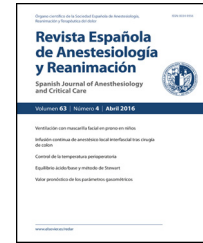




Revista Española de Anestesiología y Reanimación

www.elsevier.es/redar



REVISIÓN

Perfusión de lidocaína intravenosa

G. Soto^{a,*}, M. Naranjo González^b y F. Calero^a

^a Médico Anestesiólogo, Hospital Escuela Eva Perón, Granadero Baigorria, Argentina

^b Médica Anestesióloga, Clínica de Mérida, Mérida, México

Recibido el 2 de octubre de 2017; aceptado el 9 de enero de 2018

PALABRAS CLAVE

Lidocaína intravenosa;
Anestesia libre de opioides;
Hiperalgia inducida por opioides;
Disfunción cognitiva posoperatoria;
Recurrencia de cáncer

KEYWORDS

Intravenous lidocaine;
Opioid free anaesthesia;
Opioid-induced hyperalgesia;
Post-operative cognitive dysfunction;
Cancer recurrence

Resumen La perfusión perioperatoria de lidocaína intravenosa tiene propiedades analgésicas, antihiperalgésicas y antiinflamatorias, disminuyendo el consumo de opioides y agentes volátiles, brindando una rápida recuperación de la función intestinal y alta hospitalaria. Esta revisión narrativa tiene como objetivo exponer su farmacología e indicaciones para su aplicación en la clínica anestésica. Recientes revisiones sistemáticas y metaanálisis confirman su empleo en cirugía abdominal videolaparoscópica y abierta, como también en otros tipos de cirugía, destacándose su uso en protocolos de pronta recuperación. Potenciales beneficios en dolor crónico posoperatorio, disfunción cognitiva posoperatoria y recurrencia de cáncer están siendo investigados. La evidencia actual avala su administración en el contexto de analgesia multimodal debido a sus propiedades inmunomoduladoras sobre el estrés quirúrgico, considerándose un fármaco necesario en la clínica perioperatoria moderna.

© 2018 Sociedad Española de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Intravenous lidocaine infusion

Abstract Systemic lidocaine used in continuous infusion during the peri-operative period has analgesic, anti-hyperalgesic, as well as anti-inflammatory properties. This makes it capable of reducing the use of opioids and inhalational anaesthetics, and the early return of bowel function, and patient hospital stay. The aim of this narrative review was to highlight the pharmacology and indications for clinical application, along with new and interesting research areas. The clinical applications of peri-operative lidocaine infusion have been reviewed in several recent systematic reviews and meta-analyses in patients undergoing open and laparoscopic abdominal procedures, ambulatory procedures, and other types of surgery. Peri-operative lidocaine infusion may be a useful analgesic adjunct in enhanced recovery protocols. Potential benefits of

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: dr.germansoto@gmail.com (G. Soto).

<https://doi.org/10.1016/j.redar.2018.01.004>

0034-9356/© 2018 Sociedad Española de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

intravenous lidocaine in chronic post-surgical pain, post-operative cognitive dysfunction, and cancer recurrence are under investigation. Due to its immunomodulation properties over surgical stress, current evidence suggests that intravenous lidocaine could be used in the context of multimodal analgesia.

© 2018 Sociedad Española de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

El dolor posoperatorio (POP) es un estímulo nociceptivo que se produce por el daño tisular provocado por la cirugía, teniendo como resultado experiencias emocionales y cognitivas. El adecuado control del dolor reduce la morbilidad, mejora los resultados quirúrgicos y disminuye los costos hospitalarios. Sin embargo, se estima que más del 50% de los pacientes sometidos a procedimientos quirúrgicos experimentan dolor de moderado a severo¹. La persistencia del estímulo doloroso puede incluso potencialmente cambiar la plasticidad del sistema nervioso, llevando a su cronificación². Entre las causas posibles se mencionan la diversa sensibilidad individual y la inadecuada elección de fármacos.

