

11202.
29. 13



Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Medicina
División de Estudios de Postgrado
Hospital Central Norte de Concentración
Nacional de Petróleos Mexicanos

ANALGESIA POSTOPERATORIA CON LIDOCAINA EN INFUSION I. V.

TESIS DE POSTGRADO

Que para obtener el título de:
ESPECIALISTA EN ANESTESIOLOGIA

P r e s e n t a :

Dr. Antonio Carmona Flores

México, D. F.



1987





UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

I N D I C E

	Pág.
INTRODUCCION. -----	1
NEUROFISIOLOGIA. -----	5
MEDICION DEL DOLOR. -----	11
FARMACOLOGIA. -----	13
EFFECTOS SOBRE EL S.N.C. -----	18
EFFECTOS SOBRE EL SISTEMA CARDIOVASCULAR. -----	23
EFFECTOS SOBRE EL APARATO RESPIRATORIO. -----	25
TOXICIDAD. -----	26
USOS. -----	30
MATERIAL Y METODO. -----	33
RESULTADOS. -----	36
CONCLUSIONES. -----	38
BIBLIOGRAFIA. -----	40

I N T R O D U C C I O N

"Tarea divina es aliviar el dolor"

Hipócrates

Vencer el dolor físico quizá sea el esfuerzo mayor y más constante del hombre en su lucha por sobrevivir. La Historia de esta lucha es impresionante, y la obtención de la victoria contra el dolor en la actualidad es la culminación de experiencias desalentadoras y triunfos aislados. El hombre ha escrito esta historia (14).

El dolor es una de las experiencias humanas más apremiantes. Se trata de una sensación desagradable que sólo puede ser valorada por el propio individuo que la sufre, quien es incapaz de formular una definición objetiva, satisfactoria. A menudo el paciente asocia el dolor con un daño físico y de ahí que su descripción sea formulada a menudo en términos relacionados con la lesión.

La falta de tratamiento adecuado del dolor intenso en los pacientes hospitalizados ha sido tratada extensamente en la literatura médica de los últimos años (2,41). Se acepta universalmente que las medidas corrientes para controlar ese dolor tiene como resultado que sólo en un 35% de las veces el paciente obtie

ne un alivio suficiente del dolor (3). Aunque esto significa - que los resultados son muy inferiores a los óptimos, hay que tener en cuenta que existen tres factores tradicionales en el hospital que contribuyen a perpetuar esta práctica.

El primero de estos factores es la actitud de la comunidad ante el dolor. El estoicismo es considerado como virtud en nuestros medios comunitarios mientras el deseo de dejar de sufrir es visto como "mala educación". Esto conlleva a crear una actitud de antipatía hacia aquellos que demuestran tal falta, evidente - sobre todo cuando la cultura racial del propio paciente no obliga a actitudes espartanas. Esto hace que, en general, el paciente se resista a pedir calmantes, y que el propio personal del hospital se resista a administrarlo.

El segundo factor es más técnico, durante la formación del médico y de la enfermera se pone excesivo énfasis sobre los efectos colaterales de los fármacos. Los opiáceos son más conocidos por sus propiedades de producir depresión respiratoria y dependencia que por su capacidad para aliviar el dolor intenso. En cambio, la realidad confirma que los opiáceos son fármacos con un alto cociente terapéutico, y que cuando se administran para tratar el dolor las posibilidades de adicción son más bien escasas (56).

Finalmente, la mecánica de la analgesia a demanda contribuye, además, a prolongar el sufrimiento del paciente. Cuando el paciente experimenta dolor lo suficientemente intenso como para obligarle a solicitar alivio del mismo, este deseo ha de ser comunicado a la enfermera, que ya tiene suficiente trabajo. Entonces, esa enfermera debe comprobar las órdenes que determinan - cuál es el medicamento prescrito, y si el paciente lo necesita, - para proceder luego a cumplir las formalidades obligadas para - salvaguarda contra el abuso de los medicamentos prescritos. Una vez complementados estos requisitos se procede a administrar el fármaco al paciente. En el hospital, todo este proceso requiere no menos de 30-40 minutos, a los cuales habrá que sumar el tiempo que hace falta para que el medicamento empiece a actuar, independientemente de si es administrado por vía intramuscular o por vía oral. Por ello, no es de extrañar que la analgesia, según - ese procedimiento es, cuando menos, intermitente.

No se conoce demasiado bien el impacto sobre el paciente - de un dolor no aliviado, o aliviado de modo insuficiente. Así - como han sido bastante estudiados los efectos respiratorios del dolor postoperatorio y del alivio del mismo (7,9), los otros - efectos han merecido escasa atención. No hay duda de que el dolor puede iniciar la "respuesta de estrés", que, evidentemente, - produce efectos marcados sobre la fisiología cardiovascular y en - docrina (38). Por lo común, se está de acuerdo en que el alivio

del dolor es altamente aconsejable para el bienestar del paciente, y que ello puede contribuir a reducir la mortalidad por complicaciones respiratorias.

NEUROFISIOLOGIA

Definición: El dolor se define "como sensación y experiencia emocional y molestas y aflictivas asociadas a una lesión hística real o posible, o que pueden ser descritas en términos de tales lesiones" (33).

Los receptores nociceptivos responden solamente a los estímulos que provocan lesiones hísticas, y que originan dolor.

Las sensaciones generadas en la periferia son llevadas al sistema nervioso central de dos modos: por las columnas dorsales y por los tractos anterolaterales. La columna dorsal está integrada por gruesas fibras aferentes primarias mielínicas (grupo II), que proceden de mecanorreceptores de umbral bajo, táctiles y articulares; Las fibras de los mecanorreceptores cutáneos, al penetrar en la medula espinal, envían colaterales al asta dorsal. Las aferentes periféricas amielínicas (grupo IV o C) terminan en la sustancia gelatinosa del asta dorsal, y el núcleo propio recibe aferentes mielínicas finas (grupo III). El núcleo propio forma parte de la lámina V de Rexed y las fibras espinotalámicas tienen su origen en esta capa.

"Rexed demostró que las células de la sustancia gris de la medula espinal se disponen formando nueve láminas, designadas -

I-IX, de zona dorsal a zona ventral (fig. 1). Rodeando el canal epidurmario hay una lámina más, la X. La lámina I corresponde a la zona marginal, y las láminas II y III, a la sustancia gelatinosa. Estas forman un sector de la medula espinal (ME) donde terminan algunas fibras de los grupos III y IV. Se cree que las fibras de los grupos III y IV que penetran en la zona marginal y sustancia gelatinosa son las que llevan los impulsos dolorosos. Las láminas IV, V y VI forman el denominado núcleo propio, y allí es donde terminan las fibras mielínicas finas (grupo III) - activadas por receptores que detectan los pinchazos y el calor y el frío. Las láminas VII y VIII corresponden al núcleo intermedio, y dan origen a las fibras espinoreticulares. Por último, está la lámina IX, que es el asta anterior, los axones de sus células nerviosas forman la raíz ventral" (42).

