



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

HOSPITAL JUAREZ DE MEXICO

**Efecto de la lidocaína intravenosa sobre el control hemodinámico
en pacientes sometidos a cirugía laparoscópica en el Hospital Juárez
De México.**

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

ESPECIALISTA EN: ANESTESIOLOGIA

P R E S E N T A :

DR. MARCO ANTONIO GARCIA RAMIREZ

DIRECTOR DE TESIS:

DRA SALOME ALEJANDRA ORIOL LOPEZ

ASESOR DE TESIS

DR. ISRAEL IVAN HERNANDEZ ORTIZ



MEXICO D.F.

JULIO 2016



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

HOJA DE AUTORIZACION

DR. CARLOS VIVEROS CONTRERAS
JEFE DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION
HOSPITAL JUAREZ DE MÉXICO

DR. JOSE ANTONIO CASTELAZO ARREDONDO
JEFE DE SERVICIO DE ANESTESIOLOGIA
HOSPITAL JUAREZ DE MÉXICO

DIRECTOR DE TESIS:
DRA SALOME ALEJANDRA ORIOL LOPEZ

ASESOR DE TESIS
DR. ISRAEL IVAN HERNANDEZ ORTIZ

Estudio aprobado por el Comité de ética e investigación del Hospital Juárez De México, con número de registro **HJM0082/15-R**

AGRADECIMIENTOS.

Gracias a mi familia que fue la base para lograr la culminación de este logro, nunca dejare de agradecerles todo el apoyo y la confianza que se depositaron en mí.

A mis padres por ser los principales promotores de mis sueños, gracias a ellos por confiar, creer en mí y en mis expectativas cada día, gracias a mi Madre por ser siempre incondicional y darme su apoyo en todo momento, siendo el soporte necesario para mi desarrollo, estando presente en todos los momentos buenos y malos que nos traza la vida, por estar dispuesta a acompañarme en esta larga travesía; gracias a mi Padre (Q.E.P.D) que aunque ya no está físicamente me bendice y protege desde el cielo, porque siempre quiso y anhelo lo mejor para mi vida, por cada consejo, por cada una de sus palabras que me guían durante la vida.

A mi hermana por su confianza, apoyo y comprensión para lograr este meta. Mis tíos Raymundo y Silvia (Q.E.P.D) por todo el apoyo que me brindaron en esta gran aventura porque ustedes siempre creyeron que podría lograrlo y me alentaron a que este sueño se hiciera realidad, todos ustedes son lo más valioso en la vida.

Agradezco también a Dra. Salome Alejandra Oriol López directora de tesis, por haberme brindado la oportunidad de recurrir a su capacidad y conocimiento científico, así como también haberme tenido toda la paciencia del mundo para guiarme durante todo el desarrollo de la tesis.

Mi agradecimiento también va dirigido al Dr. Israel Iván Hernández Ortiz por haber aceptado ser asesor de tesis, por brindarme su apoyo y su valiosa colaboración. Fue la persona que me dio la idea para realizar este proyecto de investigación.

ÍNDICE

RESUMEN.....	1
MARCO TEÓRICO	
ANTECEDENTES.....	2
FARMACOLOGÍA BÁSICA DE LOS ANESTÉSICOS LOCALES	
ESTRUCTURA QUÍMICA.....	2
MECANISMO DE ACCIÓN.....	3
DISTRIBUCIÓN.....	3
METABOLISMO.....	4
FARMACOLOGÍA BÁSICA DE LA LIDOCAÍNA	
NIVELES PLASMÁTICOS TERAPÉUTICOS Y TÓXICOS.....	5
VOLUMEN DE DISTRIBUCIÓN.....	5
ACLARAMIENTO.....	7
VIDA MEDIA.....	6
EFECTOS DE LA LIDOCAÍNA.....	7
LIDOCAINA EN INFUSIÓN.....	8
CIRUGÍA LAPAROSCOPICA.....	8
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	9
PREGUNTA DE INVESTIGACION.....	9
JUSTIFICACIONES.....	10
HIPÓTESIS.....	10
OBJETIVOS.....	11
MATERIAL Y METODO.....	12
RESULTADOS.....	14
DISCUSION.....	17
CONCLUSIONES.....	18
ANEXOS.....	19
BIBLIOGRAFÍA.....	24

Efecto de la lidocaína intravenosa sobre el control hemodinámico en pacientes sometidos a cirugía general laparoscópica en el Hospital Juárez De México.

RESUMEN

La lidocaína ha demostrado la disminución del 60% en el consumo de opioide en 55% en el consumo para control de dolor postoperatorio en pacientes sometidos a cirugía mayor, mostrando concentraciones plasmáticas de entre 0.9 a 2 mcg/ml que no provocaron efectos tóxicos (concentración plasmática toxica > 5 mcg/ml).

La lidocaína intravenosa, disminuye la taquicardia e hipertensión inducida por la intubación endotraqueal, sin embargo, este efecto también está condicionado por los fármacos utilizados en la inducción (opioides, inductores), existen muchos estudios aún con resultados controversiales; por otro lado se ha demostrado que la broncoconstricción inducida por la intubación en pacientes con asma, no disminuye con la administración de lidocaína intravenosa

Los efectos de la lidocaína en su sitio efector principalmente en el sistema nervioso y cardiovascular, por ello, su uso en cardiología y neuroanestesia son los más ampliamente descritos y se describen técnicas de infusión de anestesia usada en el paciente neuroquirúrgico.

La infusión de lidocaína perioperatoria ha demostrado disminuir el dolor postoperatorio, acorta el tiempo de estancia intrahospitalaria y reducir el consumo de anestésicos inhalados entre un 30 a 45% (16), además de brindar efectos ya conocidos como la atenuación de la respuesta cardiovascular a la extubación.

MARCO TEORICO

ANTECEDENTES

Los anestésicos locales bloquean, de manera reversible, la conducción de los impulsos nerviosos y otras membranas excitatorias que utilizan los canales de sodio como principales medios para generar potenciales de acción. La cocaína el primero de estos agentes, fue aislada por Andean Niemann en 1860; se introdujo para su uso clínico como anestésico oftálmico en 1884 por Carl Koller; rápidamente se demostró que tenía fuertes acciones adictivas en el sistema nervioso central (SNC), sin embargo, se utilizó ampliamente por 30 años ya que era el único anestésico local disponible. En un intento por mejorar sus propiedades, Einhorn en 1905 sintetizó la procaína, que resultó ser el anestésico dominante en los próximos 50 años; desde 1905, se han sintetizado muchos anestésicos locales. La lidocaína, un agente muy popular, fue sintetizada en 1943 por Löfgren y puede considerarse el prototipo de los anestésicos locales. (1,2)

