

Farmacocinética de la Lidocaína IV en Pacientes Neuroquirúrgicos

José J. Jaramillo-Magaña[§], Luis Igartua-García*, Ma. de los Angeles Fernández **, Eréndira González-Orozco***.

RESUMEN

La lidocaína es un anestésico local ampliamente utilizado en la práctica clínica que también ha sido usado como complemento de la anestesia general. Se estudiaron 13 pacientes adultos programados para procedimientos neuroquirúrgicos, en los cuales se determinó la farmacocinética de la administración de un bolo IV de lidocaína (1.5 mg/kg), como un paso inicial para determinar la dosis IV adecuada para infusión de lidocaína durante procedimientos neuroquirúrgicos, como complemento de la anestesia general. Durante un periodo de 5 horas, se obtuvieron muestras de sangre arterial que fueron ensayadas para determinación de lidocaína plasmática mediante el método de inmunoanálisis enzimático. El aclaramiento plasmático de la lidocaína con respecto al tiempo se ajustó a una ecuación biexponencial mediante el método de regresión no lineal de los mínimos cuadrados. Se compararon a la vez preparaciones comerciales de lidocaína, sin encontrar diferencias significativas.

Palabras clave: Anestésicos, locales: lidocaína, farmacocinética, Anestesia general, neurocirugía.

SUMMARY

PHARMACOKINETICS OF LIDOCAINE IN NEUROSURGICAL PATIENTS

Lidocaine is a local anesthetic very used in clinical practice and has been used as a supplement of general anesthesia. As an initial step toward elucidating the optimal dosage of intravenous lidocaine for neurosurgical patients we studied its pharmacokinetics during neurosurgical procedures. The study comprised 13 adult patients, each receiving a single IV bolus of lidocaine (1.5 mg/kg) administered into the central venous catheter, during anesthesia induction. Arterial blood samples were obtained during the first five hours after its administration and plasma concentrations of lidocaine were determined by immunoenzymatic analysis. The decay of lidocaine concentrations in plasma over time was fit to a biexponential equation by nonlinear least-squares regression. A comparison between two different commercial lidocaine preparations was made and no significant differences were found.

Key Words: Anesthetics, local: lidocaine, pharmacokinetics; Anesthesia, General, neurosurgery.

Departamento de Neuroanestesiología. Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, Av. Insurgentes Sur 3877, Col. La Fama, Tlalpan, México D.F. 14269, México. [§]Jefe del Departamento de Neuroanestesiología, * Subdirección General Médica, Profesor Titular del Curso de Anestesiología, ** Q.F.B. Jefe del Departamento de Radioinmunoanálisis. Unidad de Investigaciones del Sistema Nervioso, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, *** Médico adscrito al Departamento de Anestesiología. Instituto Nacional de Ortopedia. Correspondencia: José J. Jaramillo-Magaña.

Desde su introducción a la clínica en 1948, la lidocaína se ha utilizado ampliamente como anestésico local y durante algún tiempo gozó de aceptación en el tratamiento del dolor y como complemento de la anestesia general¹⁻⁴.

La administración IV de lidocaína en pacientes neuroquirúrgicos ha demostrado ser de utilidad ya que disminuye la presión intracraneal⁵, evita la tos durante la

intubación endotraqueal⁶⁻⁸ y la presencia de arritmias cardíacas⁹.

Aunque la farmacocinética de la lidocaína se ha estudiado extensamente, tanto por vía intravenosa como por vía espinal, no se han elaborado estudios para conocer su farmacocinética en pacientes neuroquirúrgicos, en quienes la depresión de volumen, la hiperventilación y la administración de diuréticos pueden alterar sus características farmacocinéticas.

El propósito del presente estudio fue el de determinar las características farmacocinéticas de la lidocaína IV, en bolo durante la inducción anestésica en pacientes neuroquirúrgicos y establecer una base racional, sobre la cual pueda ser utilizada como complemento de la anestesia general en este tipo de pacientes.

