



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO

---

---

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN  
THE AMERICAN BRITISH COWDRAY MEDICAL CENTER I.A.P.

“EFECTO DE LA INFUSIÓN INTRAVENOSA DE LIDOCAÍNA  
TRANSOPERATORIA EN LA INFLAMACIÓN POSTQUIRÚRGICA”

TESIS DE POSGRADO

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN:  
ANESTESIOLOGÍA

PRESENTA:

DR. SERGIO ANTONIO CORONADO ÁVILA

PROFESOR TITULAR DEL CURSO:  
DR. MARCO ANTONIO CHÁVEZ RAMÍREZ

PROFESOR ADJUNTO:  
DR. HORACIO OLIVARES MENDOZA

ASESOR:  
DR. HORACIO OLIVARES MENDOZA

MEXICO D.F. AGOSTO 2014





Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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 esta 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.



“EFECTO DE LA INFUSIÓN INTRAVENOSA DE LIDOCAÍNA  
TRANSOPERATORIA EN LA INFLAMACIÓN  
POSTQUIRÚRGICA”

Dirigida por:

Dr. HORACIO OLIVARES MENDOZA

Profesor Titular de Curso de Anestesiología

Dr. Marco Antonio Chávez Ramírez

Jefe del Departamento de Enseñanza e Investigación

MEXICO D.F. AGOSTO 2014

“EFECTO DE LA INFUSIÓN INTRAVENOSA DE LIDOCAÍNA TRANSOPERATORIA EN  
LA INFLAMACIÓN POSTQUIRÚRGICA”

Jefe de Enseñanza:

---

DR. JOSE HALABE CHEREM

Profesor Titular del Curso:

---

DR. MARCO ANTONIO CHAVEZ RAMIREZ

Profesor Adjunto del Curso:

---

DR. HORACIO OLIVARES MENDOZA

Asesor de Tesis:

---

DR. HORACIO OLIVARES MENDOZA

Autor:

---

DR. SERGIO ANTONIO CORONADO ÁVILA

## CONTENIDO

Introducción.....	7
Marco Teórico.....	8
Hipótesis.....	26
Objetivo Pricipal.....	26
Objetivos Secundarios.....	27
Justificación.....	27
Metodología.....	27
Análisis y Resultados.....	28
Discusión.....	29
Conclusión.....	29
Referencias.....	30

## Efecto de la infusión intravenosa de lidocaína transoperatoria en la inflamación postquirúrgica

### INTRODUCCIÓN

El dolor es una experiencia compleja en la que intervienen componentes fisiológicos, sensoriales, afectivos, cognitivos y conductuales. La percepción de la intensidad del dolor por parte de una persona tiene que ver con las interacciones de factores físicos, psicológicos, culturales y espirituales.

El dolor es el síntoma más frecuente de cualquier enfermedad. La Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP, International Association for the Study of Pain) ha propuesto la siguiente definición operativa: el dolor es 'una experiencia sensitiva y emocional desagradable que se asocia a una lesión tisular real o posible, o que se describe como tal.

La función de alerta del dolor desencadena respuestas protectoras (retirada motora refleja y respuestas conductuales) y pretende mantener la lesión tisular al mínimo. La capacidad de experimentar dolor tiene una función protectora. Cuando la lesión tisular (degradación celular con liberación de sustancias bioquímicas) es inevitable, se produce una cascada de cambios en el sistema nervioso central y periférico responsable de la percepción del dolor.

El dolor agudo, que aparece habitualmente en respuesta a una agresión identificable con estimulación del sistema nociceptivo (desde la periferia, pasando por la médula espinal, el tronco del encéfalo y el tálamo, hasta la corteza cerebral, donde se percibe la sensibilidad), tiene una evolución limitada en el tiempo durante la cual, el tratamiento, en caso de ser necesario, pretende corregir el proceso patológico subyacente. El dolor agudo es útil o adaptativo porque se trata de una sensación fisiológica vital que alerta a la persona de que debe evitarse algo perjudicial que hay en el entorno. Además, cuando se produce lesión tisular (tras un estímulo nocivo), el dolor adaptativo induce un estado (reversible) de hipersensibilidad localizada (estímulos que normalmente no causarían dolor pasan a producirlo) en y alrededor de la zona lesionada, lo que lleva a evitar el uso de la parte lesionada. Este dolor inflamatorio adaptativo intenta contribuir a la reparación después de la lesión tisular, de modo que favorece la cicatrización.

## **MARCO TEÓRICO**

### **Respuesta celular a la cirugía**

La evidencia actual indica que los primeros síndromes de respuesta inflamatoria sistémica observada después cirugía mayor se caracterizan por la liberación de citoquinas proinflamatorias, alteración de la microcirculación y disfunción inmune mediada por células seguido por un síndrome de respuesta antiinflamatoria compensatorio que predispone al paciente a infecciones oportunistas, síndrome de disfunción orgánica múltiple y muerte. **1**

La evidencia experimental sugiere estrategias dirigidas que involucran agentes inmunomoduladores tales como el interferón gamma, factor estimulante de colonias de granulocitos, antagonista de PGE2, indometacina y pentoxifilina pueden ser utilizado para el tratamiento de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica para evitar la aparición de síndrome de disfunción orgánica múltiple.

El trauma quirúrgico produce profunda disfunción inmunológica. Las estrategias terapéuticas dirigidas a restaurar la homeostasis inmune deben tener como objetivo restablecer el desequilibrio fisiológica proinflamatoria-antiinflamatorio celular asociada a la cirugía mayor.

### **La respuesta inflamatoria a cirugía o trauma**

La respuesta o estrés quirúrgico o trauma, es un predecible y bien organizado conjunto integrado de eventos que ha evolucionado para maximizar el potencial de curación de un organismo.

Enfermedades preexistentes tales como enfermedad pulmonar obstructiva crónica, insuficiencia renal, enfermedad de la arteria coronaria o diabetes interactúan con la respuesta inflamatoria y pueden afectar a la capacidad de un individuo para montar una respuesta al estrés apropiado.

Además, algunos pacientes desarrollan una respuesta exagerada o insuficiente. Los resultados anteriores en lo que se conoce comúnmente como el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica o SIRS.

La respuesta está mediada por un flujo neuroendocrino hormonal masivo que implica la producción y secreción de catecolaminas, hormona antidiurética, cortisol, insulina, glucagón y la hormona de crecimiento. Además, la célula blanco mediadores (citocinas), que tienen función del factor de crecimiento significativo, son importantes.

Estudios sugieren que en la ausencia de complicaciones, el catabolismo disminuyó cerca de 4-5 días después de la lesión; el cambio se asoció con un flujo de proteínas, líquidos y electrolitos de nuevo en las células depletadas,

particularmente el músculo. Moore denomina esto un transición de 'catabolismo' a 'anabolismo'.

La neovascularización (o angiogénesis) se produce entre los días 3 y 7 después de la lesión. Este coincide con un pico del factor crecimiento endotelial vascular. Es lógico suponer que una vez que la angiogénesis ha tenido lugar y no hay un mecanismo para entregar sustrato al tejido dañado, ya no necesita contar con un gradiente de concentración o de extravasación capilar para entregar sustrato al sitio de la lesión. La demanda de gluconeogénesis se reduce, resuelve vasodilatación y la necesidad de altos niveles de catabolismo disminuye.

Las manifestaciones de esta fase hipermetabólica puede ser visto clínicamente en todos los pacientes postoperatorios. Los pacientes presentan taquicardia, hipertermia (en representación de hipermetabolismo), hiperglucemia, leucocitosis y edema (fuga capilar). Conservan el fluido a través de la concentración de la orina y la redistribución del flujo sanguíneo pulmonar para llenar el árbol vascular dilatado y compensar la fuga capilar. Esto continúa durante varios días.

Con la transición del catabolismo de anabolismo, la vasodilatación y edema se reabsorbe.

Este exceso de líquido se elimina con un aumento de la diuresis. A medida que el espacio celular se re expande, el líquido vuelve a entrar en las células. La necesidad de equilibrio electroquímico ordena el movimiento de iones intracelulares (K, Mg y PO) de la sangre a las células. Los niveles séricos de estos iones disminuyen y requieren su reposición.

### **Las desviaciones de la respuesta normal al estrés a la lesión**

Considerando que los hechos descritos anteriormente representan la respuesta normal de un paciente a una lesión, hay pacientes que se desvían.