FARMACOLOGÍA BÁSICA DE LOS ANESTÉSICOS LOCALES

ESTRUCTURA QUÍMICA

La mayor parte de los anestésicos locales cuenta con un grupo lipofílico (con frecuencia un anillo aromático) conectado por una cadena intermediaria (generalmente un éster o una amida), a un grupo ionizable hidrofílico (usualmente una amina terciaria) (Fig.1). La actividad óptima requiere un delicado equilibrio entre las fuerzas lipofílicas e hidrofílicas de estos grupos. Además de las propiedades físicas de las moléculas, también son importantes las configuraciones estereoquímicas específicas, que determinan la potencia de los estereoisómeros de compuestos primarios, como es el caso de la bupivacaína y ropivacaína. Puesto que las uniones éster son más propensas a la hidrólisis que las uniones amidas, los ésteres suelen tener una duración de acción más breve.(1,3)

La cualidad hidrófoba incrementa tanto la potencia como la duración de acción de los anestésicos locales, Esto se debe a que la asociación del fármaco en los sitios hidrófobos intensifica la distribución del mismo hacia sus sitios de acción y disminuye la tasa de metabolismo por estereasas plasmáticas y enzimas hepáticas. Además, el sitio receptor para estos fármacos sobre los canales de sodio se considera hidrófobo, de modo que se incrementa la afinidad del receptor por los agentes anestésicos más hidrófobos; aumentando también su toxicidad.(2,3)

Los anestésicos locales en solución mantienen un equilibrio químico rápido entre la forma básica no cargada (B) y la forma catiónica cargada (BH⁺). A una cierta concentración de ion hidrógeno ($\log_{10} 1[-\text{pH}]$, específica para cada fármaco, la concentración de anestésico local en su forma básica en una solución es igual a la concentración de catión cargado. Esta concentración de ion hidrógeno se denomina pKa. La relación se define mediante la siguiente fórmula:

La tendencia a encontrarse en la forma protonada también depende de factores ambientales, tales como la temperatura o la potencia iónica, así como el medio en el que se encuentre el fármaco. En una membrana, un medio relativamente apolar, la pKa media de los anestésicos locales es menor que cuando se encuentra en una solución. Lo anterior resulta equivalente a decir que, desde el punto de vista químico, la membrana concentra más la forma básica del anestésico local que la forma protonada catiónica

El pH del medio en el que se encuentra el anestésico local influye sobre la actividad del fármaco, ya que altera el porcentaje relativo entre las formas básicas y protonadas. Por ejemplo el pH de un tejido inflamatorio es inferior al normal, por lo que en estos casos la concentración de anestésico local en su forma protonada es mayor que en los tejidos normales, lo que se traduce en una penetración disminuida en el tejido. (4)

Los anestésicos locales son bases débiles. Para su aplicación terapéutica, por lo general se encuentran disponibles como sales por razones de solubilidad y estabilidad. En el cuerpo, existen como bases sin carga o como cationes. Las proporciones relativas de estas dos formas están determinadas por el pKa y pH de los líquidos corporales de acuerdo con la ecuación de Henderson – Hasselbalch:

Puesto que el pKa de la mayor parte de los anestésicos locales se encuentra en el intervalo de 8.0 a 9.0, la fracción más grande en los líquidos corporales a pH fisiológico será la forma cargada, o sea la catiónica. Se cree que ésta es la más activa en el receptor, pero la forma no cargada es muy importante para la rápida penetración a las membranas biológicas ya que los receptores para los anestésicos locales no son accesibles desde el lado externo de la membrana celular y los anestésicos locales tienen que atravesar dicha barrera celular para llegar a su sitio efector (1,2,3)

MECANISMO DE ACCIÓN

El mecanismo de acción de los anestésicos locales se debe a su interacción directa con los canales de sodio dependientes de voltaje, conforme esta acción se desarrolla progresivamente, se aumenta de manera gradual el umbral para la excitabilidad eléctrica, se reduce la tasa de incremento del potencial de acción, se retrasa la conducción del impulso y disminuye el factor de seguridad para la conducción; estos factores reducen la probabilidad de propagación del potencial de acción y falla la conducción nerviosa. (2)

Aunque se han propuesto diversos modelos fisicoquímicos para explicar de qué manera los anestésicos locales logran bloquear la conducción, en la actualidad se acepta que el mecanismo de acción principal incluye su interacción con uno o más sitios de fijación específicos. Dentro del canal de Sodio (Na). (2).

Los canales de Na son heterotriméricos de proteínas glucosiladas con un tamaño molecular de 300kDa; las subunidades individuales se designan α (260 kDa), β_1 (36kDa) y β_2 (33kDa). La gran subunidad α del canal de Na contiene cuatro dominios homólogos (I a IV); se considera que cada dominio consiste en seis dominios o amplitudes transmembrana de configuración helicoidal (S1 a S6). El poro transmembrana selectivo del Na del canal parece residir en el centro, o en una

estructura casi simétrica formada por los cuatro dominios homólogos. Se ha emitido la hipótesis de que la dependencia del voltaje de la abertura del canal refleja cambios de conformación estructural de los dominios del complejo proteínico dando por resultado un canal de Na abierto.

La descripción clásica del mecanismo de acción de los anestésicos locales, implica el paso de estos a través de la membrana celular hasta el citoplasma para posteriormente unirse al canal de sodio en su polo intracelular. La protonación reversible del grupo amina terciario es la responsable de que los anestésicos locales no posean carga en un pH básico y que se encuentren cargados en un pH ácido. Las formas básicas son más solubles en los lípidos mientras que los ácidos lo son más en las soluciones acuosas, por lo que la velocidad y la extensión del proceso de bloqueo de los canales de Na dependen de pKa individual de cada fármaco y de la lipofilia de su forma básica y de sus especies catiónicas.(2,3,)

DISTRIBUCIÓN

La distribución sistémica de los anestésicos locales puede describirse empleando un modelo bicompartimental (4). Tras la administración en bolo intravenoso de anestésicos locales tipo amida, existe una fase inicial de distribución rápida hacia órganos con mucho riego sanguíneo como encéfalo, hígado, riñones y corazón, posteriormente se lleva a cabo una fase de distribución lenta en tejidos de flujo moderado como músculos e intestino. (1, 2).

Existen pocos datos sobre la distribución de los anestésicos locales tipo éster debido a su vida media plasmática extremadamente corta. (1)

METABOLISMO

Los anestésicos locales tipo amida son transformados a metabolitos más hidrosolubles en el hígado o en el plasma, y se excretan en la orina. Como los anestésicos locales en la forma no cargada se difunden con rapidez a través de los lípidos, se presenta una baja o nula excreción urinaria de la forma neutra. La acidificación de la orina promoverá la ionización de la base terciaria a la forma cargada, más hidrosoluble, que se excreta de manera más rápida, ya que no se reabsorbe tan fácilmente en los túbulos renales.