MATERIAL Y METODOS

Se estudiaron 25 pacientes de ambos sexos programados para procedimientos neuroquirúrgicos electivos. Ninguno de los pacientes demostró evidencia clínica, laboratorial o de gabinete de alteraciones hepáticas o de insuficiencia cardíaca congestiva. Se excluyeron a todos los pacientes que estuvieran recibiendo medicamentos que alteraran la biodisponibilidad de la lidocaína. El estudio fue aprobado por el Comité de Investigación del Instituto. Se les explicó a los pacientes la naturaleza del estudio así como los riesgos conocidos. Todos los pacientes participantes firmaron su consentimiento.

Todos los pacientes fueron premedicados con diazepam 100 µg/kg la noche previa a la cirugía y 90 minutos antes de pasar a quirófano. La anestesia se indujo en todos los pacientes con fentanyl 100 µg, tiopental 3 - 6 mg/kg según respuesta electroencefalográfica, pancuronio 0.4 mg/kg y succinilcolina 1 mg/kg. Después de la intubación endotraqueal se conectaron a un ventilador mecánico y se ajustó la frecuencia (f) y volumen corriente (V_c) para mantener una PaCO₂ entre 25 - 30 mm Hg. El mantenimiento de la anestesia fue a base de isoflurano Fi 1.0 - 1.5% y fentanyl 0.5 - 2.5 µg/kg/h. Se administró un bolo de lidocaína 1.5 mg/kg en un periodo de 30 segundos inmediatamente antes de la administración del relajante muscular no despolarizante. Las concentraciones plasmáticas de lidocaína se determinaron al 1, 5, 15, 30, 60, 90, 120, 180, 240 y 300 minutos después de la administración del bolo inicial. Se tomó como tiempo cero al finalizar los 30 segundos de su administración. Todos los cálculos se ajustaron a la duración de la administración de la lidocaína. Se tomaron 5 ml de sangre arterial en tubos de vidrio no heparinizados, sin tapón de hule y se almacenaron a 4 °C. El plasma fue separado por centrifugación a 3000 rpm y se almacenó a -25 °C, hasta su

análisis (menos de 24 hrs). Las concentraciones séricas de lidocaína en plasma fueron cuantificadas por el método de Inmunoanálisis enzimático (Emit), utilizando un procesador de datos Syva 6500. El coeficiente de variación para el análisis de las concentraciones fue de 6.65% para un rango entre 0.2 -30 g/ml.

Se utilizó el análisis de regresión no lineal¹⁰ de los cuadrados mínimos para ajustar las ecuaciones bi y tri exponenciales para los datos de cada paciente. Las curvas se analizaron para determinar los parámetros farmacocinéticos iniciales. La regresión no lineal de los cuadrados mínimos se realizó de acuerdo al algoritmo de Gauss-Newton. Los cálculos se implementaron mediante el programa Sigma Plot (Jandel Scientific Sigma Plot 4.01 ©1991). Las ecuaciones triexponenciales no mejoraron la calidad del ajuste de las curvas para ninguno de los pacientes, de acuerdo con los criterios de la prueba F utilizados por Boxenbaum y cols¹¹ De acuerdo con este autor, se utilizó un modelo bi compartimental con eliminación del compartimiento central para describir el declinamiento de las concentraciones plasmáticas de lidocaína como una función del tiempo después de una dosis única.

Los parámetros farmacocinéticos calculados incluyeron k₁₂ (tasa de transferencia del compartimiento central al compartimiento periférico), k₂₁ (tasa de transferencia del compartimiento periférico al compartimiento central) y la k₁₀ (velocidad de eliminación del compartimiento central). Las macroconstantes y los coeficientes se determinaron con la ecuación:

$$C = A \exp(-\alpha.t) + B \exp(-\beta.t)$$

la cual describe las concentraciones plasmáticas para cada paciente después de una dosis única (estos parámetros pueden evaluarse para pacientes que reciben una sola dosis o para aquellos que también reciben una infusión). Los parámetros de la ecuación fueron usados para calcular el volumen del compartimiento central (V_c [(A+B)/dosis]), distribución del aclaramiento Cl_d (k₁₂ x V_c), volumen de distribución en estado estable V_d (Cl / λ) y la vida media de eliminación (t_{1/2} = 0.693/ λ).