Algunos pasan las semanas, incluso meses, recuperándose de su lesión inicial. La anormalidad más común que se observa en pacientes de cirugía / trauma es hipermetabolismo persistente.

Este proceso actualmente se conoce como el SIRS.

### **Anestésicos locales y la respuesta inflamatoria**

Los anestésicos locales (AL) son conocidos por su capacidad de bloquear los canales Na. En concentraciones que resultan en importantes bloqueo de los canales Na1, también afectan a un número de otros sistemas. las concentraciones relativamente bajas de AL (tales como alcanzado en la sangre durante la anestesia epidural o analgesia o durante la infusión intravenosa LA) que bloquean los canales de NA1 neuronales en una medida limitada pueden tener efectos farmacológicos significativos. Algunas de estas "medidas alternativas" pueden ser beneficiosos en el entorno clínico, y otros pueden ser responsables de algunos de los efectos adversos de las AL.



las acciones alternativas de los AL prometen mucho para la aplicación clínica: sus efectos sobre la respuesta inflamatoria y en especial sobre las células inflamatorias (granulocitos polimorfonucleares, principalmente [PMN], sino también a los macrófagos y monocitos).

### **Efectos antinociceptivos**

El bloqueo de canales de sodio neuronal  
El bloqueo de las corrientes de potasio (KA)  
El bloqueo de los receptores muscarínicos presinápticos  
El bloqueo de los receptores de dopamina

### **Efectos antiarrítmicos**

El bloqueo de los canales de sodio cardiaco  
Efectos de curación de heridas  
Retraso por la reducción de la síntesis de mucopolisacáridos-colágeno;  
Mecanismos propuestos: cambios en la estabilidad de la membrana celular.  
Conductancia Na, intracelular movimiento CA  
Reducción en el reclutamiento y la respuesta metabólica de PMN, sin afectar la viabilidad

### **Efectos sobre la función del SNC**

La inhibición postsináptica del receptor nicotínico ACh en la médula espinal  
La inhibición de los canales de CA presináptica en la médula espinal  
Aumento de las concentraciones de dopamina sináptica  
Mejora de la neurotransmisión GABAérgica  
La inhibición del receptor opiáceos  
Inhibición  $\alpha$ -adreno receptores  
Inhibición de los receptores muscarínicos colinérgicos  
Sustancia P Inhibición de unión a receptor NK  
LA y Lesión Cerebral

### **Estudios in vitro**

La inhibición de los aumentos inducidos por la hipoxia en [CA] mecanismo propuesto: la inhibición de IP3 mediada por receptor liberador de CA  
La inhibición de la rianodina mediada CA de liberación  
La depresión de la función sináptica

## **Estudios in vivo**

Prolongación de la aparición de la despolarización anóxica y la supresión de su amplitud; mecanismo propuesto: inhibición de la liberación de aminoácidos excitatorios por el bloqueo de los canales Na

Reducción de la hipoperfusión cortical y déficits motores postraumático (pre tratamiento, administración postraumático); mecanismo propuesto: el oxígeno acción radical de barrido

Depresión de oxígeno cerebral y el consumo de glucosa

## **Anestésicos locales e hiperreactividad bronquial**

El bloqueo de la hiperreactividad de las vías respiratorias inducida por reflejo en sujetos con asma

La atenuación de la respuesta hiperreactiva e inhalada ACh; mecanismo propuesto: atenuación de la conducción nerviosa y arcos reflejo, bloques de la broncoconstricción reflejo neural mediada a través del nervio vago

El tratamiento de hipo intratable

Mecanismo propuesto: la anestesia de los sensoriales aferentes o irritados

Remisión de Tinnitus

## **Respuesta Inflamatoria**

En términos generales, la inflamación puede ser descrito como una reacción del huésped frente a eventos perjudiciales tales como el trauma del tejido o la presencia de agentes patógenos. La liberación de mediadores vasoactivos a partir de células cebadas de los tejidos (histamina, leucotrienos), así como de las plaquetas y componentes del plasma (bradiquinina), provoca la vasodilatación y el aumento de la permeabilidad vascular, que conduce a los clásicos signos inflamatorios). El edema resultante y las interacciones de mediadores inflamatorios con los sistemas sensoriales inducen dolor.

La inflamación local significativa causa una respuesta sistémica, denomina la reacción de fase aguda. Esta respuesta se manifiesta por el aumento de las proteínas de fase aguda (proteína C-reactiva, factor de complemento C3, fibrinógeno, y albúmina de suero), seguido por la activación de varios sistemas de mediadores (sistema cinina, sistema del complemento, mediadores lipídicos y citoquinas). Las citoquinas, en particular, son importantes para la regulación de la respuesta inflamatoria. La liberación local de citoquinas (interleuquina-1 [IL-1], IL-8, factor de necrosis tumoral [TNF]) coordina la respuesta inflamatoria en el sitio de la lesión e induce la quimiotaxis de neutrófilos al sitio de la inflamación.

Algunas citocinas (IL-1, IL-6, TNF) liberadas de los sitios inflamatorios median la respuesta sistémica. Ellos inducen fiebre y la reacción en fase aguda, se movilizan los neutrófilos de la médula ósea, y promover la proliferación de linfocitos.

La respuesta inflamatoria induce a las células (principalmente polimorfonucleares y monocitos) a migrar hacia la zona afectada, en el que se destruyen los patógenos, en gran parte por fagocitosis.

**Este proceso se puede dividir en varias etapas:**

1. Los PMN censan quimioatrayentes derivados de bacterias, la activación del complemento, y la producción de citoquinas en el sitio de la infección.
2. PMN ruedan y se adhieren a las células endoteliales (marginación y de adhesión). La adhesión está mediada por la histamina, factores de complemento C5a y C3a, IL-1 y IL-8, y TNF y factor activador de plaquetas.
3. PMNs se comprimen a través de espacios entre las células endoteliales adyacentes (diapedesis).
4. PMN migran hasta el gradiente quimiotáctico para el patógeno (quimiotaxis). C5a, C3a, IL-8, y el leucotrieno B4 (LTB4) y otras citoquinas están implicadas en la quimiotaxis.
5. Los patógenos son opsonizado (recubierto con proteínas séricas específicas, tales como fragmentos del complemento, inmunoglobulinas, o proteínas de fase aguda) y los PMN son activados (estado activado con el aumento de la expresión de superficie de receptores de membrana de plasma y el aumento de la nicotinamida adenina dinucleótido fosfato [NADPH ] actividad-oxidasa).
6. PMNs generan metabolitos reactivos de oxígeno ( $O_2$ ,  $H_2O_2$ , OH, y en particular HOCl) utilizando NADPH-oxidasa o complejos de enzimas mieloperoxidasa. El aumento de consumo de oxígeno (independiente de mitocondrial la respiración) es necesario para la generación de radicales libres y se conoce como explosión respiratoria.
7. PMN entregan los radicales libres para el patógeno. Los agentes patógenos se destruyen por fagocitosis (por PMN y fagocitos mononucleares) y en los PMN por la entrega de altas concentraciones de metabolitos reactivos de oxígeno en el fagosoma.
8. Esta respuesta inflamatoria puede mejorarse aún más por los productos de PMN.

La respuesta inflamatoria es esencial para la reparación estructural y funcional del tejido lesionado. Es, sin embargo, un arma de doble filo. La generación excesiva de señales proinflamatorias, como ocurre en varios estados de la enfermedad, puede agravar el daño tisular debido a los productos derivados de las células inflamatorias. Esto sugiere que la modulación de la respuesta inflamatoria (por ejemplo, por los anestésicos locales) podría evitar tales daños en los tejidos.

## **Efectos de los anestésicos locales en los procesos inflamatorios**

Las altas concentraciones de anestésicos locales se han utilizado en algunos estudios, y, con el fin de juzgar la relevancia clínica de los diversos informes, es importante tener en cuenta las concentraciones de los anestésicos locales utilizados en la práctica clínica. Estas concentraciones difieren ampliamente, dependiendo del método de aplicación. Con el fin de lograr efectos sistémicos después de la administración intravenosa de los anestésicos locales, se requieren niveles de plasma en el rango micromolar bajo (por lidocaína, aproximadamente 0,5-5,0 mg / ml, que corresponde a 2-20 mM); 16 Por ejemplo, la administración intravenosa de lidocaína en 2-4 mg / min conduce a concentraciones en plasma de 1-3 mg / ml (4-12 mM) después de 150 min. Después de 15 min a 2 mg / kg de bolo intravenoso de los resultados de lidocaína en los niveles plasmáticos máximos de 1.5 a 1.9 mg / ml (6-8 mM).