Los opioides son frecuentemente utilizados en la terapéutica del dolor. No obstante, su empleo puede ocasionar efectos adversos como depresión respiratoria, náuseas y vómitos POP, íleo, retención urinaria, hiperalgesia y modificación del estado inmunológico³. Una alternativa a los opioides es la perfusión de lidocaína intravenosa (iv), cuyas propiedades analgésicas, antihiperalgésicas y antiinflamatorias modulan la respuesta inflamatoria producida por el estrés quirúrgico⁴. Algunos estudios demuestran que la lidocaína disminuye el dolor POP y el consumo de opioides y agentes volátiles, y produce una rápida recuperación de la función intestinal⁵. Mediante acciones antihiperalgésicas reduce la alodinia actuando sobre neuronas de la médula espinal⁶. Su acción antiinflamatoria ha sido demostrada *in vitro* e *in vivo* disminuyendo la liberación de citocinas y la activación de polimorfonucleares⁷. Esta revisión tiene como objetivo exponer su farmacología y las indicaciones para su aplicación en la clínica anestésica, como también sus acciones sobre nuevos campos de estudio, incluyendo el dolor crónico POP, la disfunción cognitiva posoperatoria (DCP) y la recurrencia de cáncer.

Mecanismos de acción

La lidocaína es un anestésico local tipo amida que actúa bloqueando los canales de sodio dependientes de voltaje (CSDV) en tejidos neuronales, interrumpiendo la transmisión nerviosa⁸. Los CSDV están compuestos por una subunidad α (Nav1.5, 260 kDa) y una o más subunidades β (Nav β 1.1, Nav β 1.1a, Nav β 3.1; 33-36 kDa). La subunidad α es un complejo heteromultimérico proteico integral que consta de 4 dominios homólogos (D1-D4), cada uno de los cuales

contiene 6 segmentos α -hélice transmembrana (S1-S6). Los extremos c- y N-terminal y los lazos de unión de los dominios entre sí son intracitoplasmáticos. Los segmentos S5-S6 y el lazo P de cada dominio forman el poro del canal que penetra en el interior de la membrana. En los mamíferos los CSDV tienen 9 diferentes isotipos de unidades α (Nav1.1 a 1.9), unas relacionadas con el dolor neuropático (Nav1.3, 1.7, 1.8 y 1.9) y otras con el dolor inflamatorio (Nav1.7, 1.8 y 1.9). La lidocaína atraviesa la membrana neuronal y es convertida en su forma no ionizada por el efecto del pH, uniéndose a la porción S6 del dominio 4 de la subunidad α , dentro del canal de sodio. La afinidad de lidocaína a los CSDV varía con el estado conformacional del canal, siendo alta cuando el canal está abierto y baja cuando el canal está cerrado. De esta manera, cuanto mayor es la descarga nerviosa, mayor cantidad de moléculas ionizadas de lidocaína ingresan al sitio de acción, incrementando la capacidad de bloqueo⁹. Al administrarse por vía iv aumentan los niveles de acetilcolina en el líquido cefalorraquídeo, provocando una inhibición descendente, una inhibición de receptores de glicina y aumentando la liberación de opioides endógenos, brindando analgesia. A la vez, en la médula espinal disminuyen los potenciales postsinápticos actuando sobre receptores N-metil-D-aspartato y neurocininas, modificando la respuesta del dolor¹⁰. El bloqueo N-metil-D-aspartato inhibe la proteína cinasa C, disminuyendo la hiperalgesia y la tolerancia de opioides posoperatoria. En modelos animales la lidocaína interviene en los primeros pasos de la respuesta inflamatoria sistémica, modulando la marginación, la adherencia y la diapédesis de polimorfonucleares hacia el sitio de la lesión, inhibiendo la producción de especies reactivas de oxígeno y la liberación de histamina. Estas acciones inmunomoduladoras son llevadas a cabo mediante el bloqueo de receptores acoplados a la proteína G, ya que los polimorfonucleares no poseen CSDV¹¹. Mediante los receptores acoplados a la proteína G interfiere en procesos inflamatorios como la sensibilización y la degradación lisosomal de los neutrófilos, la producción de especies reactivas de oxígeno y la secreción de citocinas tanto en macrófagos como en células gliales. Por otro lado, tiene la propiedad de interferir en el proceso de adherencia y migración leucocitaria a través del endotelio, al inhibir las moléculas de adherencia intercelular, alterando el citoesqueleto o atenuando la liberación de factores quimiotácticos. La lidocaína bloquea la liberación de interleucina (IL) 1, IL-1 β , factor de necrosis tumoral α e IL-8 en polimorfonucleares. También disminuye los niveles de IL-6 y de la enzima fosfolipasa A2, ambas implicadas en la desintegración de la barrera hematoencefálica,