Se formaron dos grupos de pacientes de acuerdo a la marca comercial de lidocaína utilizada (Grupo I = Astra ® y Grupo II = Pisa ®). Las concentraciones de lidocaína en ambos grupos se compararon mediante la prueba t de student y análisis de varianza (ANOVA), mediante el programa de estadística STATA (STATA™ Versión 2.05, Computing Resource Center, Los Angeles CA, USA, 1990). Se consideró una P < 0.05 como valor estadísticamente significativo. Los resultados se expresan como el promedio ± la desviación estándar de la media en µg/ml de lidocaína.

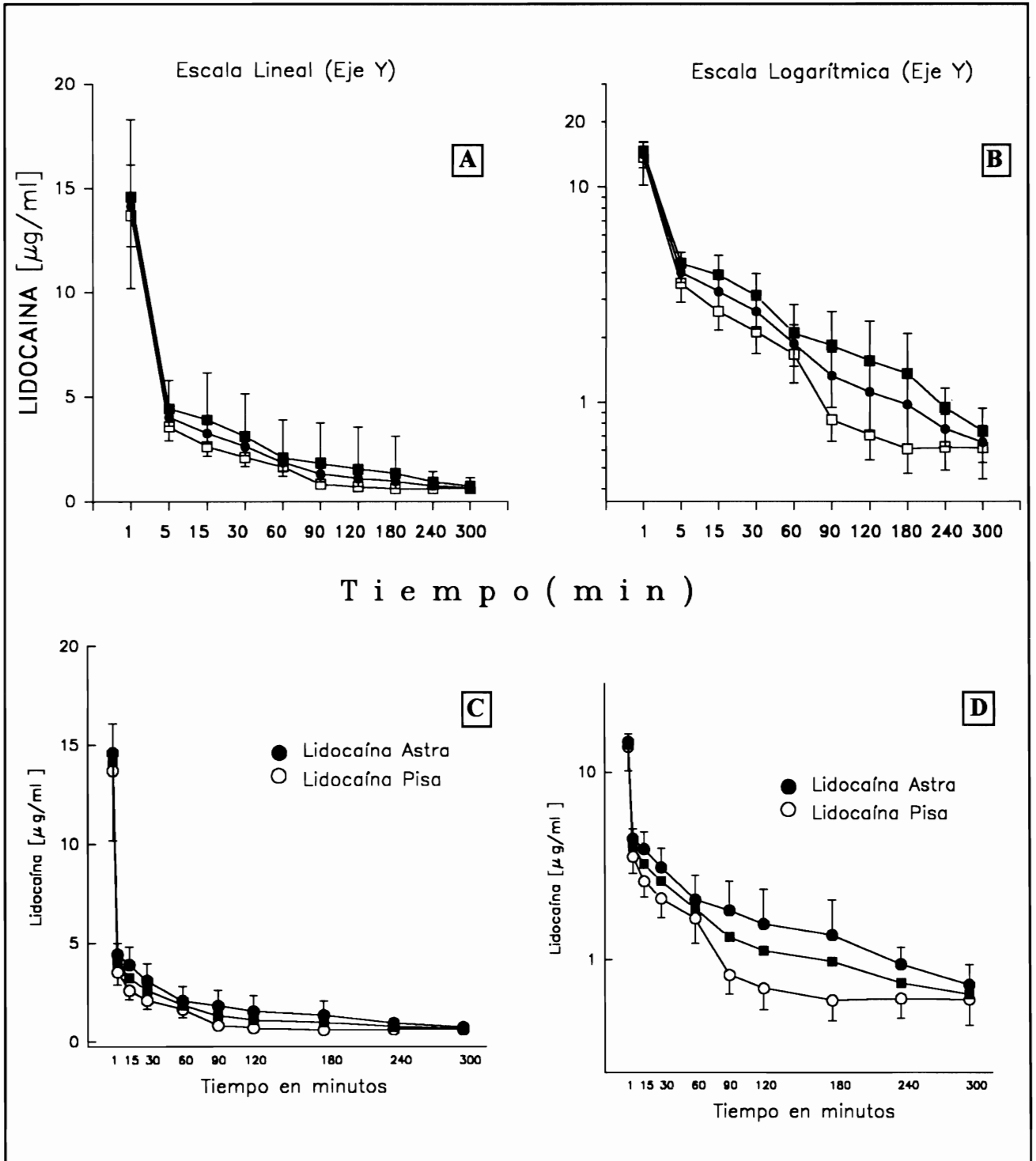


Figura 1. Diferentes gráficas de las concentraciones plasmáticas de lidocaína después de un bolo de 1.5 mg/kg en pacientes neuroquirúrgicos. En A y B se observan las gráficas con los datos crudos (lineal y logarítmica), en C y D se grafican los datos del mejor ajuste. A y B: cuadros llenos: lidocaína de Astra; cuadros vacíos: lidocaína de Pisa; círculos llenos: los datos graficados en total (Astra y Pisa). C y D: Gráfica lineal y semilogarítmica respectivamente de las concentraciones de lidocaína plasmática después de un bolo de 1.5 mg/kg, obtenida mediante una ecuación biexponencial. El ajuste con una ecuación triexponencial no fue diferente. No se encontraron diferencias estadísticas entre ambas preparaciones comerciales ($p > 0.005$). Los resultados se expresan como el promedio \pm la desviación estándar.

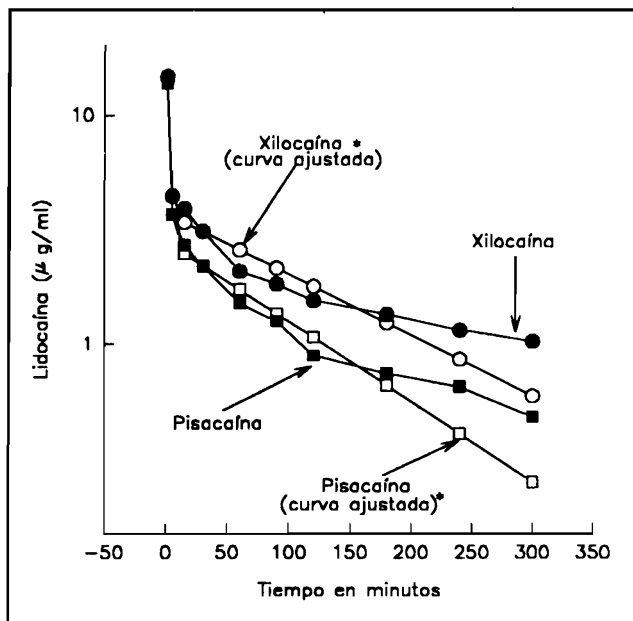


Figura 2. Gráfica semilogarítmica de la concentración de xilocaína y pisacaína después de un bolo de 1.5 mg/kg en 30 segundos. Se grafican los datos crudos versus los del mejor ajuste a un modelo bicompartamental. Los cuadros y círculos vacíos representan estos ajustes. Al comparar la curva de los datos crudos con la curva del mejor ajuste, si se encontraron diferencias significativas para ambas preparaciones comerciales de lidocainas ($p < 0.05$).