Concentraciones plasmáticas similares se obtienen después de la administración epidural o aplicación tópica de AL (1 mg/cm<sup>2</sup>) en quemaduras de espesor parcial; AL que se aplica tópicamente sobre la piel intacta son propensos a alcanzar concentraciones plasmáticas considerablemente más bajas. Las concentraciones plasmáticas de lidocaína por encima de 10 mg / ml tienden a producir efectos adversos. En contraste, después de la aplicación local o infiltración de los tejidos de estos fármacos, las concentraciones tisulares de AL están típicamente en el rango milimolar. Concentraciones similares están presentes alrededor de los nervios de la columna después de la administración epidural o espinal de AL. Las concentraciones de AL en sitios específicos varían ampliamente, dependiendo del método de administración. In vivo, los AL se unen proteínas..

Aunque otra AL parecen exhibir acciones muy similares, hay una clara falta de estudios comparativos con las AL de diversas clases, y se han realizado muy pocos estudios de estructura-función. Los datos obtenidos con lidocaína no pueden necesariamente ser extrapolados a otros AL.

## **Efectos de los AL en la lesión pulmonar**

Granulocitos polimorfonucleares, macrófagos y citoquinas juegan un papel crucial en la patogénesis de la lesión pulmonar inflamatoria. Las citoquinas aumentan la expresión de moléculas de adhesión, lo que aumenta la marginación de los PMN acumulado en el pulmón. La unión de PMN afecta a las células endoteliales y la permeabilidad microvascular.

Nishina et al. informó que después del tratamiento pre o temprano con lidocaína (bolo de 2 mg / kg + 2 mg KG / hr infusión continua, produciendo concentraciones plasmáticas de 1.2 hasta 2.5 mg / ml [5-10 mM]) atenúa la fase tardía de la lesión pulmonar inducida por la instalación-ácido en conejos. La lidocaína disminuyó la acumulación de PMN en el pulmón. La producción de anión superóxido por los PMN obtenidos a partir de la arteria pulmonar fue inhibida, lo que indica reducción de la generación de radicales libres. A su vez, esto reduciría el daño endotelial y, por tanto, podría disminuir el edema pulmonar.

El aumento inducido por HCl en el pulmón y relación húmedo:seco y extravasación de albúmina se atenuó en los conejos tratados con lidocaína, y los niveles de citoquinas en el líquido broncoalveolar disminuyeron.

La disminución de citoquinas fue probablemente el resultado de la atenuación de la respuesta inflamatoria, en lugar de la supresión directa de la producción de citoquinas por los macrófagos alveolares epi o endoteliales. Los niveles plasmáticos de IL-6 e IL-8, IL-6 y las concentraciones en el líquido broncoalveolar, fueron menores en los animales tratados con lidocaína.

Los efectos antiinflamatorios de lidocaína mejoran la función pulmonar después de la instalación de HCl traqueal, indicado por la mejora de la presión parcial de oxígeno y la atenuación tanto de la disminución de la distensibilidad y el aumento de la resistencia. Los efectos protectores observados fueron probablemente el resultado de la inhibición de secuestro y activación de PMN. Interacciones de PMN con células endoteliales también pueden ser importantes en la patogénesis de la disfunción de órganos inducida por la endotoxina. El aumento de la marginación de los PMN activados en respuesta a un estímulo inflamatorio contribuye al daño endotelial.

Debido a que los AL interfieren con los pasos iniciales de la inflamación in vitro, se podría esperar un efecto protector de estos fármacos en la lesión pulmonar inducida por endotoxinas.

Los mecanismos SDRA inducidos por la exposición a largo plazo a altas concentraciones de oxígeno subyacentes siguen sin estar claros. Un mecanismo inflamatorio, incluyendo la activación de PMN y secuestro en el pulmón, puede ser crucial en la patogénesis de este síndrome. Esta hipótesis se confirma por el hecho de que los antioxidantes protegen el pulmón en tales situaciones. Teniendo en cuenta los efectos de los AL en las células inflamatorias, sería de esperar que sus propiedades antiinflamatorias ayudan a prevenir la lesión pulmonar hiperóxica.

### **Efectos de los AL en la permeabilidad microvascular**

El aumento de la permeabilidad microvascular es común en muchas enfermedades inflamatorias. Ejemplos relevantes para anesthesiólogos incluyen SDRA, sepsis, quemaduras y peritonitis. Diversos estudios han demostrado los efectos protectores de los AL en este proceso.

Aunque el bloqueo de las neuronas en el sistema nervioso entérico (especialmente el plexo mientérico), con la consiguiente reducción en la liberación de mediadores de secreción como polipéptido intestinal vasoactivo, puede haber contribuido a la acción de la lidocaína como antisecretor, esto no explica fácilmente por qué el tratamiento previo de lidocaína en la serosa del yeyuno obstruido reduce la reacción inflamatoria en la pared intestinal incluso 18h más tarde.

La lesión térmica activa el sistema del complemento y otras cascadas inflamatorias, resultando en la extravasación de plasma progresiva con la

consiguiente hipoproteinemia y la hipovolemia. Fármacos antiinflamatorios inhiben la extravasación de albúmina por quemadura, lo que sugiere un papel para los mediadores inflamatorios en la patogénesis del edema.

Por lo tanto, los investigadores estaban interesados en estudiar si las propiedades anti-inflamatorias de los AL podrían proteger la integridad microvascular, sin aumentar la tasa de infección. El uso de quemaduras en la piel en ratas, informó Cassuto et al que la aplicación tópica o administración sistémica de amida de las AL, en dosis que produjeron concentraciones plasmáticas por debajo del nivel tóxico, demostró exudación de plasma significativamente inhibido en ratas en comparación con el placebo. Esta acción protectora podría explicarse por varios de los efectos conocidos de los AL.

La inhibición de la entrega de PMN en el sitio de la inflamación, supresión directa de la adhesividad de PMN endotelial, reducción de la generación de metabolitos tóxicos de oxígeno, alteración de la producción prostaglandinas y leucotrienos, o aumento de la producción local de prostaciclina, y adhesión reducida de PMN al endotelio lesionado, todos pueden contribuir a la extravasación reducida de reducida. Estos hallazgos no se han confirmado, sin embargo, Nishina et al., no encontraron que los AL afecta leucotrienos y prostaciclina. La inhibición de las neuronas sensoriales con disminuciones resultantes en la liberación de la sustancia P, sugirió ser importante para el desarrollo del edema tras la lesión térmica, esta es otra posible explicación. Cassuto et al. informaron que el efecto protector se pierde si la concentración de lidocaína administrada sistémicamente se aumenta de 10 a 30 mcg / kg / min. Una posible explicación de este inusual concentración-dependiente es la activación o el bloqueo de las vías adicionales en de lidocaína en concentración superior.

Un fenómeno similar y posiblemente relacionado es la acción dependiente de la concentración de los AL en el músculo liso vascular in vitro e in vivo: bajas concentraciones (lidocaína 1 mcg/ml-1 mg / ml, que corresponde a 4 mcM-4 mM) induce vasoconstricción; concentraciones mayores inducen vasodilatación. Es concebible que la vasoconstricción disminuiría la formación de edema, y la vasodilatación mejoraría.

La inhibición de la respuesta inflamatoria podría aumentar la incidencia de la infección, pero Brofeldt et al. informaron que crema de lidocaína 5%, aplicada a la piel de pacientes con quemaduras de espesor parcial en concentraciones de hasta 2,25 mg/cm<sup>2</sup>, se asoció con buen alivio del dolor, las concentraciones plasmáticas por debajo de los niveles tóxicos, no hay infecciones o complicaciones alérgicas, y una excelente cicatrización de heridas. Estos estudios sugieren que el beneficio se puede obtener de tratamiento tópico con AL, incluso en pacientes con quemaduras extensas.