Cada una de las láminas está conectada con la siguiente, y la estimulación procedente de las células de cada lámina converge sobre la lámina siguiente. Así, si en las fibras del grupo III que llegan al núcleo propio hay suficiente estimulación, las células de la lámina V se activarán y producirán estimulación del haz espinotalámico.

Los impulsos aferentes llegan a la ME. por las astas posteriores, y los axones portadores de sensaciones de dolor, frío y calor cruzan la ME. hasta alcanzar el cuadrante anterolateral, y luego ascienden formando el haz espinotalámico. Estas fibras -

van a pasar al núcleo ventral posterolateral del tálamo. En la columna anterolateral de sustancia blanca hay otras fibras nerviosas que forman vía espinotalámica multisináptica que conecta la ME. con núcleos reticulares situados en el bulbo, mesencéfalo y tálamo. Esta segunda vía, con sus conexiones difusas en el sistema reticular, es filogenéticamente más antigua que la primera y probablemente funciona como sistema de alerta.

Además, hay otra vía formada por gruesas fibras mielínicas de la raíz posterior que discurren en las columnas laterales de ME. y establecen sinapsis en el núcleo gracilis y cuneatus del bulbo raquídeo. A continuación se decusan y, a través dellemnisco medio, llegan al núcleo posterolateral del tálamo.

El dolor se hace conciente al nivel del tálamo. Esto no es un núcleo, sino un grupo de núcleos, de varios de los cuales se sabe están involucrados en la percepción del dolor. Las fibras reticulares ascendentes forman dos grupos, de los cuales uno se reparte principalmente por los núcleos intralaminares del tálamo, mientras que el otro pasa al hipotálamo. Los tractos espinotalámicos forman sinapsis en los núcleos talámicos ventrales posterolaterales antes de proseguir su camino, y las fibras de la columna posterior también acaban en el tálamo. Se comprende, por lo tanto, que todas las fibras sensoriales convergen en el tálamo.

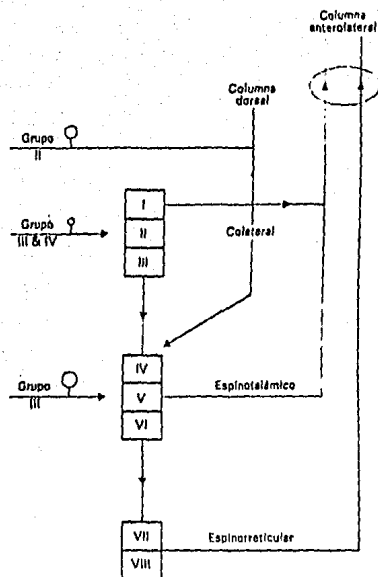


Fig. 1.- Láminas de Rexed, I, zona marginal; II y III, - sustancias gelatinosa; IV V y VI, núcleo propio; VII y VIII, núcleo intermedio. (Tomado de Lipton S. Control del dolor crónico).

La teoría del control por esclusas, de Melzack y Wall (45) - es la base de la teoría moderna del dolor. Suministra (hasta - ahora) la mejor explicación de porqué el dolor se comporta del - modo como lo hace. En dicha teoría se postula que las fibras A - de gran diámetro (fibras A beta), las fibras A de diámetro más - reducido (fibras A delta) y las fibras C son todas ellas activa- das durante cualquier estimulación nociva de los receptores peri- féricos. La teoría sugiere que a nivel de la ME. existe una "ex- clusa" o "compuerta". En determinadas circunstancias, dicha com- puerta permite que la estimulación dolorosa la atraviese y lle- gue a los centros superiores. Se cree que la estimulación de - las fibras nerviosas delgadas tiende a abrir la compuerta y la- estimulación de las fibras nerviosas más gruesas tiende a cerrar- las. Lo que esto quiere decir, no es que la compuerta se cierre herméticamente o se abra del todo, sino que, la actividad a lo - largo de estos dos tipos de fibras deprime o facilita la trasmis- sión sináptica de la sensación dolorosa a nivel espinal. La teo- ría de control por esclusas postulaba así mismo que este tipo de compuerta existiría a todos los niveles de la ME. y no tan sólo en el lado presináptico. Melzack y Wall esperaban hallar com- - puertas semejantes a nivel postsináptico y en otros niveles del- SNC. La compuerta no sólo estaría bajo control local de la peri- feria, sino que, además, habría una modulación de la compuerta - mediante un mecanismo controlador descendente de origen central. Así, ciertas neuronas supraespinales, corticales y subcorticales podrían modular la compuerta y dicha modulación se verificaría -

muy rápidamente. Se pensó que esta rápida vía ascendente y descendente podría estar representada por las fibras gruesas y de conducción rápida situadas en la columna dorsal.

M E D I C I O N D E L D O L O R

"Es completamente imposible apreciar el grado de dolor que está sufriendo un paciente determinado. En primer lugar, unos - pacientes difieren de otros en cuanto a la percepción del dolor. Esto lo comprendió hace muchos años Keele (1959), quien utilizó - su algómetro (un émbolo con muelles graduable con el que aplica - ba presiones crecientes sobre la frente) para determinar la per - cepción dolorosa y el nivel de intolerancia al dolor. Halló que existe un grupo intermedio de pacientes, un grupo de hiporeacti - vos que no perciben el dolor con facilidad, y otro grupo de hi - perreactivos que lo perciben con facilidad. Como es natural, es - te último grupo, para obtener alivio del dolor, necesitaría do - sis mayores y fármacos más potentes que los otros dos. No es po - sible detectar a estos pacientes antes de que experimenten dolor, y el médico que está tratando un dolor no maligno ha de ejercer - un fino juicio para establecer cuál es la verdadera intensidad - del dolor, cuál es del grado de percepción dolorosa del paciente, que dosis del fármaco se puede administrar razonablemente y qué - "beneficio" obtiene el paciente de su dolor, si es que obtiene - alguno" (56).

Se puede saber cómo varía el dolor de un paciente de día - en día e incluso de hora en hora, utilizando la línea de 10 cen - tímetros (Fig. 2). Esta es, literalmente una línea de 10 cm. de

longitud con un extremo que marca ausencia de dolor, y el otro - el dolor más intenso que se pueda imaginar. Al paciente se le pide que haga una marca sobre esta línea indicando el nivel de dolor que está sintiendo en ese momento.

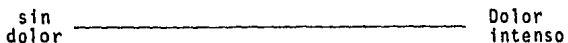


Fig. 2.- Línea de 10 centímetros para evaluación de la intensidad del dolor (tomado de Stein JM. Tratamiento del dolor).

FARMACOLOGIA

Lidocaína. Anestésico local sintetizado en 1943 por Löfgren en Suecia e introducida a la práctica en 1948. Es un derivado - Dietilaminico de la acetanilida, con un peso molecular de - 234.33. Soluble en agua, termoestable. Con una potencia anestésica de 1.5 a 2:1 con respecto a la procaína. Puede ser sometido a la esterilización sin que pierda su potencia. El pH de la solución al 1% en solución salina al 0.9% es de 6.5 a 7.0. Su fórmula estructural es la siguiente (Fig. 3).