inflamación y daño cerebral¹². Por otro lado, inhibe la producción de tromboxano B2 inhibiendo la agregación plaquetaria, lo cual reduce la posibilidad de trombosis venosa. Finalmente, se han descrito propiedades antioxidantes sobre la producción de especies reactivas de oxígeno, actuando sobre fosfolípidos de membrana y formación mitocondrial¹³.

Farmacocinética y toxicidad

La dosis utilizada usualmente es de 1 mg/kg⁻¹ como bolo inicial, seguida de una perfusión continua de 0,5-3 mg/kg⁻¹/h⁻¹, siendo la dosis más utilizada y mejor descrita la perfusión continua de 2 mg/kg⁻¹/h⁻¹¹⁴. Al administrarse por vía iv, se distribuye en órganos altamente vascularizados como riñón, cerebro y corazón, pasando luego a órganos menos vascularizados. El 40% de la dosis es extraída temporalmente por el pulmón, ya que el pH es menor que el del plasma. Esto reduce la posibilidad de intoxicación accidental en los primeros minutos de administración iv⁵. Cuando se administra lidocaína en bolo de 1 mg/kg⁻¹ seguido de perfusión continua de 2 mg/kg⁻¹/h⁻¹, se obtienen concentraciones plasmáticas de 2 ug/ml⁻¹ aproximadamente, considerándose dosis tóxicas concentraciones plasmáticas superiores a 5 ug/ml⁻¹. Estos valores obtenidos son suficientes para atenuar las respuestas simpáticas y disminuir el dolor y los requerimientos de agentes inhalatorios y opioides¹⁰. La perfusión continua en simulaciones farmacocinéticas sin utilizar bolo previo toma entre 4 y 8 h en llegar a equilibrio, teniendo una vida contexto sensible de 20-40 min una vez finalizada la perfusión. La lidocaína es metabolizada en el hígado por el sistema P-450. Sus metabolitos monoetil-glicina-xilidida y glicina-xilidida son menos potentes para bloquear el canal de sodio. Monoetil-glicina-xilidida tiene el mismo potencial antiarrítmico y convulsivo que la lidocaína; sin embargo, es rápidamente metabolizado a glicina-xilidida. Glicina-xilidida tiene menor actividad que lidocaína y su metabolito es metabolizado y excretado por los riñones¹⁴.

Los efectos adversos y la toxicidad son extremadamente raros en perfusiones controladas¹⁵. Los factores que influyen en las concentraciones plasmáticas de lidocaína libre son la dosis y la velocidad de perfusión, el estado ácido-base, la hipoalbuminemia y la función hepática y renal. Los efectos de toxicidad se manifiestan con concentraciones plasmáticas superiores a 5 ug/ml⁻¹, con signos y síntomas sobre el SNC y el sistema cardiovascular. En los pacientes despiertos se manifiesta con entumecimiento lingual, sabor metálico, mareo y tinnitus. Cuando las concentraciones plasmáticas son mayores de 10 ug/ml⁻¹ aparecen convulsiones y progresión a coma. Los síntomas cardiovasculares en pacientes despiertos son infrecuentes debido a la menor cardiotoxicidad en comparación con bupivacaína, e incluyen prolongación del intervalo PR y complejo QRS, bradicardia e hipotensión¹⁴. En presencia de intoxicación serán necesarias medidas sostenidas que incluyan control de la oxigenación, hidratación, vasopresores, inotrópicos, antiarrítmicos y anticonvulsivantes. En caso de falta de respuesta a las medidas de sostén, la perfusión de lípidos deberá ser considerada, administrando una dosis inicial de 1,5 ml/kg⁻¹ al 20%, repitiendo cada 3-5 min hasta un máximo de 8 ml/kg⁻¹¹⁶.