### **Efectos de los AL en enfermedades inflamatorias del tracto gastrointestinal**

Los procesos inflamatorios contribuyen al desarrollo de varias enfermedades intestinales. La colitis ulcerosa y la proctitis son causados por estímulos

inmunológicos e inflamatorios. Arlander et al. informó que los pacientes con colitis ulcerosa tratados por vía rectal con ropivacaína 200 mg dos veces al día (media de las concentraciones plasmáticas máximas de 1.0 -1.4 mg / ml [3,6 -5,0 mM]) mostraron disminución de la inflamación y la reducción de los síntomas clínicos después de sólo 2 semanas de tratamiento. La perturbación de la relación entre las células inflamatorias e inmunocompetentes, así como el bloqueo de los nervios autonómicos hiperreactivos (que también pueden jugar un papel causal en estas enfermedades), fueron sugeridos como posibles explicaciones para el efecto de LA. Disminución de la liberación de productos de lipoxigenasa proinflamatoria (LTB4 o de ácido 5-hidroxi-eicosatetraenoico), con otros eicosanoides potencialmente citoprotectores (ácido 15-hidroxi-eicosatetraenoico y prostaciclina) no afectado, también puede contribuir a este efecto beneficioso de ropivacaine. lidocaína no, sin embargo, para inhibir la liberación de prostanoïdes por la mucosa gástrica humana in vitro a concentraciones de menos de 250mg/ml.

Lidocaína (concentración plasmática 5-15mM) aceleró la recuperación de la función intestinal en pacientes sometidos a prostatectomía radical, que resulta en una reducción significativa de la estancia hospitalaria. AL (lidocaína 100 mg en bolo por vía intravenosa 1 a 3mg/min de infusión intravenosa continua o bupivacaína 2mg/kg de instalación intraabdominal) también redujo la duración del íleo postoperatorio en pacientes sometidos a cirugía abdominal, cirugía peritoneal se asocia con la liberación de inflamatoria mediadores como la histamina, las prostaglandinas, y cininas. de activación de los reflejos abdominales resultantes en la inhibición duradera de la motilidad del colon después de la cirugía es probable que sea un resultado de las reacciones inflamatorias en el área de someterse a una cirugía. Debido a los AL afecta a la liberación de agentes inflamatorios, efectos beneficiosos sobre la función intestinal pueden dar como resultado al menos en parte de los efectos antiinflamatorios de lidocaína. Esta hipótesis está apoyada por la observación de que los fármacos antiinflamatorios no esteroïdeos. El efecto antiinflamatorio de los AL se prolonga y persiste después de los niveles séricos han disminuido. Esto podría explicar el efecto de la lidocaína sobre la función intestinal 36 horas después de que la infusión fue descontinuada.

En conjunto, estos resultados muestran una promesa significativa para el uso de los AL en el tratamiento de enfermedades inflamatorias enfermedad intestinal, así como en la atenuación de postoperatorio íleo.

### **Efectos de los AL en el infarto de miocardio y la reperfusión**

Infarto agudo de miocardio no se considera generalmente una enfermedad inflamatoria, pero la lesión por isquemia-reperfusión, está acompañada por una respuesta inflamatoria cardiaca significativa. Interacciones PMN-endoteliales se producen durante la isquemia miocárdica y la reperfusión, y derivados de oxígeno son importantes en la lesión miocárdica ya que puede inducir cambios estructurales en el corazón. Estudios recientes han demostrado que la IL-6 e IL-8 son importantes reguladores de la respuesta inflamatoria en el infarto de miocardio, y C5a se sugiere como un mediador clave de la lesión del tejido en este escenario. No es de extrañar que el bloqueo de las moléculas de adhesión, lo que

reduce la acumulación de PMN en el miocardio, ejerce efectos protectores significativos sobre la lesión por isquemia-reperfusión miocárdica..

Los experimentos en un modelo porcino de isquemia miocárdica han demostrado que la lidocaína, ya sea administrado por vía intravenosa o perfundido de una manera retrógrada antes del inicio de la reperfusión, conservado el miocardio isquémico y la reducción de tamaño del infarto después de la reperfusión.

La lidocaína se utiliza para el tratamiento antiarrítmico después de un infarto de miocardio. Es concebible que parte del efecto antiarrítmico en esta configuración es un resultado de los efectos antiinflamatorios de la lidocaína en las áreas de infarto de miocardio. Aunque la administración de lidocaína no pudo ser eficaz en el tratamiento de arritmias de reperfusión en varios estudios experimentales en perros y cerdos, la lidocaína disminuyó arritmias de reperfusión causadas por la automaticidad aumentada inducida por radicales libres, sin efecto sobre las arritmias de reentrada.

### **Los AL y el riesgo de infección**

Un aspecto importante de las propiedades antiinflamatorias de los AL es un posible aumento en la susceptibilidad a las infecciones: la depresión mediada por AL de la respuesta metabólica oxidativa de PMN puede disminuir la capacidad de controlar la proliferación bacteriana. Las investigaciones sugieren, sin embargo, que la función de los PMN restante es suficiente para reducir al mínimo el riesgo. Peck et al. encontró que la función microbicida de los PMN de los pacientes que recibieron infusiones de lidocaína fue sólo ligeramente disminuido. Aunque Groudine et al., quien demostró que la infusión de lidocaína tiene efectos beneficios sobre la función intestinal en pacientes sometidos a prostatectomía radical, llegó a la conclusión de que la lidocaína podría ser útil en la cirugía abdominal mayor, utilizarla con precaución parece justificado en el empleo de infusiones LA (intravenosa o epidural) en pacientes quirúrgicos con contaminación bacteriana de cavidades corporales. En una carta de respuesta al informe del Groudine et al., Drage se refirió a un estudio realizado por MacGregor et al., En la que cinco de seis ratas tratadas con lidocaína (1,5 mg / kg en bolo intravenoso + 0,3 mg / KG / min) murieron dentro 48 h de *Staphylococcus aureus* de la inoculación ( $3 \times 10^8$ ) unidades formadoras de colonias por vía intraperitoneal), pero de seis ratas que fueron inoculados con *S. aureus* pero no tratados con lidocaína un solo animal murió.

Los anestésicos locales, en las concentraciones milimolares, poseen propiedades antimicrobianas in vitro e in vivo. Lidocaína (37 mM) inhibe el crecimiento de *Escherichia coli* y *Streptococcus pneumoniae*, pero no tiene ningún efecto sobre *S. aureus* o *Pseudomonas aeruginosa*, Lidocaína al 2% (74 mM) inhibe todas estas bacterias. Schmidt y Rosenkranz, la utilización de un mayor número de patógenos bacterianos, mostraron resultados similares, que demuestran la inhibición de todos los agentes patógenos, excepto *S. aureus* y *P. aeruginosa*.



Los mecanismos que subyacen a esta acción antibacteriana no están claros. Investigaciones recientes sugieren que la actividad antimicrobiana parece ser bactericida en vez de bacteriostático.

Recientemente, Sakuragi et al. mostró que la bupivacaína sin conservantes (4.4 - 26.0 mM) posee temperatura y actividad bactericida dependiente de la concentración frente a los microorganismos en la flora de la piel humana. *S. aureus* fue más resistente a la actividad bactericida de bupivacaína que *Staphylococcus epidermidis* o de *E. coli*.

Tales acciones antibacterianas son obtenidos sólo a altas concentraciones. Feldman et al. observado que las concentraciones bajas de bupivacaína tenían, como mucho, la actividad antibacteriana limitada y no inhibieron el crecimiento de estafilococos coagulasa negativos. Llegaron a la conclusión de que los AL tienen pocas probabilidades de evitar, por ejemplo, las infecciones relacionadas con catéteres epidurales. Sólo las concentraciones de bupivacaína de 8 mM o mayores parecen tener propiedades antibacterianas.

Las concentraciones de los AL en el entorno epidural, están en el rango milimolar. Aunque, hasta donde sabemos, no existen estudios publicados, que podría ser posible que las propiedades antibacterianas de AL epidural contribuyen a la prevención de las infecciones epidurales; Si es así, la eliminación de los AL de infusiones epidurales podría resultar en una tasa de infección más alta.

Las altas concentraciones de los AL también inhiben virus. Utilizando un ensayo in vitro (prueba de neutralización en placa en células Vero) para estudiar la acción antiviral de los AL contra el herpes simplex virus 1, De Amici et al. informaron que los anestésicos con potencia intermedia como la mepivacaína pueden inhibir la replicación viral hasta en un 50%, pero sólo con soluciones concentradas (más de 1% [35 mM]) y si se aplica en combinación con epinefrina. La bupivacaína (15,5 mM) inhibió también, pero de nuevo, sin epinefrina el efecto se redujo notablemente. La inhibición fue máxima con soluciones de 1% (aproximadamente 31 mM). Es probable que el efecto inhibitor se dirige principalmente contra el virus en sí y no (como con la mayoría de los medicamentos antivirales) mediada por la interferencia con los mecanismos de replicación celular. Los AL pueden ejercer la actividad antiviral de una manera dependiente de la concentración. Este efecto se ve influida por otros factores tales como la osmolaridad y la presencia de epinefrina (posiblemente un efecto de pH), especialmente si se emplea una solución menos concentrada.