Los anestésicos locales de tipo éster son hidrolizados, de manera muy rápida, en la sangre por la butirilcolinesterasa (seudocolinesterasa). Por lo que tienen vidas medias plasmáticas muy cortas, por ejemplo menos de un minuto para la procaína y la clorprocaína.(2,3)

El enlace amida de los anestésicos locales es hidrolizado por el citocromo microsomal hepático p450, a nivel del retículo endoplásmico del hepatocito se produce una N desalquilación e hidrólisis subsecuente de los anestésicos locales enlazados con amidas. En consecuencia, es más probable que se presente toxicidad debido a los anestésicos locales tipo amida en pacientes con enfermedad hepática. Por ejemplo, la vida media de la lidocaína puede incrementarse de 1.8 hrs en pacientes sanos a más de 6 horas en paciente con enfermedad hepática grave. De igual modo puede anticiparse una disminución en la eliminación hepática de anestésicos locales en individuos con flujo sanguíneo hepático reducido. Por ejemplo la eliminación de la lidocaína en animales

anestesiados con halotano es más lenta que la determinada en animales que recibe oxido nitroso, este retraso en la eliminación está relacionado con un menor flujo hepático y la depresión de los microsomas por el halotano. (1, 2)

Los anestésicos locales enlazados con amidas se fijan en grado extenso (55 – 95%) con proteínas plasmáticas, en partículas la glucoproteína α 1-ácida. Son muchos los factores que incrementan la concentración de ésta proteína plasmática (cáncer, intervenciones quirúrgicas, traumatismos, infarto del miocardio, tabaquismo, uremia) o la disminuyen (anticonceptivos orales). Esto da por resultado cambios en la cantidad de anestésico que llega al hígado para su metabolismo, e influye en la toxicidad general. También se producen cambios relacionados con la edad en la fijación de los anestésicos locales en proteínas. El neonato es relativamente deficiente en proteínas plasmáticas que se fijan a los anestésicos locales y, por tanto, manifiesta mayor susceptibilidad a la toxicidad. (3)

FARMACOLOGÍA BÁSICA DE LA LIDOCAÍNA

La lidocaína apareció en el mercado en 1948 y es en la actualidad el anestésico local de mayor uso. Perteneció al grupo de las aminoetilamidas y es el prototipo de los anestésicos locales de esta clase. (2)

NIVELES PLASMÁTICOS TERAPÉUTICOS Y TÓXICOS

La lidocaína tiene un índice terapéutico estrecho y los efectos tóxicos están generalmente relacionados con la concentración o con la dosis. Además otras condiciones concurrentes, como la insuficiencia cardiaca congestiva y disfunciones del hígado, podría alterar la cinética de la lidocaína y por lo tanto las respuestas terapéuticas esperadas a dosis habituales. Las convulsiones pueden ser una de las primeras manifestaciones de la intoxicación por sobredosis de lidocaína en humanos y animales. (3,4)

Las concentraciones plasmáticas de lidocaína de entre 1 y 5 mg/l han mostrado ser útiles en el control de arritmias cardíacas. Se pueden observar ciertos efectos secundarios menores en el sistema nervioso central por ejemplo vértigo, confusión mental y visión borrosa en pacientes con concentraciones plasmáticas muy bajas de unos 3 a 5 mg/l. Aunque se han producido convulsiones con concentraciones plasmáticas de lidocaína tan bajas como 6 mg/l, generalmente están asociadas con concentraciones superiores a 9 mg/l. La lidocaína generalmente no produce cambios hemodinámicos, pero se ha observado hipotensión asociada con depresión miocárdica en un paciente cuya concentración era de 5.3 mg/l. Además se han registrado paradas sinusales después de una inyección intravenosa rápida.(3)

VOLUMEN DE DISTRIBUCIÓN

La distribución de lidocaína, después de una inyección intravenosa, se puede describir mediante el modelo bicompartimental. El volumen inicial de distribución (V_i) parecer ser de unos 0.5 l/kg y el volumen final, después de la distribución (V_d) es de aproximadamente 1.3 l/kg. Las concentraciones plasmáticas resultantes de cada una de las inyecciones caerán conforme el

fármaco se distribuye con un volumen de distribución final más grande. Sin embargo, la dosis de carga total debería calcularse utilizando el volumen de distribución final.(2,3)

La insuficiencia renal no parece alterar la distribución de la lidocaína. En la práctica, cada una de las dosis de I.V. generalmente no se ajusta en caso de enfermedad crónica del hígado o de insuficiencia cardiaca congestiva; más bien, el número necesario de tales dosis para conseguir los efectos antiarrítmicos mantenidos, se esperará inferior en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva y mayor en paciente con enfermedad crónica del hígado,(1,2)

ACLARAMIENTO

La lidocaína tiene un índice de extracción hepático alto. Su aclaramiento de 10 ml/min/kg (700ml/min/70kg) aproxima el flujo de plasma del hígado. Menos de un 5% se aclara por vía renal. Después de una dosis oral, todo el fármaco es metabolizado antes de llegar a la circulación sistémica, por lo tanto, la lidocaína debe administrarse por vía parenteral.

La insuficiencia cardiaca congestiva y la cirrosis hepática disminuye el aclaramiento de la lidocaína hasta 6 ml/kg/min; por lo tanto, resulta adecuada una reducción de un 40% en la infusión de mantenimiento en paciente con dichas enfermedades.(7,11) Dado que el fármaco no es aclarado por vía renal, no se necesita un ajuste de la dosis en pacientes con función renal disminuida.(3)

La lidocaína es metabolizada principalmente a monoetilglicinexilidina (MEGX) y glicinexilidina (GX). La MEGX parece tener una actividad similar a la lidocaína. Se aclara por metabolización y por lo tanto, no se acumula en el caso de insuficiencia renal. Por el contrario, aproximadamente 50% de GX se aclara por vía renal y, por lo tanto, se acumula en paciente con funcionamiento renal disminuido. GX es menos activa que la lidocaína y no contribuye a su efecto terapéutico. Los únicos efectos secundarios conocidos de GX (es decir, cefalea y rendimiento mental deteriorado), están relacionados con la dosis y se producen en concentraciones plasmáticas superiores a 1 mg/l. No se han observado toxicidades más graves en pacientes con niveles de GX hasta 9 mg/l.(1,3)

VIDA MEDIA

La vida media de distribución ($t_{1/2\alpha}$) de la lidocaína, de 8 minutos, no parece verse alterada por fallo cardiaco, enfermedad hepática o insuficiencia renal. La vida media de eliminación ($t_{1/2\beta}$) de la lidocaína, como función de su volumen de distribución y aclaramiento es de aproximadamente 100 minutos. No varía en paciente con insuficiencia cardiaca congestiva, porque en tales personas, tanto el volumen de distribución como el aclaramiento, se ven reducidos en una medida similar.

Los pacientes con enfermedad hepática tienen una vida media β de lidocaína de aproximadamente 300 minutos, debido al aumento de volumen de distribución y a la disminución de aclaramiento. Se ha observado una vida media de 200 minutos en pacientes sanos, después de infusiones de una duración superior a 24 horas.(2,3).

EFFECTOS DE LA LIDOCAÍNA

La revisión de la literatura describe los efectos de la lidocaína en su sitio efector principalmente en el sistema nervioso y cardiovascular, por ello, su uso en cardiología y neuroanestesia son los más ampliamente descritos y se describen técnicas de infusión de anestesia usada en el paciente neuroquirúrgico desde la década de los 70.