Aplicación clínica

Estudios aleatorizados, metaanálisis y revisiones sistemáticas avalan el uso de lidocaína iv y su aplicación clínica¹⁵. La perfusión de lidocaína iv (bolo 1,5 mg/kg⁻¹ seguido de 1,5-3 mg/kg⁻¹/h⁻¹) está indicada en cirugía abdominal videolaparoscópica (VDLP), como colectomía¹⁷, colecistectomía¹⁸, gastrectomía¹⁹, apendicectomía²⁰ y cirugía bariátrica²¹. En estos procedimientos quirúrgicos la terapéutica con lidocaína ha demostrado disminuir el dolor según la escala visual analógica dentro de las primeras 24 h de POP, los requerimientos de opioides y la incidencia de íleo POP. En cirugía bariátrica, los pacientes obesos y portadores de síndrome de apnea obstructiva del sueño representan la población más susceptible a desarrollar depresión respiratoria, por lo cual la terapéutica con lidocaína iv estaría indicada²². En la cirugía abdominal abierta²³ y la cirugía colorrectal^{24,25} manifiesta las mismas propiedades que en la cirugía VDLP, disminuyendo además la estadía hospitalaria. Se puede emplear lidocaína iv en protocolos de pronta recuperación posquirúrgica, específicamente el protocolo *Enhanced Recovery After Surgery* (ERAS), como también en aquellos pacientes donde el bloqueo neuroaxial se halle contraindicado¹⁴. El tratamiento con lidocaína puede continuarse durante las 24 h posteriores a la cirugía, reduciéndose la dosis a 1,33 mg/kg⁻¹ h⁻¹¹⁷. Simulaciones computacionales basadas en modelos de 3 compartimientos avalan su empleo durante perfusiones prolongadas¹⁴.

La perfusión de lidocaína iv (bolo de 1,5 mg/kg⁻¹; luego 2 mg/kg⁻¹/h⁻¹) está indicada en procedimientos urológicos como nefrectomía VDLP²⁶ y prostatectomía VDLP²⁷, como también en cirugía de tórax²⁸, donde se ha demostrado una disminución del dolor por escala visual analógica y un menor consumo de opioides.

En diferentes tipos de procedimientos ambulatorios de cirugía general, endocrina, de mama, ginecológica, urológica, plástica y otorrinolaringológica^{29,30} se comprobó que la lidocaína iv redujo el dolor y el requerimiento de opioides, no hallándose ninguna diferencia significativa en la incidencia de NVPO. Se especula que la adecuada analgesia y la disminución del requerimiento de opioides podrían mejorar el alta hospitalaria.

En mastectomía radical por cáncer de mama, el tratamiento con lidocaína iv disminuye el área de hiperalgnesia al ser comparado con placebo, pero no demostró un mejor control del dolor³¹.

No se halló evidencia de que disminuya el dolor en la histerectomía radical³², la cirugía plástica de mama³³ o el reemplazo de cadera³⁴. La falta de control de la analgesia en estos procedimientos podría ser vinculado a diferentes dosis y tiempos de perfusión, como también a diferentes variables analizadas.

Nuevos campos de investigación

Dolor crónico posoperatorio

El dolor agudo posquirúrgico puede transformarse en dolor crónico POP en un proceso poco conocido, multifactorial y de interés creciente en los últimos años³⁵. Los cuadros dolorosos crónicos derivados de determinados procedimientos