Debido a los efectos antibacterianos y antivirales de los AL se observan sólo a altas concentraciones, las acciones antiinflamatorias de estos compuestos en los niveles sistémicos en teoría pueden aumentar el riesgo de infección. Esto no ha sido relevante en los estudios in vivo reportados hasta la fecha, excepto en situaciones de contaminación bacteriana grave. Una de las señas de identidad de los hallazgos descritos aquí es que estos compuestos pueden modular las respuestas inflamatorias excesivas y sin deterioro significativo de las defensas del huésped. La siguiente sección describe las acciones celulares que subyacen a esta modulación inflamatoria.

## **Efectos de los AL en las células inflamatorias y mediadores**

Efectos sobre la liberación de mediadores de la inflamación los leucotrienos, particularmente LTB<sub>4</sub>, juegan un papel importante en la fase temprana de la inflamación. Por lo tanto, reducción de la liberación de leucotrienos es una opción importante para la modulación de la inflamación.

El leucotrieno B<sub>4</sub>, formados en las células inflamatorias tales como PMN y monocitos, es un estimulador potente de la actividad de PMN. Induce la marginación en las células endoteliales, la desgranulación, la diapedesis, y la generación de superóxido y actúa sinérgicamente con la prostaglandina E<sub>2</sub> para mejorar la permeabilidad vascular. Tiene una alta potencia quimiotáctica para los PMN (es decir, es un potente atrayente de leucocitos) in vitro e in vivo. El bloqueo de la liberación de este mediador quimiotáctico ejerce una acción antiinflamatoria, porque los PMN ya no son reclutados al sitio inflamatorio. Los AL generan bloqueo de la liberación de leucotrienos. En la preincubación in vitro de los PMNs humanos o monocitos con diferentes concentraciones de lidocaína o bupivacaína (lidocaína y bupivacaína 2-20 mM de 0,4 a 4,4 mM) inhiben la liberación de LTB<sub>4</sub> casi de manera completa.

Esto puede explicar algunos de los efectos antiinflamatorios de los compuestos. Debido a que el LTB<sub>4</sub>, en combinación con PGE<sub>2</sub>, induce la formación de edema, el bloqueo de la liberación de LTB<sub>4</sub> por los AL puede explicar en parte los efectos beneficiosos de estos en la formación de edema. La interleucina-1a es otro mediador inflamatorio, que, actuando en su receptor en los PMN, estimula la fagocitosis, explosión respiratoria, la quimiotaxis y degranulación. La reducción de la liberación de citoquinas tales como IL-1a también podría contribuir a un efecto antiinflamatorio. In vitro, los AL amida, como la lidocaína y la bupivacaína, dependiente de la dosis (0,2-20,0 mM de lidocaína, bupivacaína 44-4,400 mM) inhibe la liberación de IL-1a en células mononucleares en sangre periférica estimulados con lipopolisacárido.

La lidocaína también inhibe la liberación de histamina de los leucocitos humanos periféricos, basófilos humanos cultivados, y los mastocitos in vitro a concentraciones en el rango micromolar alta. Por tanto, parece que los AL puede inhibir la liberación de varios mediadores inflamatorios críticos; Además de los efectos directos sobre los PMN y función de los macrófagos, esta puede ser una de las principales vías por las cuales ejercen sus efectos antiinflamatorios.

## **Efectos de los AL en los PMN adhesión**

La adhesión de los PMN al endotelio, si es excesiva, puede inducir lesión endotelial. Uno de los más importantes para la adhesión firme de los PMN al endotelio y la posterior transmigración (diapédesis) es CD11b-CD18, un miembro de la familia de las integrinas. Este receptor se expresa constitutivamente en la superficie de los PMN no activado, pero la expresión se incrementa marcadamente después de la estimulación inflamatoria.

La unión de PMN activados a las células endoteliales por CD11b CD18 aumenta los niveles de peróxido intracelular en las células endoteliales, en la que las especies reactivas de oxígeno puede tener efectos perjudiciales. Los anticuerpos monoclonales contra CD11b-CD18 protegen in vitro frente a la lesión celular endotelial. Los estudios in vitro han demostrado una reducción de la sobre regulación de la expresión de superficie CD11b-CD18 en PMN después de ropivacaína o tratamiento de lidocaína a-inducida por el TNF.

Esto puede contribuir a los efectos beneficiosos in vivo de ropivacaína sobre la colitis ulcerosa, en concentraciones de tejido (100-300 mM) obtenidos después de la administración rectal de AL.

El factor recombinante estimulador de colonias de granulocitos humano (rhG-CSF) participa en las interacciones PMN-endoteliales mediante la estimulación de las funciones de PMN y regulación al alza de la expresión en los PMN de moléculas de adhesión celular, tales como CD11b-CD18. La lidocaína (20 mM), añadido a los PMN durante la incubación con rhG-CSF, abolió el efecto de cebado de rhG-CSF e inhibitorio de rhG-CSF-estimulado con expresión en la superficie de CD11b. El efecto fue concentración dependiente (4-40 mM), y disminución de la adherencia de PMN in vitro. Debido a los aumentos en la concentración de Ca intracelular desempeñan un papel importante en la activación de PMN, y la regulación positiva de CD11b también es CA-dependiente, la inhibición in vitro por la lidocaína (14 mM) de los aumentos de la concentración Ca intracelular puede ser responsable de esta acción.

Si los PMN están expuestos a los AL in vitro (12 mM de lidocaína o tetracaína 1,5 mM), también se producen estos cambios morfológicos, seguidos por inhibición de la adherencia y por lo tanto deterioro en la entrega de los PMN a los sitios de inflamación. La perfusión con medio de AL libre revierte estos efectos. In vitro, la lidocaína induce una reducción dependiente de la dosis de la adhesión de granulocitos; efectos significativos se obtuvieron con concentraciones de 100 mM. In vivo, la inyección en bolo de 2,5 mg / kg de lidocaína en conejos causó una disminución transitoria de la adherencia (al 40% del control) 5 minutos más tarde.

La adhesión se recuperó 15 minutos después de la inyección. La infusión continua de lidocaína (0,3 mg / KG / min) después de la inyección en bolo mantiene este efecto inhibitorio de la duración de la infusión. Se obtuvieron resultados similares en los seres humanos que recibieron un bolo de 100 mg de lidocaína por vía intravenosa para el tratamiento de la arritmia.

Los estudios sobre las heridas quirúrgicas en ratas confirmaron los efectos de los AL en la liberación de radicales libres in vivo. El efecto inhibitorio de los AL en los PMN no sólo afecta a la producción de O<sub>2</sub>, sino también la generación de peróxido de hidrógeno y el radical hidroxilo. Mikawa et al. reportado in vitro que los AL en concentraciones de 0,1-1,2 mM de liberación disminución de especies de oxígeno reactivas tales como O<sub>2</sub>, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, y OH<sub>2</sub>. Los AL inhiben la capacidad de PMNs para producirlos.

## **Efectos de los AL sobre óxido de PMN óxido nítrico**

Debido a que los inhibidores de la óxido nítrico sintasa mejoran in vivo el número de PMNs adherentes a las células endoteliales de los vasos mesentéricos, el aumento de la producción de óxido nítrico tiene una acción antiinflamatoria. El óxido nítrico atenúa la lesión tisular durante la endotoxemia y la sepsis in vivo. En contraste, la sobreproducción de óxido nítrico por la sintasa de óxido nítrico inducible (iNOS) se expresa en los macrófagos o neutrófilos ha sido implicado en la patogénesis del choque séptico o lesión de los tejidos contra la misma que conduce a fallo múltiple de órganos de acogida. Supresión de la sobreproducción de óxido nítrico por los inhibidores de iNOS en ocasiones actúa de forma ventajosa.