Cuadro I

CARACTERISTICAS GENERALES DE LOS PACIENTES*

	Global	Grupo Astra	Grupo Pisa
Edad (años)	47.5 ± 6.3	40.3 ± 3.8	49.0 ± 4.2
Peso (kg)	59.3 ± 6.8	63.0 ± 3.7	63.1 ± 4.7
Talla (m)	1.55 ± 0.47	1.55 ± 0.33	1.56 ± 0.25

* Promedios ± DE

RESULTADOS

El cuadro No. I resume las características generales de los pacientes en el estudio. De los 25 pacientes estudiados, se excluyeron a 12 pacientes. 6 pacientes fueron excluidos por presentar pérdida sanguínea superior al 30% de su

Cuadro II

Parámetros Farmacocinéticos de Lidocaína Después de Inyección Intravenosa en Bolo

	Global	Astra	Pisa
Num	13	6	7
D (mg/kg)	1.5	1.5	1.5
t (segundos)	30	30	30
TM (horas)	5	5	5
Ht (%)	0.36	0.38	0.37
VDCT (L/kg)	8.69	8.4	6.9
VDEP (L/kg)	68.25	70	84
A (ug/ml)	8.05	8.8	8.3
B (ug/ml)	2.1	3.62	1.85
α	2.40	2.53	2.74
β	1.1	0.69	0.89
t½ alfa (hr-1)	0.028	0.04	0.02
t½ beta (hr-1)	0.33	0.38	0.77
Vd (L/kg)	0.67	0.22	0.70
Cl (L/kg)	0.14	.35	1.0
k12 (hr-1)	10.22	10.3	17.69
k21 (hr-1)	4.38	4.6	3.3
k10 (hr-1)	11.51	4.96	7.3

Cuadro III

Concentracion de Lidocaína µg/ml										
$\bar{X} \pm DEM$										
	1'	5'	15'	30'	60'	90'	120'	180'	240'	300'
Global	14.2 ± 7.03	4.2 ± 1.85	3.1 ± 1.68	2.7 ± 1.68	1.77 ± 1.16	1.41 ± 0.62	1.32 ± 0.34	1.16 ± 0.38	1.05 ± 0.22	0.59 ± 0.08
Astra	14.7 ± 3.71	4.88 ± 1.92	3.66 ± 1.2	3.52 ± 2.13	2.65 ± 1.04	1.28 ± 0.50	1.79 ± 0.91	1.98 ± 0.62	1.58 ± 0.82	0.66 ± 0.04
Pisa	13.78 ± 9.32	3.67 ± 1.73	2.78 ± 1.22	2.24 ± 1.15	1.58 ± 0.86	1.51 ± 0.74	0.92 ± 0.40	0.77 ± 0.41	0.67 ± 0.37	0.53 ± 0.08

volumen corporal, 4 se excluyeron por que fue necesario administrar durante el procedimiento neuroquirúrgico una o más dosis de lidocaína. Los otros tres pacientes fueron excluidos, ya que recibieron diferentes dosis de lidocaína, de la solución de lavado de la línea arterial (que contenía lidocaína). Finalmente, se estudiaron a 13 pacientes (grupo de lidocaína), que se separaron en dos grupos de acuerdo a la marca comercial de lidocaína utilizada: Grupo I Lidocaína Astra® (n=6) y Grupo II Lidocaína Pisa® (n=7). No hubo diferencias estadísticas entre los pacientes que recibieron lidocaína Astra® o lidocaína Pisa®, en cuanto a peso, sexo, talla o tipo de cirugía. No se consideró durante el estudio las variaciones en gasto cardiaco o cualquier otro tipo de parámetros hemodinámicos. El Cuadro III, resume los promedios ± la desviación estándar de las concentraciones de lidocaína para cada grupo. El pico máximo de la concentración total de lidocaína plasmática al minuto de la administración de 1.5 mg/kg fue de 14.2 ± 7.03, 14.7 ± 3.71 y 13.7 ± 9.32 g/ml para los grupos total, Astra® y Pisa® respectivamente, sin embargo, las concentraciones declinaron rápidamente dentro de los primeros 5 minutos a 4.2 ± 1.8, 4.8 ± 1.9 y 3.67 ± 4.3 g/ml respectivamente.