A nivel del sistema nervioso central, la lidocaína reduce la utilización cerebral de Acetilcolina. En el cultivo de neuronas ganglionares de la raíz dorsal de ratón, la lidocaína inhibe rápidamente el transporte axonal y el crecimiento de las neuritas a través de la activación de la proteincinasa II dependiente de la calmodulina. (4,5)

Se han realizado múltiples estudios en animales que demuestran un efecto neuroprotector de la lidocaína que incluye una inhibición metabólica cerebral durante la anestesia general, que confiere cierta protección cerebral. Otros estudios indican que la lidocaína disminuye el aumento de la concentración extracelular de aminoácidos excitadores durante la isquemia cerebral anterior transitoria e influye sobre la acción de los receptores de rianodina, que regulan el flujo de calcio desde el retículo sarcoplásmico hacia el citosol. (5)

En sujetos sanos, durante la infusión de lidocaína (5mg/kg) el flujo sanguíneo cerebral (FSC) disminuyó 12%. La administración sistémica de lidocaína manteniendo niveles plasmáticos terapéuticos deprime la amplitud y prolonga la latencia de los potenciales evocados somatosensitivos. Al parecer el dolor de origen central se encuentra favorablemente influido por la administración intravenosa de lidocaína. Las dosis clínicas de lidocaína suprimen el reflejo de la tos.(6)

Durante la intubación endotraqueal y las maniobras de aspiración traqueal en pacientes neurointensivos, la administración intravenosa de lidocaína (1.5 mg/kg) inhibe o reduce el incremento de la presión intracraneal (PIC). En el músculo normal, la lidocaína (1 – 2 mg/kg) atenúa la respuesta cardiovascular de hipertensión y taquicardia. (5)

La lidocaína intravenosa, disminuye la taquicardia e hipertensión inducida por la intubación endotraqueal, sin embargo, este efecto también está condicionado por los fármacos utilizados en la inducción (opioides, inductores), existen muchos estudios aún con resultados controversiales; por otro lado se ha demostrado que la broncoconstricción inducida por la intubación en pacientes con asma, no disminuye con la administración de lidocaína intravenosa. (2,3).

LIDOCAÍNA EN INFUSIÓN

La infusión de lidocaína perioperatoria ha demostrado disminuir el dolor postoperatorio, acorta el tiempo de estancia intrahospitalaria y reducir el consumo de anestésicos inhalados entre un 30 a 45% (16), además de brindar efectos ya conocidos como la atenuación de la respuesta cardiovascular a la extubación. Sin embargo las dosis altas administradas durante la anestesia general pueden llevar el índice bispectral (BIS) a 0 y prolongar el tiempo de despertar por varias horas tras el término de la cirugía. (7)

La administración de un bolo inicial de 1.5mg/kg de lidocaína 30 minutos antes de la cirugía y una infusión continua transanestésica de entre 1.5 y 2 mg/kg/ hr de lidocaína ha demostrado la disminución del 60% en el consumo de opioide (7)

Algunos autores han prolongado hasta 48 horas la infusión de lidocaína en el postoperatorio, disminuyendo el dolor, íleo y tiempo de estancia intrahospitalaria de manera significativa en pacientes sometidos a colecistectomía laparoscópica en dosis de 2 mg/kg/hr durante la infusión, reduciendo el costo total de gastos de hospitalización por una recuperación más rápida debido a los efectos de la lidocaína. La teoría de este efecto, es la supresión de los reflejos intestinales a la irritación peritoneal quirúrgica. (7,8)

La administración continua de lidocaína intravenosa transanestésica en pacientes sometidos a colecistectomía laparoscópica, no ha mostrado diferencia significativa en la estabilidad hemodinámica durante la cirugía, sin embargo ha demostrado disminuir la hipertensión y taquicardia inducida por la extubación en comparación con la administración de un placebo. Cuando la infusión de lidocaína se prolonga por 48 horas, disminuyen los niveles de catecolaminas medidos en orina 24 horas después de la cirugía, lo cual indica la disminución de la respuesta adrenérgica al trauma en el postoperatorio inmediato, con las dosis utilizadas en estos estudios (2mg/kg/hr) no se reportaron efectos clínicos de intoxicación. (7,8).

En cuanto al consumo de anestésicos, al igual que la clonidina, el uso concomitante de lidocaína en infusión disminuye el consumo de halogenado (hasta en 45%) y opioides (hasta 35%) en pacientes bajo anestesia general balanceada. La disminución de la concentración alveolar media (MAC) de los halogenados (en 35 – 40% para sevoflurano) y el consumo de opioides (33 % para fentanilo) observados tras la administración de lidocaína en infusión a dosis de 2.3mg/kg/hr hasta 48 horas después de la cirugía no provocó efectos secundarios deletéreos en los pacientes estudiados y el efecto en la reducción de consumo de opioides se extiende hasta el postoperatorio. (9)

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

La administración continua de lidocaína intravenosa transanestésica en pacientes sometidos a cirugía laparoscópica, no ha mostrado diferencia significativa en la estabilidad hemodinámica durante la cirugía, sin embargo ha demostrado disminuir la hipertensión y taquicardia inducida por la extubación.

La administración de lidocaína en infusión continua durante el transoperatorio, es una técnica descrita desde hace algunas décadas y existen evidencias sobre su influencia disminuyendo el consumo de anestésicos inhalados, dolor postoperatorio y estancia intrahospitalaria.

La administración de lidocaína en infusión perioperatoria con dosis de 1.5 a 2 mg/kg/hr ha demostrado la disminución hasta del 50% en el uso de opioide en el transoperatorio sin provocar efectos tóxicos en pacientes sometidos a cirugía mayor.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.

¿Existen diferencias en el control hemodinámico (frecuencia cardiaca y Tensión Arterial) entre pacientes manejados y no manejados con lidocaína simple en infusión continua en anestesia general balanceada con para cirugía laparoscópica (colecistectomía)?

JUSTIFICACION.

La administración de lidocaína en infusión transoperatoria es una técnica descrita desde hace algunas décadas y continúa siendo utilizada en la actualidad por los efectos beneficiosos dolor postoperatorio, acorta el tiempo de estancia intrahospitalaria y reducir el consumo de anestésicos inhalados entre un 30 a 45%, además de brindar efectos ya conocidos como la atenuación de la respuesta cardiovascular a la extubación.

HIPÓTESIS

Si la lidocaína es un estabilizador de membrana entonces al administrarla intravenosa en infusión continua como coadyuvante en la anestesia general balanceada tendremos mejor estabilidad hemodinámica en cirugía laparoscópica.

OBJETIVO GENERAL

Determinar si las características de frecuencia cardíaca y tensión arterial se modifican cuando se les administra lidocaína simple en infusión continua en comparación con las pacientes que no reciben infusión de lidocaína para someterse a cirugía laparoscópica.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

Determinar si existen diferencias entre pacientes que recibieron lidocaína en infusión continua en anestesia general balanceada para cirugía laparoscópica, en cuanto a las siguientes características clínicas de la recuperación anestésica:

1. Control hemodinámico transoperatorio.
2. Tiempo de extubación.
2. Recuperación inmediata y mediata.
3. Recuperación de las funciones cognitivas.