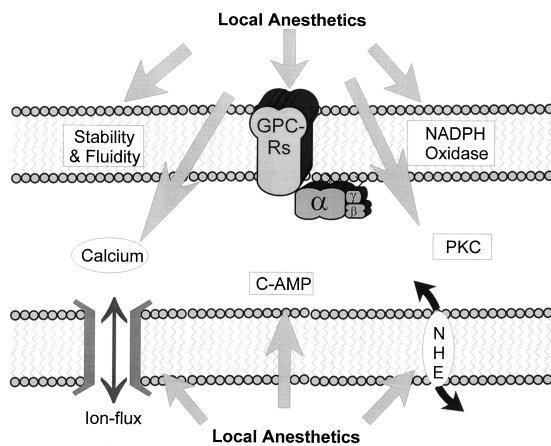
El inhibidor de la iNOS aminoguanidina atenúa con éxito la lesión pulmonar aguda inducida por endotoxina in vivo. En el bloqueo in vivo de TNF (por la proteína de unión al TNF-) y óxido nítrico (por aminoguanidina) disminuye PMN quimiotaxis y el secuestro y atenúa la inflamación pulmonar aguda inducida por la isquemia y la perfusión de la extremidad inferior.

Los efectos de los AL sobre el metabolismo del óxido nítrico no ha sido descrito en detalle. In vitro, las AL a aumentar la generación de óxido nítrico inducida por acetato-fenilalanina o miristato de forbol N-formilmethionil leucil en PMN humanos. Esto puede contribuir a los efectos protectores de las AL, aunque parece poco probable que sea una vía principal. La fagocitosis por los monocitos in vitro también se inhibe por la lidocaína. La lidocaína, en concentraciones (500 mM) se inyecta de forma rutinaria en el tejido, inhibe la fagocitosis y el metabolismo de los PMNs humanos in vitro. La inhibición del pH mecanismo de regulación intracelular puede contribuir a los efectos de las AL en la función de los macrófagos alveolares. Estos hallazgos apoyan la hipótesis de que el efecto de la lidocaína sobre la fagocitosis y otros procesos de macrófagos podría resultar en parte de a un efecto inhibitorio sobre el NHE.

## **Mecanismos de acción**

Una variedad de acciones de los AL en las células inflamatorias se han descrito, muchas de las cuales sugieren que los AL podría modular la respuesta inflamatoria en diversos estados de enfermedad. La mayoría de los estudios in vitro requieren concentraciones de los AL encima del rango clínicamente relevante; en estudios in vivo de los mismos o similares fenómenos a menudo demostrar los efectos en concentraciones clínicamente factibles. Las razones de esta discrepancia son desconocidos. El tema es particularmente notable porque se podría anticipar que las concentraciones más grandes de LA gratuitas estarán disponibles en muchos proteínfree en soluciones in vitro, en comparación con situaciones in vivo. Puede ser que los múltiples dianas moleculares de los AL permiten potenciar las interacciones in vivo que no se pueden lograr en un modelo in vitro simplificada. Alternativamente, la exposición más prolongada a los AL durante las investigaciones in vivo puede jugar un papel. Hemos encontrado que, en oocitos de *Xenopus*, la sensibilidad de tromboxano A2 y ácido lisofosfatídico de señalización a la lidocaína y la bupivacaína aumentó más de cinco veces, si los tiempos de

incubación se extendieron desde 10 min hasta 12 h. Por desgracia, casi nada se sabe acerca de los mecanismos moleculares específicos involucrados en estos efectos. Se han sugerido varios mecanismos, pero sólo unos pocos objetivos se han descrito en detalle molecular. Las interacciones con los receptores acoplados a proteínas G son un área de investigación activa, porque la mayoría de los mediadores implicados en el proceso inflamatorio interactúan. Hemos demostrado que al inhibir la señalización de varios receptores acoplados a proteínas G que median las respuestas inflamatorias (ácido lisofosfatídico y tromboxano A<sub>2</sub>), así como los receptores de acetilcolina muscarínicos m<sub>1</sub>. Hallazgos funcionales utilizando ácido lisofosfatídico y factor activador de plaquetas en oocitos de *Xenopus* se confirmaron en los neutrófilos humanos.



Hay una evidencia incuestionable, *in vitro* así como *in vivo*, para propiedades antiinflamatorias de los AL. Efectos mediados por PMN y la liberación de radicales libres, así como la migración al sitio de acción. Los mecanismos moleculares subyacentes a estos efectos son poco delineados.

De particular relevancia es la diferencia en las concentraciones necesarias para alcanzar efectos sobre las células inflamatorias *in vitro* frente a concentraciones mucho más bajas *in vivo*.

El uso clínico de AL para el propósito explícito de la modulación de la respuesta inflamatoria excesiva puede ser factible. El tratamiento de la colitis ulcerosa con ropivacaína tópica es un ejemplo. Parece posible que algunos de los efectos beneficiosos de la administración epidural de LAS (que conduce a niveles en sangre próximos a los alcanzados después de la infusión intravenosa) pueden ser causados por efectos antiinflamatorios de circulación de las AL. Efectos sobre el dolor y la hipercoagulabilidad prolongada son ejemplos. En aquellos pacientes que no pueden o no quieren recibir analgesia epidural intra o postoperatoria, la infusión intravenosa de las AL se podría considerar con el fin de modular las respuestas inflamatorias postoperatorias. En la configuración de la contaminación bacteriana, sin embargo, existe un mayor riesgo de infección.

Las investigaciones futuras deberían dirigirse principalmente en dos áreas. En primer lugar, tenemos que tener una comprensión detallada de los mecanismos de

acción de las AL en el sistema inflamatorio. Los estudios de estructura-función son particularmente esencial, ya que pueden conducir al desarrollo de nuevos compuestos. En segundo lugar, se deben realizar estudios clínicos más bien diseñados, para evaluar si los efectos de las AL observados en las células y en animales también se pueden aplicar a la práctica clínica.

### **Cirugía laparoscópica**

La técnica laparoscópica ofrece mayores beneficios al paciente como una menor incisión, menor tiempo de recuperación y menor inflamación. De igual forma se asocia a menor tasa de infección postoperatoria, particularmente en procedimientos abdominales. Todos estos factores contribuyen a una disminución en la morbilidad global postoperatoria.

Los riesgos asociados a la cirugía laparoscópica pueden dividirse en aquellos propios del paciente y en aquellos secundarios al neumoperitoneo. Algunas de las contraindicaciones específicas del paciente son enfermedad isquémica coronaria severa, enfermedad valvular severa, falla renal o enfermedad respiratoria terminal. Algunas otras son presión intracraneana elevada, hipovolemia y pacientes con shunt o foramen oval permeable. Algunas de las complicaciones asociadas a la técnica quirúrgica son el potencial de lesión vascular por inserción de grandes tocares sin visión directa, lesión vascular por el neumoperitoneo o embolismo gaseoso. Afortunadamente en este caso el co<sub>2</sub> tiene gran solubilidad y rápida absorción por lo que la severidad de las complicaciones tienen a ser moderada.

### **Posición**

Esta determinada por las estructuras que el cirujano desee visualizar. Las posiciones extremas llevan un riesgo de desplazamiento. El trendelenburg extremo aumenta el riesgo de edema cerebral, edema de vía aérea, reducción de la capacidad funcional residual y también existe la posibilidad de migración del tubo. Esta posición puede ocasionar un síndrome compartamental de miembros inferiores que resulta en dolor postoperatorio por hipoperfusión y compresión vascular, puede asociarse a rhabdomiolisis y falla renal aguda. Sus factores de riesgo incluyen una cirugía de más de 4hrs de duración, extremidades inferiores musculosas enfermedad vascular periférica, hipotensión. En fowler aunque menos frecuente puede existir hipotensión por reducción del retorno venoso y potencial isquemia miocárdica y cerebral. Los más vulnerables son los pacientes ancianos, isquémicos, hipovolémicos.

### **Neumoperitoneo**

A medida que el volumen abdominal aumenta la complianza de la pared abdominal disminuye y la presión intraabdominal aumenta. Cuando la presión aumenta por encima de los límites fisiológicos de cada paciente puede existir compromiso de sistemas aumentando la morbimortalidad.

## **Efectos cardiovasculares**

Al aumentar la presión intrabdominal aumentan las resistencias vasculares sistémicas debido a compresión mecánica de la aorta abdominal y a la producción de factores neurohumorales como vasopresina y activación del eje renina-angiotensina-aldosterona. La compresión de la vena cava inferior reduce la precarga y puede llevar a una disminución en el gasto cardiaco con el subsecuente descenso en la presión arterial. Esto puede exacerbarse por el desplazamiento cefálico del diafragma lo que aumenta la presión intratorácica disminuyendo aun mas el flujo por la vena cava inferior y la compresión del parénquima pulmonar aumenta las resistencias vasculares pulmonares disminuyendo aun mas el gasto cardiaco. La posición fowler puede resultar en hipotensión por la disminución en la precarga.