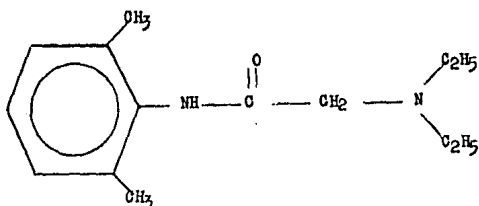


Fig. 3.- Fórmula estructural de la lidocaína.

ABSORCION:

Se absorbe con relativa facilidad después de su administración parenteral y desde el tracto gastrointestinal. Y muestra un metabolismo muy pronunciado en su administración oral en el -

hombre (casi 30% de su biodisponibilidad) (37).

La alta concentración arterial que sigue a una inyección parenteral (intravenosa) rápida se halla limitada por la absorción pulmonar (35, 36). El coeficiente de partición tejido/sangre por los pulmones permite que este órgano secuestre momentáneamente una fracción mayor que la dosis IV., disminuyéndola en otros órganos, de manera especial en el cerebro, al que impide que reciba las concentraciones venosas mixtas más altas. Los cálculos sugieren que aproximadamente el 30% de la dosis se almacena en los pulmones durante los primeros minutos (23).

DISTRIBUCION:

Se realiza primero en el grupo hístico que tiene una irrigación abundante (cerebro, hígado, riñón y mesenterio). En los primeros 5 minutos, estos órganos consiguen su concentración máxima y, en conjunto son los responsables primarios de la caída rápida inicial de la concentración arterial. Después de 10 min. la concentración de estos órganos sufre la misma caída lenta de la concentración arterial (23).

DISTRIBUCION DE LOS ANESTESICOS LOCALES

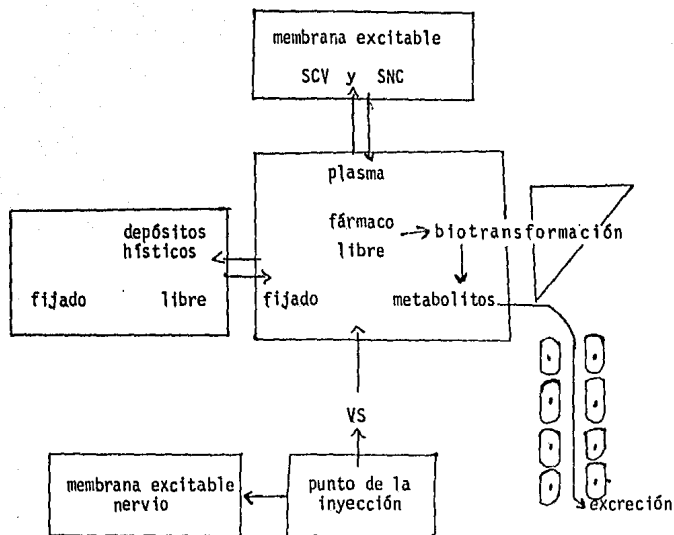


Fig. 4.- Esquema de la disposición y eliminación de los anestésicos locales. (VS) vasos sanguíneos; SCV sistema cardiovascular; SNC sistema nervioso central. (Tomado de Bromage 1984) (9).

La vida media en equilibrio dinámico es de 98 mins. y su volumen de distribución en equilibrio dinámico es de 91 litros - (57). Un fármaco administrado mediante infusión tardará 3 vidas medias de eliminación para alcanzar un equilibrio de concentra--

ción plasmática del 87% (26).

Aunque el coeficiente de partición de la lidocaína es más alto en la grasa que en el músculo, la diferencia en la perfusión asegura que la redistribución desde el grupo muy irrigado resulte en primer lugar de un movimiento hacia el músculo.

Alrededor de los 15 minutos, la cantidad presente en el músculo es máxima y 2.5 veces mayor que la del tejido adiposo. Como la cantidad de droga eliminada a los 15 min. es de un 35% de la dosis inyectada, estos tejidos contienen respectivamente el 45 y 18% de la droga que permanece en el cuerpo. Después de los 15 mins. el músculo libera lidocaína de la sangre hacia la grasa, y otros órganos que efectúan su eliminación. A las 2 hrs. la mayoría de la droga que permanece en el cuerpo se halla en la grasa. En ese momento el hígado depuró el 77% de la dosis inyectada (23).

El hígado extrae el 70% de la lidocaína que llega en la sangre que lo irriga. La depuración de esta amina depende de la irrigación sanguínea hepática, excepto cuando sus enzimas quedan saturadas (5,23,24,63). El coeficiente de partición plasma/tejido de la lidocaína se halla entre los valores de 1 y 5.

METABOLISMO:

Como todos los anestésicos locales tipo amídicos se metabolizan en el hígado por las oxidasas microsomales de función mixta por N-desalquilación de la mina terciaria produciendo una amina secundaria más hidrosoluble y susceptible de hidrólisis amídica. Puede degradarse hasta el 70% durante un solo paso a través del hígado, produciendo este primer paso de depuración principalmente el producto N-desalquilado monoetilglicinxilidina (MEGX), que por sí sola es un antiarrítmico moderadamente tóxico y eficaz. Además también se produce otro metabolito la glicinxilidina mismo que es un metabolito con actividad anestésica y tóxica. El 75% de la glicinxilidina se excreta por orina. Así mismo se excretan por orina otros metabolitos: 3-hidroxilidocaína, 4-hidroxilidocaína, xilidina, 4-hidroxilidina, y en conejos se ha obtenido un nuevo metabolito, el ácido 2-amino-3-metilbenzoico - (37). Así mismo por orina se excreta un 5-10% de la lidocaína inalterada (9).

Las cifras de aclaramiento renal se afectan por los cambios en el pH urinarios y la excreción aumenta con el mecanismo de "trampa catiónica" de una orina ácida.

El aclaramiento plasmático de la lidocaína se ve alterada por la acción de la interacción farmacológica con la cimetidina-

y el propanolol (5,24,48). La cimetidina inhibe las enzimas microsomales y disminuye el flujo sanguíneo hepático, reduciendo el aclaramiento sistémico de la lidocaína de 766 ± 50 ml/min a 576 ± 47 ml/min (24).

ACCIONES SISTEMICAS:

La administración I.V. ya sea en infusión o en bolo, tiene diversos efectos sistémicos; principalmente sobre las membranas excitables del SNC y cardiovascular.

EFFECTOS SOBRE EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL.

Administrada sistémicamente puede producir convulsiones - las cuales se localizan a porciones circunscritas del sistema límbico (19).