MATERIAL Y METODOS

En el Hospital Juárez De México , previa autorización de los comités de investigación en salud y ética en investigación y la obtención del consentimiento informado de los sustentantes a participar, se realizó un ensayo clínico controlado, doble ciego y aleatorizado para determinar las características clínicas en el control hemodinámico durante el procedimiento anestésico utilizando lidocaína simple en infusión continua en pacientes sometidas a cirugía laparoscópica, mismas que recibieron anestesia general balanceada.

El presente estudio se realizó con los pacientes sometidas a cirugía laparoscópica y los criterios de inclusión de los sujetos participantes fueron los siguientes:

Criterios de Inclusión: Pacientes del Hospital Juárez de México, programados para cirugía laparoscópica. ASA I-II, edad entre 18 a 65 años, género masculino y femenino, estudios de laboratorio prequirúrgicos (biometría hemática completa, química sanguínea y tiempos de coagulación) en parámetros normales, familiares que firmen consentimiento informado peso entre 50-85 kg, Talla 1.50-1.85 m, IMC 18-30.

Criterios de no inclusión: Presencia de comorbilidades: Cardiacas, neurológicas, psiquiátricas hepatopatías, nefropatías, alérgicos a alguno de los medicamentos o fármacos administrados

Criterios de Exclusión: Vía aérea difícil que requiera mas de 2 intentos de intubación, uso de sufentanil en inducción o mantenimiento anestésico, uso de dexmedetomidina como coadyuvante en control hemodinámico.

Criterios de eliminación.

Pre medicación con analgésicos, cirugía prolongada más de 5 horas.

El tipo de muestreo fue no probabilístico consecutivo, y el cálculo del tamaño de la muestra. Se espera un 20% de control hemodinámico en el experimental en comparación con el grupo control.

El número de casos experimentales requeridos es 76 , el número de controles requeridos es 76

Los pacientes que participaron en el estudio fueron asignados de forma aleatoria dentro de 2 grupos de estudio denominados grupo I o experimental y Grupo II o control.

El Grupo I o experimental recibió una infusión transanestésica continua de lidocaína y anestesia general balanceada con sevoflurano y fentanilo.

El grupo II o control recibió una infusión transanestésica solo de fentanilo y anestesia general balanceada con sevoflurano.

A todas las personas programadas se les realizó una valoración preanestésica el día anterior a la cirugía que incluyó: historia clínica, exploración física, interpretación de estudios de laboratorio y gabinete para otorgar un riesgo anestésico de acuerdo a los criterios de la ASA, se indicó ayuno estricto mínimo de 8 horas, se informó sobre el estudio, solicitando la autorización del paciente para participar en la investigación y la firma del consentimiento informado.

Las pacientes de ambos grupos de estudio fueron monitorizadas bajo monitorización tipo I, que incluye: pulsioximetría, toma de presión arterial no invasiva (PANI) electrocardiografía continua en 5 derivaciones (Equipo de monitorización Datex Ohmeda modelo S/5. Finlandia), y los datos obtenidos se anotarán en una hoja de registro cada 5 minutos desde la llegada del paciente a sala de quirófano hasta su traslado a la Unidad de Cuidados Postanestésicos (UCPA).

La inducción se realizó con fentanil dosis de 3-4 mcg/kg, propofol 1.5 mg/kg, rocuronio 600mcg/kg.

La intubación orotraqueal se realizó bajo técnica de laringoscopia directa. En el grupo I se continuó la anestesia con los siguientes elementos: Infusión de fentanilo iniciando con dosis de 2 mcg/kg/hr (con bomba de infusión PLUMA) y fentanilo. Mezcla de gases con: sevoflurano con CAM de 0.8-1 volúmenes porcentuales, oxígeno con flujo de 1.5 lt/min y aire con flujo 1 lt/min, para obtener una FiO₂ 60% (con máquina de anestesia Datex Omheda). Lidocaína en infusión con dosis de 2-3 mg/kg/hr (con bomba de infusión).

Tras observar estabilidad hemodinámica, plano anestésico, se disminuyeron las dosis de fentanil y la concentración de sevoflurano de forma gradual sin perder plano anestésico ni estabilidad hemodinámica. De forma similar se disminuyó paulatinamente la dosis de lidocaína en infusión cada 30 min en 0.5 mcg/kg/h, hasta una dosis límite de 1 mg/kg/h para evitar la acumulación de lidocaína en tejidos de almacenamiento y la prolongación el tiempo de despertar.

La medicación agregada que se administro fue: ranitidina 50 mg iv, ondansetrón 4mg IV, Ketorolaco 60mg, 30 minutos antes del término de la cirugía, para prevenir náusea y vómito postoperatorios y brindar analgesia postoperatoria.

La infusión de lidocaína se suspendió 30 min antes del término de la cirugía para evitar la prolongación del tiempo de despertar por acumulo de lidocaína en tejidos de almacenamiento, el momento del cierre de la infusión fue determinado por el inicio del cierre de la piel de la herida quirúrgica en todos los casos, ya que el cierre total de la piel requiere un tiempo aproximado de 90min

RESULTADOS

Previa aceptación del comité de Investigación y Ética con el registro número HJM0082/15-R, firma de consentimiento informado por los pacientes, programados para cirugía laparoscópica. ASA I-II, edad entre 18 a 65 años, género masculino y femenino, peso entre 50-85 kg, Talla 1.50-1.85 m, IMC 18-30, los promedios (\bar{x}), desviación estándar (\pm), con valores de $p > 0.05$, por lo cual podemos comparar los grupos.

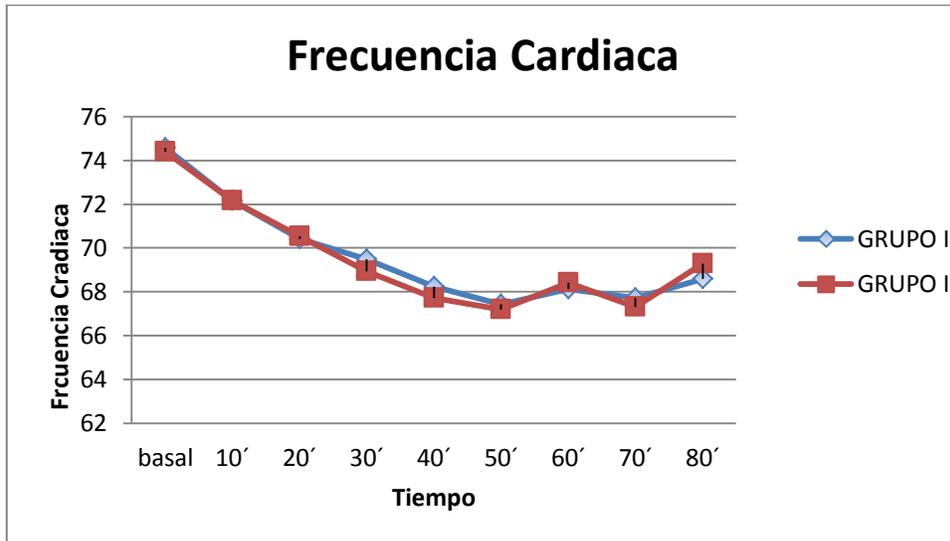
	GRUPO I $\bar{x} \pm$	GRUPO II $\bar{x} \pm$	p
EDAD (años)	39.90	40.13	0.88
PESO (Kg)	66.9	66.96	0.96
TALLA (cm)	1.59	1.59	1.00
IMC (Kg/m ²)	26.8	26.89	0.97
ASA (I,II)	76	76	