## **Efectos respiratorios**

Estos cambios ocurren por el aumento en la presión intraabdominal y la posición trendelenburg. Aumenta la presión intratorácica, se reduce la complianza y la capacidad funcional residual, lo cual puede facilitar la aparición de atelectasias, shunt, hipoxia. El aumento del  $\text{CO}_2$  por la absorción del neumoperitoneo frecuentemente requiere aumentos en el volumen minuto, se recomienda que esto sea a expensas de la frecuencia respiratoria.

## **Efectos espláncnicos**

El flujo sanguíneo al hígado y riñón se encuentra significativamente comprometido con el aumento de la presión intraabdominal. Una presión intraabdominal mayor a 20mmHg puede causar una disminución del flujo mesentérico y de la mucosa intestinal hasta en un 40% con progresiva acidez tisular a medida que la presión aumenta. Un aumento sostenido de la presión intraabdominal reconocido como una causa independiente de lesión renal aguda. Una presión intraabdominal de 20mmHg reduce en un 25% la tasa de filtrado glomerular.

## **Efectos neurológicos**

Una presión intraabdominal elevada puede a su vez elevar la presión intracraneana como consecuencia de una limitación del drenaje venoso cerebral. Estudios clínicos sugieren que la presión de perfusión cerebral se mantiene por el aumento en la presión arterial media, sin embargo este aumento temporal de la presión intracraneana podría llevar a edema cerebral. Esto puede contribuir a la disfunción neurológica temporal que experimentan algunos pacientes al emerger de los procedimientos laparoscópicos prolongados o aquellos que estuvieron en trendelenburg extremo.

## **Manejo perioperatorio**

### Vía aérea

La técnica más común es la colocación de un tubo endotraqueal con globo, relajación neuromuscular y presión positiva al final de la espiración. Esta técnica protege contra aspiración gástrica, permite un control óptimo del CO<sub>2</sub> y facilita el acceso quirúrgico. El uso de la mascarilla laríngea permanece controversial debido al aumento en el riesgo de aspiración y las dificultades para mantener un adecuado intercambio gaseoso durante el neumoperitoneo. La mascarilla ProSeal se ha sometido a estudios clínicos aleatorizados con resultados favorables.

## **Ventilación**

El neumoperitoneo y la posición Trendelenburg extrema inhiben la ventilación efectiva durante la cirugía laparoscópica. El uso de la modalidad ventilatoria controlada por volumen se asocia a un aumento en el riesgo de barotrauma particularmente en el paciente obeso. El uso de la modalidad controlada por volumen parece mejorar el reclutamiento alveolar y la oxigenación en pacientes con riesgo de complicaciones pulmonares (fumadores, obesos, ancianos, embarazadas). La presión positiva al final de la espiración debe usarse de manera cautelosa, considerando que este factor puede contribuir a disminución del gasto cardíaco, por lo que debe usarse de manera progresiva e individualizar su uso.

## **Antieméticos**

Tiene un alto índice de náusea y vómito postoperatorio por lo que la profilaxis es necesaria en toda cirugía laparoscópica. Se recomienda que se realice a través de una combinación de fármacos. Ondansetron y dexametasona tienen gran eficacia en cirugía laparoscópica.

## **Manejo postoperatorio**

Se recomienda que todos los pacientes de cirugía laparoscópica reciban oxígeno suplementario para mitigar los efectos del neumoperitoneo y la posible absorción de CO<sub>2</sub>. La duración y el medio de administración de oxígeno suplementario dependerán del estado físico del paciente y sus factores de riesgo respiratorios.

## **Complicaciones**

Algunas de las posibles complicaciones del neumoperitoneo son embolismo gaseoso, barotrauma, hipoxia, edema pulmonar, atelectasia, enfisema subcutáneo, neumotórax, neumomediastino y neumopericardio. El embolismo por dióxido de carbono es raro pero tiene una mortalidad de 18%. Las manifestaciones clínicas



son una caída severa en la presión arterial, cianosis, arritmias cardiacas o asistolia. Puede escucharse un soplo en molino de viento y habitualmente habrá un aumento súbito y brusco del co2 exhalado.

El enfisema subcutaneo es la complicación mas frecuente de la cirugía laparoscópica. Estudios clínicos han demostrado que el enfisema subcutáneo de leve a severo no tiene efectos clínicos significativos, sin embargo debe considerarse el riesgo de una obstrucción de la vía aérea superior dependiente de la severidad del involucro en cuello.

El neumotórax puede ocurrir por un desgarro en la pleura visceral o parietal habitualmente durante disección del esófago o en reparaciones de hernias diafragmáticas. Debe diferenciarse del capnotorax en la que la principal diferencia es que la presión media de la vía aérea aumentara con una disminución marcada en la saturación de oxigeno en el caso del capnotorax. En ambos habrá un aumento notable del co2.

Pueden existir complicaciones cardiovasculares como hipertensión, arritmias, hipotensión e incluso paro cardiaco reportados con el neumopeirotneo. La hipertensión parece tener una mayor incidencia al inicio de la insuflación cuando el volumen sanguíneo de la vasculatura esplacnica se reduce por aumento de la presión intraabdominal, con el consiguiente aumento en la precarga.

La presencia de arritmias se documenta hasta en un 27% de las cirugías laparoscópicas. La taquicardia sinusal y las extrasístoles ventricular aparentan ser arritmias benignas y comunes incluso en pacientes sanos. Las bradiarritmias suelen ser mas peligrosas y surgen de la estimulación del nervio vago a través de los receptores de estiramiento del peritoneo.

La hipotensión ocurre en el 13% de las cirugías laparoscópicas, habitualmente con adecuada respuesta a volumen y a efedrina. Una presión intraabdominal mayor a 20mmHg resulta en compresión de la vena cava inferior con la consecuente disminución de la precarga, esto puede agravarse en el caso de una elevada presión intratorácica. El paro cardiaco se ha reportado en 2-20 por cada 100000 laparoscopias, a esta condición se ha asociado el embolismo gaseoso y la respuesta vasovagal por insuflación rápida.

La respuesta sistémica a trauma múltiple, cirugía mayor, estados de choque, quemaduras, infección grave o isquemia está regulada por el sistema neuroendocrino y la respuesta inmune innata, mediada por la inmunidad celular y humoral.

Los eventos que conducen a la respuesta inflamatoria se caracterizan por el reconocimiento del sitio de la lesión por células inflamatorias, el reclutamiento específico de subpoblación de leucocitos en el tejido, y la eliminación del agente causal.

La inflamación sistémica se caracteriza por fiebre, leucocitosis y aumento de los niveles séricos de proteínas de fase aguda: la proteína C-reactiva, amiloide sérico A, fibrinógeno y la proteína de unión a CD14. Poblaciones de células blancas de la

sangre inmunocompetentes: monocitos, linfocitos y neutrófilos desempeñan un papel fundamental en la respuesta inflamatoria sistémica a la infección severa, lesión, politraumatismo y shock. Recientemente, una respuesta inmune general a la endotoxemia ha sido descrito por un aumento del número de neutrófilos circulantes y la disminución de los recuentos de linfocitos (Jilma et al., 1999).

Los recuentos de glóbulos blancos diferenciales son un parámetro fácil de medir, disponible y fiable que se puede utilizar como un índice de gravedad de la sepsis respuesta inmune (sistémica inflamatoria). Atraemos la atención a la relación entre los neutrófilos y el recuento de linfocitos en sangre periférica de los pacientes después de una cirugía mayor, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, SIRS y sepsis.

La depresión de la inmunidad celular innata se caracterizó por la disminución persistente de la T-4 linfocitos cooperadores y elevación de la T-8 linfocitos supresores (CD8). T-4/T-8 proporción de células de linfocitos de menos de 1 es un buen predictor de la inmunosupresión y de alto riesgo de desarrollo de SIRS, y falla múltiple de órganos (Menges et al., 1999). Linfocitopenia se ha desarrollado dentro de 6 horas después de la cirugía importante y duró 2-7 días debido a la severidad de procedimiento quirúrgico. La disminución de la cifra de linfocitos después de la colecistectomía laparoscópica fue menos profunda y se prolongó durante un período más corto que la linfocitopenia severa después de la colecistectomía abierta (Dionigi et al., 1994).

