency Medicine*, 3(2), 105–108. <https://doi.org/10.15441/ceem.15.103>
- Flood, P., & Rathmell, J. (2021). *Stoelting's Pharmacology & Physiology in Anesthetic Practice* (Sexta ed.). Wolters Kluwer. Capítulo 10.
- Foo, I.; Macfarlane, A. J. R.; Srivastava, D.; Bhaskar, A.; Barker, H.; Knaggs, R.; Eipe, N.; Smith, A. F. (2020). The use of intravenous lidocaine for postoperative pain and recovery: international consensus statement on efficacy and safety. *Anaesthesia*, 76(2), anae.15270–. doi:10.1111/anae.15270
- Ghimire, A., Subedi, A., Bhattarai, B., Prasad Sah, B. (2020). The effect of intraoperative lidocaine infusion on opioid consumption and pain after totally extraperitoneal laparoscopic inguinal hernioplasty: a randomized controlled trial. *BMC Anesthesiol* 20, 137 <https://doi.org/10.1186/s12871-020-01054-2>
- Greenwood, E., Nimmo, S., Paterson, H., Homer, N., & Foo, I. (2019). Intravenous lidocaine infusion as a component of multimodal analgesia for colorectal surgery—measurement of plasma levels. *Perioperative Medicine* (London, England), 8, 1. <https://doi.org/10.1186/s13741-019-0112-4>
- Hadzic, A. & New York School of Regional Anesthesia. (2017). *Hadzic's Textbook of Regional Anesthesia and Acute Pain Management*. Págs. 1109-1112.
- Hasan, B., Asif, T., & Hasan, M. (2017). Lidocaine-Induced Systemic Toxicity: A Case Report and Review of Literature. *Cureus*. doi:10.7759/cureus.1275
- Herzog, J., Schou, M., Jensen, K. M., Lauridsen, J. T., & Jensen, A. G. (2020). A randomised controlled trial of lidocaine infusion on post-operative opioid consumption in patients undergoing robotic colorectal surgery. *Danish Medical Journal*, 67(1), A06190342.

- Ho, M., Kerr, S. J., & Stevens, J. (2018). Intravenous lidocaine infusions for 48 hours in open colorectal surgery: a prospective, randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *Korean Journal of Anesthesiology*, 71(1), 57–65. <https://doi.org/10.4097/kjae.2018.71.1.57>
- Hung, K. C., Chu, C. C., Hsing, C. H., Chang, Y. P., Li, Y. Y., Liu, W. C., Chen, I. W., Chen, J. Y., & Sun, C. K. (2021). Association between perioperative intravenous lidocaine and subjective quality of recovery: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Clinical Anesthesia*, 75, 110521. <https://doi.org/10.1016/j.jclinane.2021.110521>
- Ibrahim, A., Aly, M., & Farrag, W. (2018). Effect of intravenous lidocaine infusion on long-term postoperative pain after spinal fusion surgery. *Medicine*, 97(13), e0229. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000010229>
- Kaszyński, M., Lewandowska, D., Sawicki, P., Wojcieszak, P., & Pałowska-Klimek, I. (2021). Efficacy of intravenous lidocaine infusions for pain relief in children undergoing laparoscopic appendectomy: a randomized controlled trial. *BMC Anesthesiology*, 21(1), 2.
- Kim, M. H., Lee, K. Y., Park, S., Kim, S. I., Park, H. S., & Yoo, Y. C. (2017). Effects of systemic lidocaine versus magnesium administration on postoperative functional recovery and chronic pain in patients undergoing breast cancer surgery: A prospective, randomized, double-blind, comparative clinical trial. *PloS One*, 12(3), e0173026. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0173026>
- Kranke, P., Jokinen, J., Pace, N. L., Schnabel, A., Hollmann, M. W., Hahnenkamp, K., Eberhart, L. H., Poepping, D. M., & Weibel, S. (2015). Continuous intravenous perioperative lidocaine infusion for postoperative pain and recovery. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, (7), CD009642. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009642.pub2>