Se observó una disminución en la dosis total de fentanilo en el grupo experimental (I) el cual se administró lidocaína en infusión, en el grupo control (II) el cual la dosis total de fentanilo fue mayor. Se realizó la prueba de hipótesis entre grupos, de la dosis total de fentanilo. $t_{cal} = -3.486$ con 150 grados de libertad con una $p < 0.0001$

	GRUPO I $\bar{x} \pm$	GRUPO II $\bar{x} \pm$	p
FENTANIL INICIO	210.9	211.5	0.93
FENTANIL TOTAL	326.1	353.9	0.00

1. Frecuencia Cardiaca (Grafica 1) Se observa que en ambos grupos se mantiene estabilidad similar, con cambios menores del 10% en sus cifras con relación a las basales, en la frecuencia cardiaca. Se realizó la prueba de t a la frecuencia cardiaca basal entre grupos, $t_{cal} = 0.139$ con 150 grados de libertad con una $P < 0.890$. (Observar grafica 1).

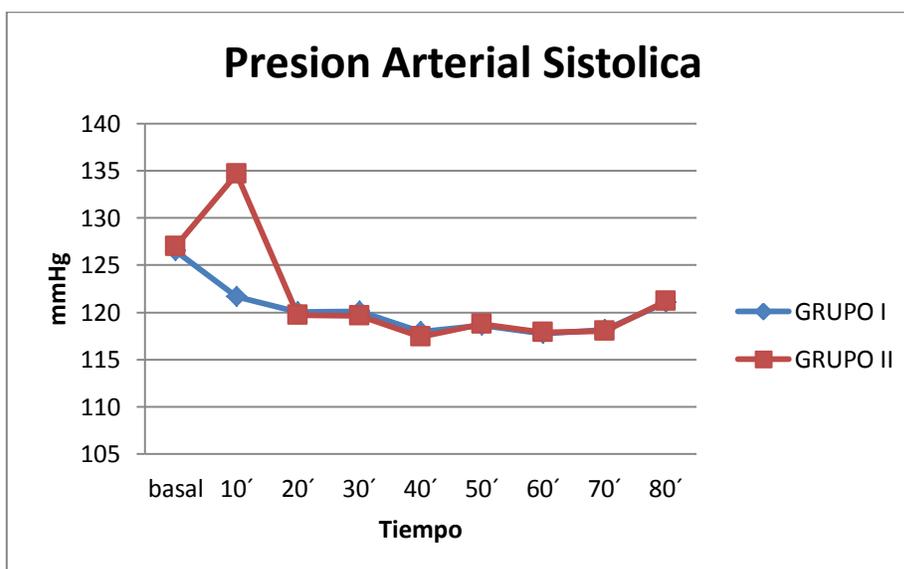
Grafica 1. Frecuencia Cardiaca



$t_{cal} = 0.139$ con 150 grados de libertad con una $P < 0.890$

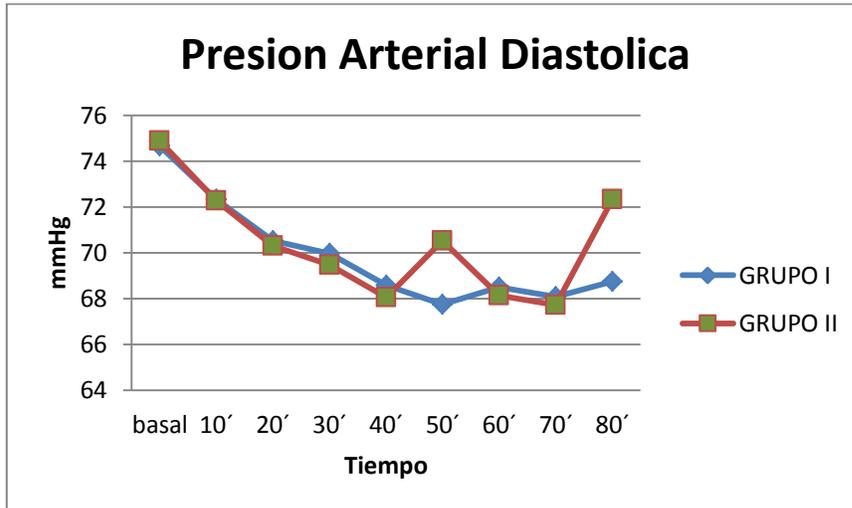
2. Presión arterial sistólica. Se observa aumento de presión en el minuto 10 con relación a las basales, la pruebas de $t_{cal} = - 3.367$ con 150 grados de libertad con una $p < 0.005$, posteriormente se observa estabilidad similar en ambos grupos. (Ver grafica 2).

Grafica 2. Presión Arterial Sistólica.



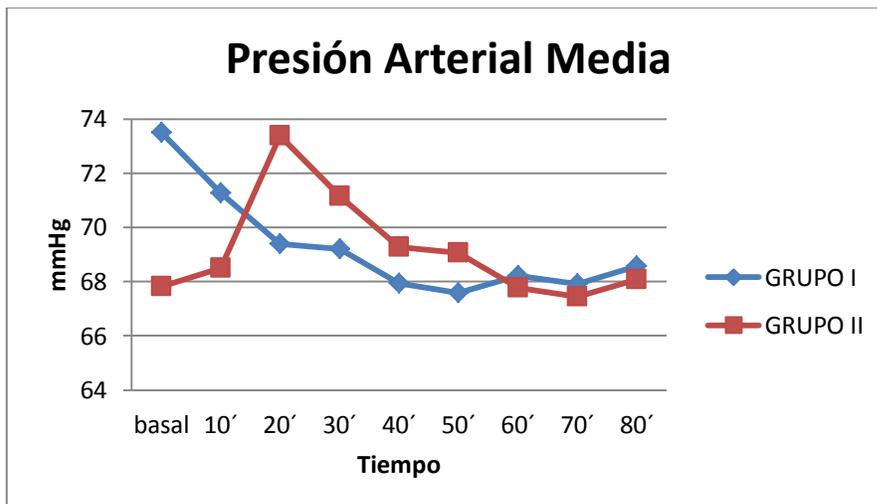
3. Presión arterial diastólica. En el grupo II se observa aumento de presión con cambios menores del 10% en sus cifras con relación a las basales en el minuto 50 y al minuto 80, se mantiene una estabilidad en ambos grupos. La prueba de hipótesis entre grupos a los 50 min, con $t_{cal} = - 2.857$ con 150 grados de libertad con una $p < 0.005$; a los 80 min, con la $t_{cal} = - 3.367$ con 150 grados de libertad con una $p < 0.005$. (Observar grafica 3).