quirúrgicos como toracotomía, mastectomía o amputación de miembros se asocian a una elevada prevalencia. Recientes estudios han demostrado la relación existente entre la hiperalgesia inducida por opioides (HIO) y el desarrollo de dolor crónico POP, mediante complejos mecanismos centrales y/o periféricos que alteran la sensibilización de la señal dolorosa. La HIO ha sido demostrada en modelos animales y voluntarios humanos, siendo los opioides identificados como potenciales causantes de HIO remifentanilo, fentanilo y morfina, ampliamente utilizados en la clínica anestésica³⁶. El factor más importante asociado con este fenómeno estaría relacionado con la dosis de perfusión y, específicamente, con la concentración del opioide en el receptor opioide. En relación con lo expresado, Salengros et al. hallaron que el área de alodinia pericicatricial con filamentos de Von Frey a las 24, 48 y 72 h fue más amplia en el grupo de altas dosis de remifentanilo (0,14-0,26 ug/kg⁻¹/min⁻¹). Por último, el número de pacientes con dolor crónico valorado mediante el cuestionario DN4 para dolor neuropático fue estadísticamente mayor en el grupo de remifentanilo a altas dosis en los meses uno, 3, 6 y 9 posteriores a la cirugía³⁷. Al respecto, Grigoras et al.³¹ demostraron que la perfusión de lidocaína iv disminuye el área de hiperalgesia comparada con placebo, en pacientes sometidos a mastectomía por cáncer de mama. En otro estudio, Terkawi et al.³⁸ hallaron una disminución de la incidencia de dolor crónico POP posmastectomía con la perfusión iv de lidocaína (12%) comparado con placebo (30%), evidenciando un efecto preventivo sobre el desarrollo de hiperalgesia. Se especula que la implementación de estrategias farmacológicas que disminuyan la intensidad del dolor POP y los requerimientos de opioides podría evitar la progresión de HIO. Las técnicas analgésicas basadas en ahorro y libre de opioides (*opioid-sparing anesthesia*, *opioid-free anesthesia*) intentan evitar o minimizar el desarrollo de la HIO, a la vez que bloquean la entrada a estímulos nociceptivos. Backan et al.³⁹, utilizando la técnica de anestesia libre de opioides propofol-dexmedetomidina-lidocaína, obtuvieron un buen control del dolor POP y un menor consumo de analgésicos y antieméticos. Sin embargo, este grupo precisó un mayor tiempo de recuperación anestésica, siendo necesarios nuevos estudios prospectivos bien diseñados que avalen su empleo como técnica anestésica.

Disfunción cognitiva posoperatoria

Se define DCP como el deterioro moderado a severo de la capacidad intelectual, relacionado con una respuesta neuroinflamatoria inadecuadamente resuelta. Creciente evidencia derivada de modelos experimentales *in vitro*, cultivos celulares y modelos animales apuntan a una interacción entre la cirugía y la anestesia⁴⁰. La exposición a agentes inhalatorios puede activar enzimas líticas llamadas caspasas, incrementar y producir depósitos de proteína β -amiloide e inducir la hiperfosforilación de proteína tau, respuestas celulares relacionadas con la neuropatogénesis de la enfermedad de Alzheimer⁴¹. El consenso actual es desarrollar las estrategias que eviten o limiten el posible daño neuronal⁴². La perfusión de lidocaína iv disminuye el requerimiento de agentes volátiles como sevoflurano^{17,43} y desflurano²⁴, disminuyendo la exposición en tiempo y concentración. En colecistectomías VDLP se halló que

la administración de lidocaína iv (bolo 1 mg/kg⁻¹; luego 2 mg/kg⁻¹/h⁻¹) disminuyó un 19% el consumo de sevoflurano según fracción inspirada, necesario para mantener una adecuada estabilidad hemodinámica⁴³. En cirugía de *bypass* coronario Wang et al. demostraron que el empleo de lidocaína iv disminuyó de la incidencia de DCP al ser comparado con placebo (18,6 versus 40%; p=0,028)⁴⁴. Además de evitar la exposición a agentes volátiles, estudios en animales con lidocaína han mostrado propiedades neuroprotectoras. En un modelo de ratas expuestas a isoflurano, la perfusión de lidocaína disminuyó la incidencia de disfunción cognitiva. El dolor es también un factor de riesgo para el desarrollo de DCP. Se especula con que la disminución del dolor y de los requerimientos de opioides y agentes inhalatorios y sus propiedades neuroprotectoras contribuyan a la disminución de la incidencia de DCP⁴⁵.