La neutrofilia el fenómeno opuesto durante la inflamación sistémica, es causada por retraso de la apoptosis de los neutrófilos, y la estimulación de las células madre por factores de crecimiento (G-CSF).

Aunque los cambios característicos en las poblaciones de glóbulos blancos después de un traumatismo severo se han descrito hace 20 años, los médicos han descubierto recientemente la posible vinculación entre la linfocitopenia sostenido, inmunoparálisis después de eventos estresantes, y el desarrollo del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) y múltiples síndrome de disfunción de órganos (Menges et al., 1999).

Los linfocitos tienen muchos receptores en sus membranas celulares: los receptores de cininas beta-adrenérgicos alfa-y, de dopamina, histamina, colinérgicos. Un papel muy importante en la regulación de la respuesta inflamatoria es interpretado por los receptores de citoquinas y quimioquinas. Poblaciones de linfocitos son muy sensibles a mediadores como la adrenalina, la noradrenalina, la histamina, el cortisol y la prolactina (Sterzl, 1988; Dionigi et al, 1994.).

La respuesta inmune fisiológica de las células circulantes blancas de la sangre a diversos eventos estresantes como la lesión de tejidos, traumatismo grave, cirugía mayor, quemaduras, síndrome de sepsis, se caracteriza por la elevación de los neutrófilos y la disminución en los recuentos de linfocitos. El desarrollo de neutrofilia y linfopenia es causada y mantenida por muchos factores (Sterzl, 1988).

La respuesta inflamatoria / inmune al estrés puede ser caracterizado de manera efectiva por la relación de los recuentos de neutrófilos relativos (en%) de los recuentos de linfocitos relativos (en%). Nos referimos a esta relación como factor de estrés de neutrófilos / linfocitos (NHMF). En condiciones fisiológicas, el factor de estrés de neutrófilos / linfocitos es menor que 5, por ejemplo, los valores normales de los neutrófilos son menos de 75% y los recuentos relativos de linfocitos son superiores a 15%, por lo tanto la relación NHMF de neutrófilos a los linfocitos es  $75:15 = 5$ .

En condiciones patológicas como infecciones graves o la inflamación sistémica, el factor de estrés de neutrófilos / linfocitos se incrementa a valores superiores a 6: durante neutrofilia del 84% de la CMB y linfocitopenia de 14%, NHMF es  $84:14 = 6$ .

NHMF se puede utilizar como un simple parámetro hematológico de laboratorio para la evaluación de la situación clínica después de la sepsis, la inflamación sistémica y enfermedad crítica. El momento de la toma de muestras de sangre para examen diferencial de células blancas de la sangre por medio de contador de células es muy importante. debe ser investigada inmediatamente después de la admisión en la UCI, a continuación, después de 6, 12 y 24 horas. Otros exámenes de leucocitos totales, neutrófilos y linfocitos se puede hacer sobre una base diaria rutina. Cambios de serie en los recuentos absolutos y / o relativos (%) de las poblaciones proporcionan información valiosa acerca de la respuesta inmune celular a los insultos en los pacientes críticos.

La relación de los neutrófilos a los linfocitos expresados como una proporción de neutrófilos a los recuentos de linfocitos denominados NHMF, es un parámetro fiable para el seguimiento y la evaluación de la respuesta inflamatoria sistémica. La observación preliminar muestra que NHMF puede tener un buen valor pronóstico en la evolución clínica.

## **Hipótesis**

La infusión de lidocaína transoperatoria a 2mg/kg/hr disminuye la inflamación postquirúrgica medida a través de índice de Zahorec en pacientes post operados de cirugía laparoscópica.

## **Objetivos**

Objetivo principal

Demostrar que la infusión de lidocaína transoperatoria a 2mg/kg/hr disminuye la inflamación postquirúrgica medida a través de índice de Zahorec en pacientes post operados de cirugía laparoscópica.

Objetivos secundarios

Determinar si la infusión de lidocaína tranoperatoria disminuye el grado de dolor post quirúrgico inmediato y mediato en pacientes post operados de cirugía laparoscópica.

Determinar si la infusión de lidocaína transoperatoria a 2mg/kg/hr disminuye la inflamación postquirúrgica medida a través de índice de Zahorek en pacientes post operados de cirugía laparoscópica disminuye los días de estancia intrahospitalario y por lo tanto morbi mortalidad.

Determinar si la infusión de lidocaína transanestésica mejora la satisfacción del paciente quirúrgico

Determinar si el tabaquismo se asocia a mayor dolor postquirúrgico e inflamación medida por índice de Zahorec

Determinar si un mayor índice de masa corporal se asocia a mayor dolor postquirúrgico e inflamación medida por índice de Zahorec

Determinar si existe una disminución del consumo de fentalino transoperatorio en los pacientes asignados al grupo de lidocaína.

## **Justificación**

La cirugía de mínima invasión (laparoscópica) se ha asociado a una mejor recuperación y menor tasa de inflamación post quirúrgica, la lidocaína puede tener efectos benéficos en cuanto control del dolor, estabilidad hemodinámica y una mejora global de las complicaciones post quirúrgicas. El objetivo de este trabajo es medir el impacto de estos beneficios en nuestra población.

## **Metodología**

Se dividen en dos grupos uno al cual se le aplicara una infusión de solución fisiológica durante el transoperatorio, mientras que al segundo grupo se le aplica una solución de lidocaína 2 mg/kg/hr desde el inicio de la anestesia hasta el final de la cirugía.

Se agrega el siguiente registro con datos de la valoración anestésica y datos obtenidos de una biometría hemática post quirúrgica y una valoración de la escala verbal análoga del dolor durante el post quirúrgico inmediato y a las 24 horas.

## **Criterios de inclusión**

ASA I-II  
Cirugía laparoscópica  
18-65 años

Procedimientos de cirugía general:

- Colecistectomía
- Apendicetomía
- Hernioplastias

Firma del consentimiento informado para participar en el estudio

### **Criterios de exclusión**

ASA III o mayor

No estar en tratamiento con:

- Esteroides (por inhibición de la inflamación crónica)
- Neuromoduladores (por modulación del dolor)
- Anticonvulsivos (por modulación del dolor crónico)
- Narcóticos (por alteración y regulación al umbral dolor)

<18 ó >65 años

Pacientes embarazadas

Pacientes oncológicos

Pacientes alérgicos a la lidocaína o derivados

Cirugía laparoscópica que tenga que convertirse en cirugía abierta

Reintervención por complicaciones en cirugía laparoscópica previa

Rechazo consentimiento informado

### **Resultados**

En el grupo de pacientes tratados con lidocaína transoperatoria se muestra una clara tendencia hacia una mayor disminución de la inflamación, sin embargo por tratarse de una muestra pequeña se necesitan estudios adicionales para corroborar nuestros resultados.

### **Discusión**

Es importante señalar que el índice de zahorec es mas habitualmente usado en el escenario de pacientes críticos y no existen a la fecha grandes estudios respecto a su uso en pacientes ASA 1 y 2. Se escogió esta medida de inflamación parcialmente por costos ya que es un estudio sencillo y frecuentemente realizado en el postoperatorio. Idealmente se deberían usar otros marcadores complementarios de inflamación como interleucinas, proteína c reactiva, velocidad de sedimentación globular, entre otros. A pesar de que no existen muchos estudios sobre el índice de zahorec en pacientes no críticos creemos que este índice resulta aplicable ya que se observa mayor índice en los pacientes que entraron a cirugía de manera urgente, en los cuales se asume que hay un grado de inflamación mayor.

La lidocaína transoperatoria parece tener un efecto benéfico, sin embargo sería necesario contar con estudios adicionales preferentemente con un mayor tamaño de muestra con el fin de confirmar nuestros resultados. El uso de la lidocaína transoperatoria puede tener impacto en la calidad de la recuperación, los costos (mediante un impacto en la recuperación y en los días de estancia intrahospitalaria) y la satisfacción global del paciente sometido a cirugía laparoscópica.

### Conclusión

La lidocaína parece tener efectos benéficos en los pacientes sometidos a cirugía laparoscópica disminuyendo la inflamación postquirúrgica y mejorando la recuperación y satisfacción del paciente.

### Referencias

1. Bone RC. Immunologic dissonance: a continuing evolution in our understanding of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS) and the multiple organ dysfunction syndrome (MODS). *Ann Intern Med.* 1996;125:680-687.