Los datos presentados en las figuras 1 y 2 se evaluaron mediante un modelo tricompartmental, sin embargo el ajuste de las curvas no proporcionó mejores resultados y debido a que los parámetros farmacocinéticos fueron independientes de este modelo tricompartmental, se calcularon los promedios de los parámetros farmacocinéticos para un modelo bicompartamental. No se encontraron diferencias estadísticas entre los tres grupos en ninguno de los diferentes tiempos ensayados. Los valores de los parámetros farmacocinéticos de la lidocaína para todos los grupos se presentan en el Cuadro II, figuras 1 y 2.

DISCUSION

El propósito de este estudio fue evaluar las características farmacocinéticas de la lidocaína bajo circunstancias clínicas en las cuales la administración de diuréticos, la hiperventilación y la restricción de líquidos pueden alterar-

las. Después de la administración de un bolo de 50 mg de lidocaína (0.6 mg/kg) en sujetos sanos, los niveles plasmáticos de lidocaína se encontraron en 1.5 mg/ml, con un aclaramiento rápido durante los primeros 20 minutos¹². Si esta dosis se incrementa 2.5 veces (1.5 mg/kg), los niveles plasmáticos de lidocaína se encuentran en 3.75 mg/ml¹³. Nosotros encontramos con esta última dosis, niveles más altos de lidocaína, independientemente de la preparación comercial utilizada (Cuadro II).

Esta diferencia con respecto a lo reportado en la literatura, no solo se debe a la diferencia entre sangre venosa y sangre arterial, ya que la propia hiperventilación puede modificar la disposición de la lidocaína por los tejidos¹⁴. A pesar de encontrar concentraciones de lidocaína (14 mg/ml) por arriba del nivel plasmático reportado como tóxico (9 mg/ml)¹³, ninguno de los pacientes tuvo manifestaciones de toxicidad en el sistema nervioso central (signos de irritación cortical, crisis convulsivas, en el EEG), ni en el sistema cardiovascular (colapso cardiovascular). Aún cuando la absorción, distribución y eliminación de los anestésicos locales influyen en forma importante en su toxicidad, la toxicidad intravenosa se relaciona principalmente con su potencia anestésica intrínseca¹⁵. En contraste, la duración de una reacción tóxica depende de la cinética de su distribución y eliminación del agente causal¹⁴.

En nuestro estudio, los niveles plasmáticos de la lidocaína fueron 3 veces más bajos después de los primeros cinco minutos de su administración y declinaron progresivamente hasta un promedio de 0.5 mg/ml a los 300 minutos de su administración (Cuadro II, figuras 1 y 2). Ya que en los pacientes con insuficiencia cardiaca o hepática, existe una acumulación progresiva de los niveles plasmáticos durante una infusión de lidocaína y la vida media también se incrementa importantemente, es probable que con las cifras alcanzadas en el presente estudio, el comportamiento hemodinámico pueda diferir completamente de nuestros resultados, por lo que es recomendable, que durante la administración de lidocaína en pacientes neuroquirúrgicos con insuficiencia cardiaca, se monitorizen adecuadamente los niveles plasmáticos de lidocaína o bien se reduzca la infusión a un promedio de 0.5 mg/kg^{12,13}. La hiperventilación,

puede ser la causa de la ausencia de efectos de toxicidad a los niveles plasmáticos encontrados, ya que la administración de diuréticos fue muy posterior a la administración del bolo inicial. Es probable sin embargo, que la administración de diuréticos evite la acumulación de metabolitos tóxicos de la lidocaína, ya que se ha demostrado que la principal vía de eliminación de estos metabolitos es por vía renal^{14,15}.