- Lee, U., Choi, Y. J., Choi, G. J., & Kang, H. (2017). Intravenous lidocaine for effective pain relief after bimaxillary surgery. *Clinical Oral Investigations*, 21(9), 2645–2652. <https://doi.org/10.1007/s00784-017-2066-6>
- Lemoine, A., Witdouch, A., Beloeil, H., Bonnet, F., & PROSPECT Working Group Of The European Society Of Regional Anaesthesia And Pain Therapy (ESRA) (2021). PROSPECT guidelines update for evidence-based pain management after prostatectomy for cancer. *Anaesthesia, Critical Care & Pain Medicine*, 40(4), 100922. <https://doi.org/10.1016/j.accpm.2021.100922>
- Lin, R., Zhu, K., Poznikoff, A. K., Görges, M., & Brown, Z. E. (2021). The effect of intraoperative lidocaine infusion on postoperative opioid consumption in adolescents undergoing posterior spinal instrumentation and fusion for idiopathic scoliosis. *The Spine Journal : Official Journal of the North American Spine Society*, 21(7), 1047–1048. <https://doi.org/10.1016/j.spinee.2021.03.024>
- Macfarlane, A., Gitman, M., Bornstein, K. J., El-Boghdadly, K., & Weinberg, G. (2021). Updates in our understanding of local anaesthetic systemic toxicity: a narrative review. *Anaesthesia*, 76 Suppl 1, 27–39. <https://doi.org/10.1111/anae.15282>
- Masic, D., Liang E., Long,C., Sterk, E., Barbas, B &Rech, M. (2018). Intravenous lidocaine for acute pain: a systematic review. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*, (), –. doi:10.1002/phar.2189
- Miranda P, Coloma R, Rueda F, Corvetto M. (2020). Actualizacion en el manejo de intoxicación sistémica por anestésicos locales. *Revista Chilena de Anestesia*, 49: 98-113. DOI:10.25237/revchilanestv49n01.08
- Nakhli, M. S., Kahloul, M., Guizani, T., Zedini, C., Chaouch, A., & Naija, W. (2018). Intravenous lidocaine as adjuvant to general anesthesia in renal surgery. *The Libyan Journal of Medicine*, 13(1), 1433418. <https://doi.org/10.1080/19932820.2018.1433418>

- Ochoa-Anaya G, Aguirre-Ibarra CP, Franco-Cabrera M (2017). Lidocaína: aspectos generales y nuevas implicaciones en la inflamación. *Rev Mex Anest*, 40(3):220-225.
- Oliveira, C. M., Sakata, R. K., Slullitel, A., Salomão, R., Lanchote, V. L., & Issy, A. M. (2015). Efeito da lidocaína venosa intraoperatória sobre dor e interleucina-6 plasmática em pacientes submetidas a histerectomia [Effect of intraoperative intravenous lidocaine on pain and plasma interleukin-6 in patients undergoing hysterectomy]. *Revista Brasileira de Anestesiologia*, 65(2), 92–98. <https://doi.org/10.1016/j.bjan.2013.07.017>
- Oliveira, G.; Duncan, K.; Fitzgerald, P.; Nader, A.; Gould, R.; McCarthy, R. (2014). Systemic Lidocaine to Improve Quality of Recovery after Laparoscopic Bariatric Surgery: A Randomized Double-Blinded Placebo-Controlled Trial. *Obesity Surgery*, 24(2), 212–218. doi:10.1007/s11695-013-1077-x
- Peng, X., Zhao, Y., Xiao, Y., Zhan, L., & Wang, H. (2021). Effect of intravenous lidocaine on short-term pain after hysteroscopy: a randomized clinical trial. *Brazilian Journal of Anesthesiology* (Elsevier), 71(4), 352–357. <https://doi.org/10.1016/j.bjane.2021.02.015>
- Rivera-Ordoñez, A. (2016). Dolor agudo postoperatorio. *Revista Mexicana de Anestesiología*. 39 (1): s174-s177. <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=66212>
- Rollins, Katie E.; Javanmard-Emamghissi, Hannah; Scott, Michael J.; Lobo, Dileep N. (2020). The impact of peri-operative intravenous lidocaine on postoperative outcome after elective colorectal surgery. *European Journal of Anaesthesiology*, 37 (8), 659-670. doi: 10.1097/EJA.0000000000001165
- Shahzad, A., Shafiq, M. & Ali, M. (2017). Low Dose Perioperative Lidocaine Infusion for Post-Operative Pain in Open Cholecystectomy. *Journal of Rawalpindi Medical College (JRMC)*;21(2): 153-156