Se ha encontrado que a dosis de 5 micro gr/kg, tiene un ligero efecto depresor sobre la transmisión monosináptica en gatos y monos (17), y que a dosis mayores de 20 microgr/kg tiene un incremento más profundo y prolongado del efecto depresor sobre la transmisión sináptica. Se ha observado que la inyección I.V. - afecta profundamente la transmisión sináptica de la M.E. del gato. Estos cambios son manifestados por facilitación de la transmisión monosináptica (elevación en espigas) y por inhibición de la transmisión polisináptica (reducción en el área bajo la res-

puesta refleja polisináptica) (17,19,20).

La facilitación de la transmisión monosináptica por la lidocaína sugiere que la droga libera las dos neuronas del arco reflejo del control inhibitorio. A este respecto es importante recalcar que la lidocaína altera la conducción solamente en axones mielinizados de pequeño calibre y en los no mielinizados.

Además la acción convulsiva sobre las neuronas en la amígdala y el hipocampo es el reflejo de un aumento generalizado de la excitabilidad de neuronas centrales debido a depresión selectiva de sinápsis inhibitoria controladas por la lidocaína. Wagman y cols. encontraron que a dosis subconvulsivas de lidocaína en gatos y conejos produce depresión de la actividad motora y disminuye la respuesta al frío lo cual se debe en parte a sedación. En la amígdala produce descargas rítmicas de alto voltaje con frecuencias altas. Esta actividad disminuye en 1-5 mins., y a veces se observa un menor voltaje en la corteza frontal, núcleo medialis y dorsalis, formación reticular, globus pallidus, putamen e hipocampo.

A dosis convulsivas se observan movimientos tónico-clónicos seguidos de marcada depresión de la actividad motora espontánea, alteraciones en la postura y disminución en la respuesta al estímulo (60).

Dos cambios toman lugar en la actividad eléctrica después de dosis sedantes o convulsivas I.V.. Uno es el enlentecimiento cortical, y el otro la secuencia de eventos en el complejo nuclear - amigdalino.

Los efectos de la lidocaina sobre otras áreas del SNC. son: Produce enlentecimiento de la actividad cortical por: 1.- Ondas lentas producidas por hiperventilación e hipocapnea. 2.- Enlentecimiento secundario a hipotensión, 3.- Actividad postictal y 4.- Un tipo de enlentecimiento el cual normalmente podría acompañarse de somnolencia y sueño.

Se ha demostrado que a una PCO₂ por arriba de 100 mm Hg - disminuye el umbral a las convulsiones de la lidocaina y dos posibles mecanismos para explicar estos son: 1.- El aumento de la PCO₂ puede producir que la lidocaina alcance el cerebro más rápido y en mayor concentración, 2.- El CO₂ por sí sólo puede tener un efecto excitatorio sobre las estructuras, especialmente sobre la amígdala. La más plausible explicación para la acción del CO₂ es a través de un aumento del flujo sanguíneo cerebral.

La lidocaina a dosis bajas es capaz de producir bloqueo de las descargas corticales a la estimulación eléctrica, lo que ha sido de aplicación clínica en el tratamiento del Status epiléptico en Europa (17,60).

A bajas concentraciones plasmáticas se observa: sueño, sedación, ausencia de respuesta y un estado de analgesia. La infusión de lidocafna ha encontrado aplicación en el tratamiento del dolor y como suplemento de la anestesia general (17,40,52). La sintomatología de dosis subconvulsivas produce: pérdida de la atención, mirada fija, movimientos de masticación y de deglución, disminución de la agudeza auditiva, ansiedad y somnolencia, movimientos finos de las extremidades los cuales han sido varios puntos de referencia del síndrome psicomotor convulsivo (17,18,20,60).

La respuesta eléctrica y conductual de la lidocaína I.V. en el hombre tiene un sorprendente parecido a las convulsiones focales amigdalinas vistas en el gato (60). Así mismo el síndrome de una reacción subconvulsiva del SNC. a la lidocafna tiene mucho en común con las convulsiones del pequeño mal (60).

La lidocafna produce disminución en el consumo de oxígeno cerebral y aumenta la resistencia vascular cerebral. La reducción del flujo sanguíneo cerebral y el volumen sanguíneo cerebral, es el mecanismo por el cual los barbitúricos reducen la presión intracraneana (22). La respuesta metabólica cerebral a la administración de la lidocafna no está relacionada con la dosis. En perros disminuye el metabolismo cerebral de O₂ en un 70% a dosis no convulsivas, pero incrementa en un 112% al inicio

de las convulsiones (44,53). Hay un aumento de fosfocreatina durante las convulsiones (44). El lactato y piruvato cerebral durante las convulsiones varían inversamente con la PCO₂. El incremento en la relación L/P en la hipocapnea puede deberse a el efecto de alcalosis intracelular y/o estimulación de la glicólisis por hipoxia cerebral a disminución del flujo sanguíneo cerebral (44).

Estudios neurológicos y metabólicos indican que las convulsiones producidas por la lidocaina son generadas en el sistema límbico (17). Sin embargo las convulsiones pueden ser consideradas como una manifestación motora en la cual otras estructuras cerebrales contribuyen significativamente.

Es evidente que el aumento observado en el GMPc cerebelar y la disminución del AMPc cerebelar durante las convulsiones, indican una actividad aumentada de las células de Purkinje en ratas (64). Así mismo no hay cambios significativos en el metabolismo glucolítico cerebral y energía almacenada.

Propiedades anticonvulsivas: a dosis de 2 mg/kg de peso protege contra convulsiones en el mono, en el hombre es eficaz para interrumpir el Status epiléptico las dosis terapéuticas son de 2-3 miligrs/kg administradas a una velocidad de 40-50 mg/min reduce así mismo las convulsiones en el tratamiento electrocon-

vulsivo, no las yugula totalmente, suprime la fase tónica (5mg/kg) (17,32).

EFFECTOS SOBRE EL SISTEMA CARDIOVASCULAR:

Efectos electrofisiológicos cardíacos.- Las concentraciones terapéuticas de lidocaína no tienen efecto sobre los potenciales de acción ni sobre la frecuencia de descarga del nódulo sinusal aislado de conejo (8). La depresión del nódulo sinusal humano es muy poco común pero puede producirse en sujetos con enfermedad preexistente del nódulo sinusal (8,21). Las concentraciones terapéuticas disminuyen la pendiente de despolarización de la fase 4 normal en las fibras de Purkinje (8). Causa aumento del umbral de corriente eléctrica diastólica en las fibras cardíacas de Purkinje aumentando la conductancia al potasio sin cambiar el V_m en reposo ni el potencial umbral (26).

Tiende a reducir la dispersión temporal y espacial de la refractariedad. El período refractario efectivo también se acorta. Puede abolir la reentrada ventricular, ya sea mejorando la conducción o causando un bloqueo bidireccional.

Efectos electrocardiográficos.- Causa cambios insignificantes en el electrocardiograma, el intervalo Q-T puede acortarse pero el QRS no se ensancha (26). Puede causar bloqueo A-V to

tal dentro del sistema de His-Purkinje en pacientes con enfermedad preexistente de las ramas de los haces (26).