A pesar de los hallazgos en los niveles plasmáticos de la lidocaína al minuto de su administración, las constantes farmacocinéticas no difieren de lo reportado en la literatura. Por otro lado, al ajustar las curvas de los datos farmacocinéticos de las dos preparaciones comerciales estudiadas en el presente, trabajo, se encontró que la lidocaína de laboratorios

Pisa®, se ajustó más adecuadamente a un modelo tricompartmental, además de que las concentraciones de esta preparación comercial, siempre fueron menores que las de laboratorios Astra®. La diferencia observada, sin embargo no tuvo significancia estadística y probablemente se deba al tipo de conservador de cada una de las preparaciones comerciales contenga.

Mediante el análisis de los presentes resultados, la dosis propuesta para administración de lidocaína IV como complemento de anestesia general en pacientes neuroquirúrgicos es de 5 mg/kg/h, para obtener un rango terapéutico entre 2 - 5 µg/ml.

REFERENCIAS

1. Himes RS, DiFazio CA, Burney RG. Effects of lidocaine on the anesthetic requirements for nitrous oxide and halothane. *Anesthesiology* 1977; 47: 437-440.
2. Cassuto J, Wallin G, Högström, Faxén A, Rimbäck G. Inhibition of postoperative pain by continuous low-dose intravenous infusion of lidocaine. *Anesth Analg* 1985;64:971-974.
3. Kasten GW, Owens E. Evaluation of lidocaine as an adjunct to fentanyl anesthesia for coronary artery bypass graft surgery. *Anesth Analg* 1986;65:511-515.
4. White PF. Clinical uses of intravenous anesthetic and analgesic infusions. *Anesth Analg* 1989;68:161-171.
5. Bedford RF, Persing JA, Pobereskin L, Butler A. Lidocaine or thiopental for rapid control of intracranial hypertension. *Anesth Analg* 1980;59:435-437.
6. Yukioka H, Yoshimoto N, Nishimura K, Fujimori M. Intravenous lidocaine as a suppressant of coughing during tracheal intubation. *Anesth Analg* 1985;64:1189-1192.
7. Steinhaus JE, Gaskin L. A study of intravenous lidocaine as a suppressant of cough reflex. *Anesthesiology* 1963;24:285-290.
8. Gal TJ. Airway responses in normal subjects following topical anesthesia with ultrasonic aerosols of 4% lidocaine. *Anesth Analg* 1980;59:123-129.
9. Bidwal AV, Bidwal VA, Rogers CR, Stanley T. Blood-pressure and pulse-rate responses to endotracheal extubation with and without prior injection of lidocaine. *Anesthesiology* 1979;51:171-173.
10. Yamaoka K, Nakagawa T, Uno T. Application of Akaike's information criterion (AIC) in the evaluation of linear pharmacokinetic equations. *J Pharmacokin Biopharm* 1978;6:165-175.
11. Boxembaum HG, Riegelman S, Elashoff RM. Statistical estimation in pharmacokinetics. *J Pharmacokin Biopharm* 1974;2:123-148.
12. Thompson PD, Melmon KL, Richardson JA, Cohn K, Steinbrum W, Cudihee R. Lidocaine pharmacokinetics in advanced heart failure, liver disease and renal failure in humans. *Ann Int Med* 1973;78:499-508.
13. Stargel WW, Routledge PA. Lidocaine. Therapeutic use and serum concentration monitoring. En: Individualizing drug therapy Vol 3. A practical applications of drug monitoring. Taylor WJ, Finn AL (Eds). Gross, Townsendd, Frank K, Inc. New York, 1981, pp 47-67.
14. Covino BG. Farmacocinética de los anestésicos locales. En: Farmacocinética de los anestésicos. Prys-Roberts C, Hug CC Jr (Eds). 1986, El Manual Moderno. Capítulo 12:232-250.
15. Covino BG, Vassallo HD. Local anesthetics: Mechanisms of action and clinical use. Grune and Stratton, New York 1976.