Grafica 3. Presión Arterial Diastólica.



4. Presión arterial media (Fig. 4) Se observan cambios menores del 10%, presentando aumento de esta variable en el grupo II en el minuto 20 posteriormente mantiene una regularidad de presión en ambos grupos. La prueba de t entre grupos, a los 10 min $t_{cal} = - 5.826$ con 150 grados de libertad con una $p < 0.005$; a los 20 min $t_{cal} = - 3.795$ con 150 grados de libertad con una $p < 0.005$. (Ver grafica 4.)

Grafica 4. Presión Arterial Media.



DISCUSIÓN

Este estudio demostró que la administración intravenosa perioperatoria de lidocaína en infusión continua mejora el control hemodinámico (frecuencia cardíaca, presiones arterial sistólica, media, y diastólica), en pacientes sometidos a cirugía abdominal laparoscópica. Nuestros resultados indican además que las concentraciones de lidocaína redujo las necesidades de opiáceos y sevoflorano necesaria para mantener la estabilidad hemodinámica intraoperatoria y la profundidad de la anestesia. Nuestros resultados se complementan con los resultados reportados por otros incluyendo Acevedo et al (9), Joris J Groudine et al (10) y Koppert et al (11) . En este estudio, la lidocaína intravenosa mantuvo la estabilidad en la frecuencia cardíaca y presión arterial. El consumo de opioides en el intraoperatorio, las puntuaciones de dolor durante la actividad disminuyeron. Curiosamente, el efecto analgésico persistió después de la suspensión de la infusión lidocaína.

En este estudio se encontró diferencia estadísticamente significativa en el control hemodinámico entre un grupo de pacientes que fueron manejados bajo anestesia general con sevoflurano-fentanil-lidocaína en infusión comparados con otro grupo de características similares que fueron manejados con sevoflurano-fentanil sin lidocaína.

La posología de la lidocaína en infusión descrita en la literatura (mayores dosis y tiempo de infusión), nos dio la pauta para utilizar la lidocaína de la misma forma pues la duración de la cirugía nos permite su titulación de dosis hasta un mantenimiento de 1-2 /kg/hr, ayudando en el tiempo de despertar a la emersión y la recuperación anestésica (5,7), y reduciendo el riesgo de toxicidad (8,9).

Por último, es importante mencionar que no se presentaron reacciones adversas por la administración de lidocaína en infusión como adyuvante en anestesia general con fentanilo y sevoflurano, situación que concuerda con la seguridad del fármaco a las dosis utilizadas durante la infusión (hasta 3mg/kg/hr) con lo reportados por Lauwick S, Kim do J. et al.

CONCLUSIONES

La administración de lidocaína en infusión continua de 1-2 mg/kg hemos demostrado que la administración perioperatoria de dosis de lidocaína intravenosa reduce requerimientos anestésicos intraoperatorios (fentanilo y sevoflorano) y tiene un efecto beneficioso clínicamente relevante para mantener una mejor estabilidad en la frecuencia cardiaca y presión arterial intraoperatoria y la recuperación postoperatoria después de la colecistectomía.

Los resultados encontrados y reportados en la literatura sugieren que el uso de lidocaína puede tener beneficios en cirugías prolongadas y dolorosas, utilizada en dosis mayores y con mayor duración de la infusión, evidenciando cambios significativos en las características de la recuperación anestésica.

Las dosis en bolo (1mg/kg) e infusiones de hasta 3 mg /kg/h, no provocaron reacciones adversas en los pacientes, sugiriendo un buen perfil de seguridad del fármaco.

ANEXOS

COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título del protocolo:

“Efecto de la lidocaína intravenosa sobre el control hemodinámico en pacientes sometidos a cirugía laparoscópica en el Hospital Juárez De México”

Investigador principal: Dra. Salomé Alejandra Oriol López

Teléfono 55 21 53 24 16 Dirección: Av. IPN #5160, Col Magdalena de las Salinas, C.P. 07760

Gustavo A. Madero

Sede y servicio donde se realizará el estudio: Hospital Juárez de México, Anestesiología

Nombre del paciente:

A usted se le está invitando a participar en este estudio de investigación médica. Antes de decidir si participa o no, debe conocer y comprender cada uno de los siguientes apartados. Este proceso se conoce como consentimiento informado. Siéntase con absoluta libertad para preguntar sobre cualquier aspecto que le ayude a aclarar sus dudas al respecto. El estudio

Una vez que haya comprendido el estudio y si usted desea participar, entonces se le pedirá que firme esta forma de consentimiento, de la cual se le entregará una copia firmada y fechada.

1. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.

La administración de lidocaína en infusión transoperatoria es una técnica descrita desde hace algunas décadas y continúa siendo utilizada en la actualidad por los efectos beneficiosos dolor postoperatorio, acorta el tiempo de estancia intrahospitalaria y reduce el consumo de anestésicos inhalados entre un 30 a 45%, además de brindar efectos ya conocidos como la atenuación de la respuesta cardiovascular al quitar el tubo orotraqueal.

2. OBJETIVO DEL ESTUDIO

Determinar si las características de frecuencia cardíaca y tensión arterial se modifican cuando se les administra lidocaína simple en infusión continua en comparación con las pacientes que no reciben infusión de lidocaína para someterse a cirugía laparoscópica.

3. BENEFICIOS DEL ESTUDIO

En estudios realizados anteriormente por otros investigadores se ha observado que

La infusión de lidocaína en cirugía laparoscópica disminuyen el uso de opioides, controla la presión arterial, los latidos del corazón y el dolor postoperatorio disminuye

4. PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO

En caso de aceptar participar en el estudio se le realizarán algunas preguntas sobre usted, sus hábitos y sus antecedentes médicos se iniciara su anestesia general, se administra lidocaína en infusión continua durante la operación, de acuerdo al grupo en el que sea asignado, de acuerdo al azar, con o sin, midiendo los latidos del corazón, la presión arterial y el dolor en el área de recuperación

5. RIESGOS ASOCIADOS CON EL ESTUDIO

El riesgo que implica el estudio es de mayor a mínimo, las molestias o riesgos que pueden observarse son alergia al fármaco administrado, somnolencia y aquellos eventos adversos ya conocidos para el fármaco.

En caso de que usted desarrolle algún efecto adverso secundario o requiera otro tipo de atención, ésta se le brindará inmediatamente en el quirófano en los términos que siempre se le ha ofrecido.

6. ACLARACIONES

Su decisión de participar en el estudio es completamente voluntaria.