En perros tiene un efecto depresor directo y un efecto estimulador beta-adrenergico indirecto sobre el corazón (65). Después de la administración de 1-2 mg/kg I.V. aumenta el gasto cardiaco debido a acción central. Wiklund encontró un aumento en la frecuencia cardiaca, presión arterial media y gasto cardiaco durante la administración de lidocaína en humanos a dosis de 4 - kg/min. (61).

Aumenta la resistencia vascular pulmonar en un 84% y también la presión pulmonar arterial media en 33% en perros a dosis de 10 mg/kg (43). La hipotensión producida se relaciona con un efecto inotropico negativo.

Cuando se administra lidocaína a dosis de 1.5 mg/kg I.V. - en humanos previos a la intubación endotraqueal se observa un aumento de la frecuencia cardiaca, presión arterial media en el primer minuto despues de la intubación (28).

Se han reportado pequeñas disminuciones de la resistencia-vascular sistémica, la disminución del índice cardiaco, presión-arterial sistólica, trabajo ventricular izquierdo y aumento de la presión capilar pulmonar en cuña son compatibles con depre-

sión directa del miocardio (39). La depresión de la conducción en nervios y tejido cardiaco es por el bloqueo de los canales para el sodio. Los anestésicos locales tienen una alta afinidad por los canales en estado inactivo o abiertos, pero tienen poca afinidad por los que están en reposo consecuentemente el bloqueo de los canales de sodio se desarrolla durante la fase ascendente y meseta del potencial de acción y desaparece durante el intervalo diastólico entre cada latido. La lidocaína bloquea rápidamente los canales abiertos e inactivos durante el potencial de acción (31).

Wiklund y Jorfeldt demostraron que la lidocaína en infusión IV. incrementa el flujo sanguíneo esplácnico y el consumo de oxígeno, la absorción de lactato y glicerol y la liberación de 3-hidroxi-butirato. Estos efectos son simpaticomiméticos pero no pueden ser explicados por un simple mecanismo que incluye el aumento en la actividad del sistema nervioso simpático.

EFFECTOS SOBRE EL APARATO RESPIRATORIO:

El efecto depresor respiratorio de una inyección IV. de lidocaína, es transitorio, dura solamente 2.5 min. después de un bolo de 7.5 mg/kg, por lo tanto, en ausencia de actividad convulsiva o disfunción cardiovascular, la depresión respiratoria puede ser corta y manejada fácilmente con suplemento de oxígeno y asistencia ventilatoria (27).

A concentraciones de 5 microgr/ml en plasma de lidocaína - en adultos concientes no disminuye el volumen minuto ni aumenta la PaCO₂ (35). Se ha observado que el pulmón absorbe muchas - sustancias endógenas y exógenas y algunas aminos, muchas de las cuales son biológicamente activas, lo anterior también es verdadero para la lidocaína (35,36).

Inhibe los reflejos laríngeos.

TOXICIDAD:

La lidocaína, no es irritante a los tejidos incluso a concentraciones de 88% (14). Aunque puede afectar adversamente la hemodinamia en pacientes con función cardíaca severamente comprometida, tiene pocos efectos cardiovasculares indeseables. Los - principales efectos adversos se ejercen sobre el SNC (26).

Los anestésicos locales se encuentran en el plasma en varias formas: ionizados, no ionizados, libres y unidos. Su unión a plasma y tejidos es extensa y constituye la mayor fuente de reserva en el organismo, la toxicidad, esta en relación únicamente con la concentración libre.

La depresión tóxica de las membranas excitables en el SNC - y cardiovascular depende de: a) Los niveles en la red histica - debido al equilibrio entre la absorción, distribución y elimina--

ción del agente. Los niveles histicos dependeran del coeficiente de partición tejido/sangre y del grado de perfusión histica.- La absorción es más elevada en los tejidos con índices de perfusión elevada, como el corazón, hígado y cerebro. b) El estado de las membranas receptoras según el momento, determinado por factores como las concentraciones iónicas y el equilibrio ácido-base (9).

La velocidad de administración juega un papel importante en el establecimiento de sintomatología de niveles tóxicos y el establecimiento de dosis tóxicas (20). Los signos y síntomas de intoxicación por dosis subconvulsivas son una mezcla de expresión de excitación y depresión del SNC. Los signos y síntomas tales como somnolencia e inconciencia temporal se consideran evidencias de depresión, mientras que las contracturas musculares y el trazo E.E.G. epileptiforme sobre la amígdala son formas de estimulación (54).

Los principales síntomas son a menudo sutiles. Pueden incluir sensaciones de disociación, parestias (a menudo periorales), leve somnolencia o ligera agitación, visión borrosa, temblor muscular, dificultad para hablar (17), todos estos síntomas son a dosis subconvulsivas, la dosis promedio convulsiva en el hombre es de 7.3 mg/kg (17), en el mono la dosis convulsiva total es de 18.1 mg/kg administrada a una velocidad de 4mg/min con unos nive

les arteriales de 18.2 microgr/ml (17). Concentraciones mayores en el hombre de 7.3 mg/kg producen convulsiones, paro respiratorio y muerte.

La toxicidad observada en el SNC. es directamente proporcional a la potencia anestésica in vivo de la lidocaína. La dosis acumulativa para producir depresión cardiovascular y muerte, en perros fue de 3.5 veces mayor que la dosis acumulativa para producir convulsiones (43) en este estudio se apoya la impresión clínica de que el sistema cardiovascular es más resistente a las acciones tóxicas de la lidocaína que el SNC. Moore y cols. han demostrado que con acidosis e hipoxia el inicio de convulsiones en humanos es más rápido.

Morishima y cols., han demostrado en mandriles que la dosis letal de la lidocaína disminuye significativamente en presencia de acidosis e hipoxia porque hay una mayor absorción de lidocaína por el miocardio acidótico e hipóxico.

La acidosis incrementa el catión de la lidocaína a expensas de la base no ionizada y la alcalosis tiene el efecto inverso (10,23). La fracción no ionizada es importante porque es esencial para la penetración en los tejidos y también porque es la forma capaz de producir la anestesia.

Burney y Difazio demostraron que el pH afecta la unión a proteínas de la lidocaína, además el rango fisiológico del pH es normalmente el punto donde pequeños cambios en el pH podrían producir grandes cambios en la unión. Una disminución en el pH tal como el producido por acidosis respiratoria produce un aumento en la concentración de la droga libre en plasma, tales cambios aumentan la toxicidad sobre el S.N.C.

Avery y cols. encontraron que en perros la hiperkalemia no altera las dosis convulsivas de la lidocaína. Se ha demostrado que la hiperkalemia intensifica el efecto depresor de la lidocaína sobre los parámetros de conducción del corazón. Así mismo se encontró que la hipotensión a dosis cardiotóxicas es secundaria a depresión de la función del miocardio como bomba.