- Song, X., Sun, Y., Zhang, X., Li, T., & Yang, B. (2017). Effect of perioperative intravenous lidocaine infusion on postoperative recovery following laparoscopic Cholecystectomy-A randomized controlled trial. *International Journal of Surgery* (London, England), 45, 8–13. <https://doi.org/10.1016/j.ijssu.2017.07.042>
- Soto, G.; Naranjo, M.; Calero, F. (2018). Intravenous lidocaine infusion. *Revista Española de Anestesiología y Reanimación* (English Edition), 65(5), 269–274. doi:10.1016/j.redare.2018.01.015
- Tijo, A. y Ávila, A. (2016). Terapia de emulsión lipídica intravenosa en intoxicaciones agudas en el paciente pediátrico. *Pediatría*, 49(3), 84–94. doi:10.1016/j.rcpe.2016.08.001
- Tikuišis, R., Miliauskas, P., Samalavičius, N. E., Žurauskas, A., Samalavičius, R., & Zabulis, V. (2014). Intravenous lidocaine for post-operative pain relief after hand-assisted laparoscopic colon surgery: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Techniques in Coloproctology*, 18(4), 373–380. <https://doi.org/10.1007/s10151-013-1065-0>
- Wang, Q.; Ding, X.; Huai, D.; Zhao, W.; Wang, J.; Xie, C. (2020). Effect of Intravenous Lidocaine Infusion on Postoperative Early Recovery Quality in Upper Airway Surgery. *The Laryngoscope*, 131(1), lary.28594–. doi:10.1002/lary.28594
- Weibel, S.; Jokinen, J.; Pace, N. L.; Schnabel, A.; Hollmann, M. W.; Hahnenkamp, K.; Eberhart, L. H. J.; Poepping, D. M.; Afshari, A.; Kranke, P.; Myles, P. S. (2016). Efficacy and safety of intravenous lidocaine for postoperative analgesia and recovery after surgery: a systematic review with trial sequential analysis. *British Journal of Anaesthesia*, 116(6), 770–783. doi:10.1093/bja/aew101
- Weibel, S., Jelting, Y., Pace, N., Helf, A., Eberhart, L., Hahnenkamp, K., Hollmann, M., Poepping, D., Schnabel, A. y Kranke, P. (2018). Continuous intravenous perioperative lidocaine infusion for postoperative pain and recovery in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 1-316. doi:10.1002/14651858.CD009642.pub3

- Weinberg, L., Rachbuch, C., Ting, S., Howard, W., Yeomans, M., Gordon, I., McNicol, L., James, K., Story, D., & Christophi, C. (2016). A randomised controlled trial of peri-operative lidocaine infusions for open radical prostatectomy. *Anaesthesia*, 71(4), 405–410. <https://doi.org/10.1111/anae.13368>
- Xu, Y., Ye, M., Hong, Y., Kang, Y., Li, Y., Xiao, X., Zhou, L. y Jiang, C.(2021) Efficacy of Perioperative Continuous Intravenous Lidocaine Infusion for 72 Hours on Postoperative Pain and Recovery in Patients Undergoing Hepatectomy: Study Protocol for a Prospective Randomized Controlled Trial. *JPainRes*, 14:3665-3674. <https://doi.org/10.2147/JPR.S341550>
- Yon, J. H., Choi, G. J., Kang, H., Park, J. M., & Yang, H. S. (2014). Intraoperative systemic lidocaine for pre-emptive analgesics in subtotal gastrectomy: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Canadian journal of surgery. Journal Canadien de Chirurgie*, 57(3), 175–182. <https://doi.org/10.1503/cjs.009613>