No habrá ninguna consecuencia desfavorable para usted, en caso de no aceptar la invitación. Si decide participar en el estudio puede retirarse en el momento que lo desee, -aun cuando el investigador responsable no se lo solicite-, pudiendo informar o no, las razones de su decisión, la cual será respetada en su integridad.

No tendrá que hacer gasto alguno durante el estudio.

No recibirá pago por su participación.

En el transcurso del estudio usted podrá solicitar información actualizada sobre el mismo, al investigador responsable.

La información obtenida en este estudio, utilizada para la identificación de cada paciente, será mantenida con estricta confidencialidad por el grupo de investigadores.

Usted también tiene acceso a los Comités de Investigación y Ética en Investigación del Hospital Juárez de México a través del Dr. José Moreno Rodríguez, Director de Investigación o la Dra. Sonia Chávez Ocaña presidente del Comité de Ética en Investigación. En el edificio de Investigación del Hospital Juárez de México.

Si considera que no hay dudas ni preguntas acerca de su participación, puede, si así lo desea, firmar la Carta de Consentimiento Informado que forma parte de este documento.

Yo, _____ he leído y comprendido la información anterior y mis preguntas han sido respondidas de manera satisfactoria. He sido informado y entiendo que los datos obtenidos en el estudio pueden ser publicados o difundidos con fines científicos. Convengo en participar en este estudio de investigación. Recibiré una copia firmada y fechada de esta forma de consentimiento.

****Firma del participante o del padre o tutor Fecha**

****Testigo 1 Fecha (parentesco)**

****Testigo 2 Fecha (parentesco)**

****Esta parte debe ser completada por el Investigador (o su representante):**

He explicado al Sr(a). _____ la naturaleza y los propósitos de la investigación; le he explicado acerca de los riesgos y beneficios que implica su participación. He contestado a las preguntas en la medida de lo posible y he preguntado si tiene alguna duda. Acepto que he leído y conozco la normatividad correspondiente para realizar investigación con seres humanos y me apego a ella.

Una vez concluida la sesión de preguntas y respuestas, se procedió a firmar el presente documento.

Firma del investigador Fecha

7. CARTA DE REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO

Título del protocolo: “Efecto de la lidocaína intravenosa sobre el control hemodinámico en pacientes sometidos a cirugía laparoscópica en el Hospital Juárez De México”

Investigador principal: Dra. Salomé Alejandra Oriol López

Sede donde se realizará el estudio: Hospital Juárez de México, Anestesiología

Nombre del participante: _____

Por este conducto deseo informar mi decisión de retirarme de este protocolo de investigación por las siguientes razones: (Este apartado es opcional y puede dejarse en blanco si así lo desea el paciente)

_____.

Si el paciente así lo desea, podrá solicitar que le sea entregada toda la información que se haya recabado sobre él, con motivo de su participación en el presente estudio.

Firma del participante o del padre o tutor Fecha

Testigo Fecha

Testigo Fecha
c.c.p El paciente.

HOJA DE REGISTRO DE DATOS

FECHA: _____ No. Aleatorio: _____

PACIENTE: _____ EXPEDIENTE: _____

EDAD: _____ años PESO: _____ Kg TALLA: _____ m.

SEXO: _____ IMC _____

SV INICIALES FC: _____x' FR: _____x' SatO2: _____ %

TA: _____ mmHg

Inducción:
 Dosis de fentanilo:
 Dosis de lidocaína:

Cantidad de lidocaína administrada en la infusión: _____ mg

Cantidad de fentanilo administrada en la infusión: _____ mcg

REGISTRO DE SIGNOS VITALES

	FC	TA	TAM
HORA (MIN)			
:10			
:20			
:30			
:40			
:50			
:60			
70			
80			
90			
100			
110			
120			

Observaciones: _____

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

15 DE OCTUBRE 2015- 25 DE JULIO 2016

15- Octubre 2015 al 31 de mayo 2016 se evaluara el control hemodinámico en pacientes sometidos a cirugía general laparoscópica de la lidocaína según metodología propuesta y se recabaran resultados.

Del -1 de junio, al mes de julio de 2016 se realizara el análisis de resultados y presentación final.

	OCT.	NOV.	DIC.	ENE.	FEB.	MAR.	ABRIL	MAYO	JUN.	JUL
RECOLECCION DE DATOS	X	X	X	X	X	X	X			
SELECCIÓN DE LA INFORMACION							X	X		
ORGANIZACIÓN DE LA INFORMACION								X	X	
ANALISIS DE RESULTADOS									X	X
PRESENTACION DE TESIS										X

BIBLIOGRAFÍA

1. Goodman LS, Gildman A. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 9ª edición. México: McGraw Hill-Interamericana, 1987:353-372.
2. Heavner JE. Local anesthetics. *Current Opinion Anaesthesiology*. 2007;20:336–342.
3. Miller RD. Miller anestesia. 6ª edición. España: Elsevier, 2005: vol.1:503-573
4. Aldrete JA, Guevara-López U. Texto de anestesiología teórico práctica. 2ª Edición. México: Manual Moderno. 2004:311-331
5. Thomas JM, Schug S. Recent Advances in the pharmacokinetic of local anaesthetics. *Clinical Pharmacokinetics*. 1999;36:67-83
6. Winter ME. Farmacología básica y clínica. 2a edición. Madrid: Editorial Díaz de Santos, 1999:195-207
7. Yukioka H, Hayashi M, Fujimori M. Lidocaine intoxication during general anesthesia. *Anesthesia & Analgesia*. 1990;71:200-12
8. Laurence ME, Copeland SE. Acute toxicity of local anesthetics: underlying pharmacokinetic and pharmacodynamic concepts. *Regional Anesthesia and Pain Medicine*. 2005; 30:553-66
9. Rosenberg PH, Veering BT, Urmev WS. Maximum recommended doses of local anesthetics: a multifactorial concept. *Regional Anesthesia and Pain Medicine*. 2004; 29:564–75
10. Finholt DA, Stirt JA, DiFazio, Moscicki JC. Lidocaine Pharmacokinetics in Children during General Anesthesia. *Anesthesia & Analgesia*. 1986;65:279-82
11. Donelli AJ, Baughman VL. *Anesthesiology & Critical Care Drug Handbook*. 8a Edición. EU: Lexi Comp. 2008:761-7
12. Acevedo RPE, Revilla PF, Cendón OMM. Influencia de lidocaína y clonidina sobre los requerimientos de sevoflurano, desflurano y fentanil durante anestesia general balanceada. *Anales Medicos. Asociación Médica del Hospital ABC* 2003; vol. 48 (1):38-41
13. Gaughen CM, Durieux M. The effect of too much Intravenous lidocaine on bispectral index. *Anesthesia Analgesia*. 2006;103:1464-5
14. Kopper W, Weigand M, Neumann F, Sittl R, Scheuttler J, Shmelz M, y col. Perioperative intravenous lidocaine has preventive effects on postoperative pain and morphine consumption after major abdominal surgery. *Anesthesia and Analgesia* 2004;98:1050-1055