En ratas, de Jong y Bonin, encontraron que las convulsiones siempre preceden a la muerte excepto después de colapso circulatorio por dosis elevadas.

INTERACCION MEDICAMENTOSA

Feely, encontró que la cimetidina reduce el flujo sanguíneo hepático y el aclaramiento sistémico de drogas tales como el propanolol y la lidocaína (63), asociándose con un incremento en la toxicidad, disminuye el aclaramiento de la lidocaína en un 25%. Ochs y cols. encontraron que la coadministración de propanolol con la lidocaína provoca un incremento significativo del 30% en la concentración media de la lidocaína. Estos efectos probablemente sean atribuidos a reducción del gasto cardíaco y del flujo sanguíneo hepático debido a la acción beta bloqueadora del propanolol. Los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva o alguna cardiopatía que cursan con un flujo sanguíneo hepático disminuido, existe el peligro de provocar un aumento en la toxicidad de la lidocaína cuando esta se administra en infusión continua (16,57,66).

U S O S

Tiene diversos usos como anestésico local. Por vía IV. se ha usado como:

a) Tiene un estrecho espectro antiarrítmico, se usa casi exclusivamente para tratar arritmias ventriculares, principalmente en unidades de cuidado intensivo. Es efectiva contra las arritmias causadas por el infarto del miocardio (8,50), cirugía-

de corazón abierto y digital.

b) Es efectiva en el tratamiento profiláctico de arritmias ventriculares durante la fase clónica del tratamiento electroconvulsivo (32,58).

c) Previene el incremento de la presión intracraneana a dosis de 1.5 mg/kg de peso en pacientes intubados por tumor cerebral, durante la aspiración endotraqueal (22).

d) Cuando se administra antes de realizar la intubación orotraqueal, previene la hipertensión y la taquicardia en pacientes con enfermedad de arteria coronaria (1,59).

Hamil y Bedford, demostraron que la lidocaína a dosis de 1.5 mg/kg de peso IV. un minuto antes de la intubación endotraqueal previene la hipertensión intracraneal y limita la intensidad y duración de la estimulación cardiovascular.

e) Previene y controla el laringoespasma y la tos durante la extubación (6,15,25).

f) La administración de la lidocaína durante la anestesia general, disminuye los requerimientos de los anestésicos por inhalación (concentración alveolar mínima); la del halotano en un 28%, la del óxido nitroso en un 45% (29), y también la del en

fluorano en un 15-37% (30). Sus propiedades anestésicas han sido demostradas en ratas, perros y en humanos.

g) Iwane y cols. lo utilizaron para el tratamiento de la adiposis dolorosa.

También ha sido usada para el tratamiento del dolor debido a quemaduras, cicatrices cutáneas, dermatomiositis, prurito. Sin embargo el mecanismo de acción de este aun no ha sido dilucidado. La lidocaína puede bloquear los impulsos de conducción de los nervios periféricos (17) y deprime la actividad cerebral la cual puede ser resultado de un aumento en el umbral para el dolor (40, 52,53).

M A T E R I A L Y M E T O D O

Se llevo a cabo un estudio prospectivo en el Hospital de -
Concentración Nacional Central Norte de PEMEX. En 22 pacientes-
del sexo femenino, con una edad promedio de 40.8 años (cuadro -
1), programados para cirugía eléctrica abdominal (cuadro 2). A -
fin de conocer el grado de analgesia que se obtiene con el uso -
de lidocaína en dosis bajas en infusión continua durante 24 hrs.

A todos los pacientes se les realizó, previo a su cirugía:
Determinación del peso corporal, pruebas de funcionamiento hepá-
tico, exámen general de orina, biometría hemática, química san-
guínea y electrocardiograma, para descartar cardiopatías, hepato-
patías o nefropatías. Fueron excluidos del estudio aquellos pa-
cientes en tratamiento con cimetidina y/o propanolol.

Se formaron dos grupos al azar, de 11 pacientes cada grupo.

Al término del acto anestésico-quirúrgico, se realizó un -
interrogatorio en el servicio de recuperación acerca del inicio-
e intensidad del dolor; por medio de la escala visual del dolor-
(fig. 2). Al grupo control (grupo 1) se le administro solución-
salina 0.9% por medio de una bomba de infusión, para 24 hrs.

En el grupo II, se administro la infusión de lidocaína en-

solución salina 0.9% (1 mg/ml de lidocafna) con bomba de infu- -
sión.

La velocidad de administración fue de acuerdo al peso de -
cada paciente a fin de administrar 5 microgr/kg/min. durante -
24 hrs. de lidocafna.

En el grupo II, a todos los pacientes se les realizó una -
determinación de gases en sangre arterial para conocer el estado
ácido-base de cada paciente, previo al inicio de la infusión.

En ambos grupos se valoró la intensidad del dolor por me-
dio de una escala visual, a las 6, 12, 18 y 24 hrs. de iniciada-
la infusión. También se cuantifico la cantidad de analgésico -
(pirazolona) administrada a cada paciente, si refería dolor in-
tenso.

Se comparo el grado de analgesia obtenida, al final de la-
infusión, así como la cantidad de analgésico administrado (fig.-
5).

La comparación estadística se efectuó mediante el análisis
de varianzas (método de Student) (11).

	No. Pacientes	edad (años)		peso (kgs)	
		promedio	límite	promedio	límite
Grupo I	11	40.9	24-51	63.5	52-85
Grupo II	11	40.8	20-52	59.6	20-72

Cuadro 1. Edad y Peso de ambos grupos.

El riesgo anestésico-quirúrgico según la ASA fue de I, II y III.

Tipo de cirugía	No. de pacientes	
	Grupo I	Grupo II
Histerectomía abdominal	9	9
Colecistectomía	2	1
Esplenectomía	0	1

Cuadro 2. Número y tipos de cirugías realizadas en ambos grupos.

R E S U L T A D O S

Los resultados obtenidos en las primeras 6 horas, fueron similares en ambos grupos (fig. 5).

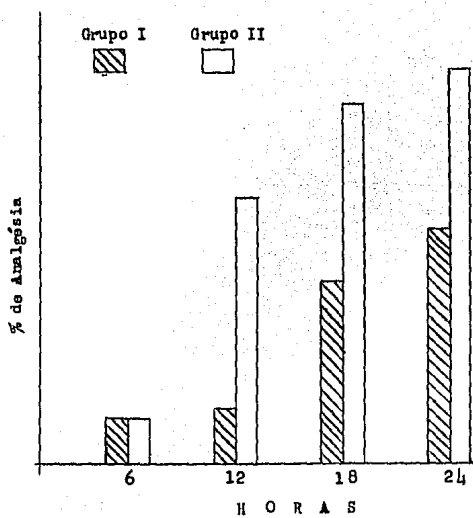
A las 12 horas se observó: en el grupo II un 59% de efecto analgésico, contra un 12% en el grupo control, observándose una diferencia significativa de $P < 0.01$.

A las 18 horas, el grado de analgesia obtenido en el grupo II fue de un 80%, comparado con un 40% del grupo control. ($P < 0.001$).

En el grupo control la analgesia obtenida en las 24 hrs. fue de un 52% y la cantidad total de analgésico (pirazolona) administrado fue de 5.8 ± 1.8 gr. Los resultados en el grupo II al término de las 24 hrs. fueron: El grado de analgesia obtenido, fue de un 87% y la cantidad total de analgésico fue de 1.25 ± 0.45 gr. ($P < 0.001$).

La fig. 5 muestra el grado de analgesia obtenido en ambos grupos durante las 24 horas. El promedio de analgesia durante los intervalos de valoración.

Figura 5



CONCLUSIONES

El dolor postoperatorio de las incisiones abdominales es un factor fundamental para la reducción de la capacidad vital y de la tos productiva. El dolor abdominal constituye una poderosa causa de disminución del volumen corriente y de la capacidad vital. El paciente se resiste a hacer esfuerzos inspiratorio máximo y el sufrimiento causado por el dolor suprime el reflejo de la tos (13).

Rowlinson y cols. refiere que el efecto de la lidocaína administrada por vía intravenosa no produce analgesia, sino, únicamente sedación, con niveles en sangre que van de 2-3 microgr/ml.

Cassuto, en su estudio obtuvo resultados similares a los nuestros, sin observar efectos secundarios.

Por otra parte los resultados durante las primeras horas, nos indican que la farmacocinética de la lidocaína, cuando ésta es administrada en infusión continua es necesario esperar 3 vidas medias de eliminación para que alcance un equilibrio de concentración plasmática del 87%. Ya que la vida media en equilibrio dinámico para la lidocaína es de 89 mins. (57).

Los resultados que la lidocafna disminuye la severidad del dolor postoperatorio sin desarrollar efectos secundarios ni toxicidad.

Las dosis utilizadas de lidocafna en el presente estudio son tan bajas, que, nos permiten administrarla con seguridad y se encuentran libres de efectos indeseables.

B I B L I O G R A F I A

- 1.- Abou-Madi, M.N., Keszler H., Yacoub J. M.: Cardiovascular - reactions to laryngoscopy and tracheal intubation following - small and large intravenous doses of lidocaine. Can. Anaest. Soc. J. 24:12-19, 1977.
- 2.- Angell M.: The quality of Mercy. N. Engl. J. Med. 306:99, - 1982.
- 3.- Austin K., Stapleton J.V., Mather L.E.: Multiple intramuscular injections: A major source of variability in analgesic - response to meperidine. Pain 8:47, 1980.
- 4.- Avery P., Redon D., Schaenzer G., Rusy B.: The influence of - serum potassium on cerebral and cardiac toxicity of bipuva-- caine and lidocaine. Anesthesiology 61: 134-138, 1984.
- 5.- Bauer L.A., Edzars A.D., et al.: Cimetidine-induced decrea- sed in lidocaine metabolism. Am. Heart J. 108:413-415, 1984.
- 6.- Baraka A.: Intravenous lidocaine controls extubation laryn-- gospasm in children. Anesth. Analg. 57:506-507, 1978.

- 7.- Benhamou D., Samh J., Noviani Y.: Effect of analgesia on - respiratory muscle function after upper abdominal surgery.- Acta Anaesth. Scand. 27:22-25, 1983.
- 8.- Bigger J.T., Reiffel J.A.: Sick sinus syndrome. Annu. Rev. Med. 30:91-188, 1979.
- 9.- Bromage F.R.: Analgesia epidural. Salvat editores 1984. pp 51-88.
- 10.- Burney R.G.; DiFazio C.A., Foster J.A.: Effect of pH on protein binding of lidocaine. Anesth. Amalg. 57:478-480. 1978.
- 11.- Cañedo D.L., Garcia R.H., Mendez R.I.: Principios de la investigación médica DIF. 1a. Reimpresión, 1980. pp239-401.
- 12.- Cassuto J. Wallin G., Hogstrom S., et al.: Inhibition of - postoperative pain by continuous low-dose intravenous infusion of lidocaine. Anesth. Analg. 64:971-974. 1985.
- 13.- Churchill-Davidson H.C.: Anestesiología 3a. ed. Salvat 1983. pp 362-364.
- 14.- Collins J.V.: Anestesiología. 2a. ed. Interamericana 1980. pp 2.

- 15.- Christensen V., Ladergaard H., Skovsted P.: Intravenous lidocaine as a suppressant of persistent cough caused by bronchoscopy. *Acta Anaesth. Scand.* (Suppl) 67:84-86, 1978.
- 16.- Davidson R., Parker M., Atkinson J.: Excessive serum lidocaine levels during maintenance infusion; Mechanisms and prevention. *Am. Heart J.* 104:203-208, 1982.
- 17.- de Jong R.: *Local Anesthetics*. Springfield, Charles C. Thomas. 1977. pp 84-158.
- 18.- de Jong R., Bonin J.D.: Death from local anesthetic-induced convulsions in mice *Anesth. Analg.* 59:401-405, 1980.
- 19.- de Jong R., Robles R., Corbin R.: Central actions of lidocaine-synaptic transmission. *Anesthesiology* 30:19-23, 1969.
- 20.- de Jong R., Ronfeld R., De Rosa R.: Cardiovascular effects of convulsant and supraconvulsant doses of amide local anesthetics. *Anesth. Analg.* 61:3-9, 1982.
- 21.- Demczuk R.: Significant sinus bradycardia following intravenous lidocaine injection. *Anesthesiology* 60:69-70, 1984.

- 22.- Donegan M., Bedford R.: Intravenously administered lidocaine prevents intraotracheal hypertension during endotracheal suctioning. *Anesthesiology* 52:516-518, 1980.
- 23.- Eger E.I.: Absorción y acción de los anestésicos. Salvat - Edit. 1981. pp 321-346.
- 24.- Feely J., Grant R., et al.: Increased toxicity and reduced clearance of lidocaine by cimetidine. *Ann. Intern. Med.* 96: 592-594, 1982.
- 25.- Gefke K., Andersen L., Friesel E.: Lidocaine given intravenously as a suppressant of cough and laryngospasm in connection with extubation after tonsillectomy. *Acta Anaesth. Scand.* 27:111-112, 1983.
- 26.- Goldman, G., Gilman A.: Drogas antiarrítmicas. Las Bases - Farmacológicas de la Terapéutica, 6a. ed. Panamericana 1981 pp 769-772.
- 27.- Groos J., Caldwell C., Shaw L., Lauks S.: The effect of lidocaine on the ventilatory response to carbon dioxide. *Anesthesiology* 59:521-525, 1983.

- 28.- Hamill J., Bedford R., Weaver D., Colohan.; Lidocaine before endotracheal intubation: Intravenous or laringotracheal? *Anesthesiology* 55:578-581, 1981.
- 29.- Himes R., DiFazio C., Burney R.: Effects of lidocaine on the anesthetic requirements for nitrous oxide and halothane. *Anesthesiology* 47:437-440, 1977.
- 30.- Himes R., Munson E., Embro W.: Enflurane requirement and ventilatory response to carbon dioxide during lidocaine infusion in dogs. *Anesthesiology* 51:131-134, 1979.
- 31.- Hondeghem I., Katzung B.: Time and voltage-dependent interactions of antiarrhythmic drugs with sodium channels. *Biochim. Biophys. Acta* 472:373-398, 1977.
- 32.- Hodd D., Mecca R.: Failure to initiate electroconvulsive seizures in a patient pretreated with lidocaine. *Anesthesiology* 58:379-381, 1983.
- 33.- International association for the study of pain, subcommittee on taxonomy. Pain terms: A list with definition and notes on usage. *Pain* 6:249, 1979.

- 34.- Iwane T., Marurama M., et al.: Management of intractable pain in adiposis dolorosa with intravenous administration of lidocaine. *Anesth. Analg.* 55:257-259, 1976.
- 35.- Jorfeldt L., Lewis D., et al: Lung uptake of lidocaine in healthy volunteers. *Acta Anaesth. Scand.* 23:567-574, 1979.
- 36.- Jorfeldt L., Lewis D., et al.: Lung uptake of lidocaine in man as influenced by anaesthesia, mepivacaine infusion or lung insufficiency. *Acta Anaesth. Scand.* 27:5-9, 1983.
- 37.- Kammerer R., Schmitz D.: Lidocaine metabolism by rabbit-liver homogenate and detection of a new metabolite. *Zenobiotica* 16:681-690. 1986.
- 38.- Kehelet H.: Stress free anaesthesia and surgery. *Acta Anaesth. Scand.* 23:503, 1979.
- 39.- Knight P., Kroll D., et al.: Comparison of cardiovascular response to anesthesia and operation when intravenous lidocaine or morphine sulfate is used as adjunct to diazepam-nitrous oxide anesthesia for cardiac surgery. *Anaesth. Analg.* 59:130-139, 1980.

- 40.- Korbon G., Rowlinson J., DiFazio C.: Sensitivity to pain predict CNS sensitivity to lidocaine. *Anesthesiology* 61:767-769, 1984.
- 41.- Leading Article. Postoperative pain. *Br. Med. J.* 2:664, 1976.
- 42.- Lipton S.: *Control del dolor Crónico*. Salvat Edit. 1982, pp 61-64.
- 43.- Liu F., et al.: Comparative CNS toxicity of lidocaine, etidocaine, bupivacaine and tetracaine in awake dogs following rapid intravenous administration. *Anesth., Analg.* 62:376-379, 1983.
- 44.- Maekawa T., et al.: Cerebral energy state and glycolytic metabolism during lidocaine infusion in the rat. *Anaesthesiology* 54:278-283, 1981.
- 45.- Melzack R., Wall P.: Pain Mechanisms: A new theory. *Science* 150:971-979, 1965.
- 46.- Moore D.C., Grawford R.D., Sourlook J.E.: Severe hypoxia and acidosis following anesthetic-induced convulsions. *Anesthesiology* 53:259-260, 1980.

- 47.- Morishima H.R., et al.: Is bupivacaine more cardiotoxic than lidocaine? (Abst). Anesthesiology 59(suppl):A 409, 1983.
- 48.- Ochs H., Carstens G., Greenblatt D.: Reduction in lidocaine clearance during continuous infusion and by coadministration of propranolol. New. Engl. J. of. Med. 303:373-377, 1980.
- 49.- Partridge W., Sakiyama R., Fierer G.: Blood-brain barrier transport and brain sequestration of propranolol and lidocaine. Am. J. Physiol. 16:582-588, 1984.
- 50.- Pfeifer H., Greenblatt D., Koch-Weser J.: Clinical and toxicity of intravenous lidocaine. Am. Heart H. 92:168-172, 1976.
- 51.- Riddell J., et al.: A new method for constant plasma drug concentrations: application to lidocaine. Ann. Intern. Med. 100:25-28, 1984.
- 52.- Rowlinson JC., DiFazio C., et al.: Lidocaine as an analgesic for experimental Pain. Anesthesiology 52:20-22, 1980.
- 53.- Sakabe T., Maekawa T., et al.: The effects of lidocaine on canine cerebral metabolism and circulation related to the electroencephalogram. Anesthesiology 40:433-441, 1974.

- 54.- Seo N., Oshima E., Stevens J., Mori K.: The tetraphasic action of lidocaine on CNS electrical activity and behavior - in cats. *Anesthesiology* 57:451-457, 1982.
- 55.- Stenson R., Constantino R., Harrison D.: Interralationship of hepatic blood flow cardiac output, and blood levels of lidocaine in man. *Circulation* 43:205-211, 1971.
- 56.- Stein J.M., Warfield C.A.: Tratamiento del dolor; Clínica - Anestesiológica 8/2 Salvat. Edit. 1984. pp 25-43.
- 57.- Thomson P., Melmon K., et al.: Lidocaine pharmacokinetics - in advanced heart failure, liver disease and renal failure - in humans *Ann. Intern. Med.* 78:499, 1973.
- 58.- Usubiaga J.E., et al.: The effects of intravenous lignocaine on cardiac arrhythmias during electroconvulsive therapy. *Am. Psych Assoc. Electroconvulsive Therapy Task Force Report* 14, Washington DC, APA 1978.
- 59.- Viegas O., Stoelting R.: Lidocaine in arterial blood after laryngotracheal administration, *Anesthesiology* 43: 491-493, 1975.
- 60.- Wagman I., de Jong R., Prince D.: Effects of lidocaine on - the Central Nervous System. *Anesthesiology* 28:155-171, 1967.

- 61.- Wiklund L.: Human hepatic blood flow and its relation to systemic circulation during intravenous infusion of lidocaine. *Acta Anaesth. Scand.* 21:148-160, 1977.
- 62.- Wiklund L., Joerfeldt L.: Splenic turn-over of some energy metabolites and acid-base balance during intravenous infusion of lidocaine, bupivacaine or etidocaine. *Acta Anaesth. Scand.* 25:200-208, 1981.
- 63.- Wing L., Miners J., et al.: Lidocaine disposition-sex differences and effects of cimetidine, *Clin. Pharmacol. Ther.* 35:695-701, 1984.
- 64.- Yamada K., Maekawa. Okuda Y., et al., Cyclic nucleotides in rat brain durin lidocaine infusion. *Acta Anaesth. Scand.* 29:91-94, 1984.
- 65.- Yukioka H., et al.: Influence of alpha and beta-Adrenergic-blokade on systemic and pulmonary hemodynamics durin intravenous administration of local anesthetics. *Acta Anaesth. Scand* 28:339-347, 1984.
- 66.- Zito R., Reid P.: Lidocaine Kinetics predicted by indocyanine green clearance. *New. Engl. J. Med.* 298:1160-1163, 1978.