Recurrencia de cáncer

Reciente evidencia demuestra que la lidocaína y otros anestésicos locales podrían disminuir la progresión y la recurrencia de cáncer mediante efectos indirectos y directos sobre células tumorales. Los efectos indirectos son atribuidos a la modulación de la respuesta inflamatoria ocasionada por el estrés quirúrgico, como también a la menor exposición a opioides y agentes volátiles^{13,46}. Los efectos directos son mediados por acciones moleculares específicas, que son ejercidas sobre células cancerígenas. Se sabe que las células tumorales expresan CSDV en una gran variedad de carcinomas, incluyendo el de mama, cuello uterino, colon, pulmón (células pequeñas, no células pequeñas y mesotelioma), piel, ovario y próstata. *In vitro*, la activación de los CSDV ha demostrado aumentar su poder metastásico debido a una mayor motilidad e invasión. De esta manera, las células tumorales se comportan como «eléctricamente excitables», tornándose hiperactivas y adquiriendo agresividad. Este fenómeno se conoce como CELEX, por *celular excitability*, y representa una hipótesis de progresión metastásica tumoral⁴⁷. Al respecto, Fraser et al. proponen que el uso de anestésicos locales intra y posquirúrgicos, al bloquear los CSDV, podría reducir el poder metastásico de las células tumorales, reduciendo su motilidad e invasividad. En consecuencia, esta acción podría reducir el escape de células tumorales durante el perioperatorio, aumentando la supervivencia de los pacientes y mejorando su calidad de vida. Otras acciones diferentes al bloqueo de CSDV han sido evidenciadas como posibles propiedades antiproliferativas. Estudios *in vitro* demostraron que la exposición a lidocaína inhibe la proteína tirosina cinasa Src en células neoplásicas, proteína implicada en la proliferación, la migración, la invasividad y la metástasis tumoral^{46,48}. También se ha demostrado que lidocaína y otros anestésicos locales inhiben en células tumorales la expresión de moléculas de adherencia intercelular, las cuales son sintetizadas *de novo* durante el proceso de metástasis. En un estudio reciente, Chang et al. hallaron que la lidocaína tiene propiedades inductoras de apoptosis en cultivos de células tumorales de mama⁴⁹. Con respecto a la clínica anestésica, estudios retrospectivos con anestesia regional indican posibles efectos protectores de los anestésicos locales sobre recurrencia tumoral⁵⁰. Sin embargo, nuevas investigaciones no hallaron diferencias en

la sobriedad al ser comparados con pacientes que no recibieron anestésicos locales. Estos diferentes hallazgos podrían deberse a las distintas vías de administración y concentración plasmáticas de los anestésicos locales, como también al diferente comportamiento de las distintas variedades de tumores estudiados.

Conclusión

Evidencia hallada avala el empleo de la perfusión de lidocaína iv en una gran variedad de procedimientos, debido a sus propiedades analgésicas, antiinflamatorias y preventivas de la hiperalgesia. Estudios farmacocinéticos garantizan unas adecuadas concentraciones efectivas para los efectos deseados, siendo su toxicidad infrecuente. Entre sus ventajas se destacan su eficacia y efectividad en cirugías abdominales y procedimientos de cirugía ambulatoria, siendo implementada como parte de la terapéutica en protocolos de pronta recuperación posquirúrgica. Estudios actuales analizan su posible acción preventiva sobre el desarrollo de dolor crónico POP, al minimizar la aparición de hiperalgesia inducida por opioides, pudiendo ser utilizada como una técnica analgésica basada en el ahorro de opioides. Las técnicas de anestesia libre de opioides están siendo investigadas, pero se necesitan estudios prospectivos que demuestren la mejora en los resultados anestésicos, en comparación con técnicas estándares basadas en el uso de opioides. Se especula que la disminución del dolor y de los requerimientos de opioides y agentes inhalatorios, junto con sus propiedades neuroprotectoras, podrían disminuir la incidencia de DCP en pacientes de edad avanzada. Estudios retrospectivos y preliminares *in vitro* indicarían que lidocaína tiene acciones antiproliferativas sobre células tumorales mediante mecanismos mediados por el bloqueo de CSDV y otras dianas moleculares. Si bien estos hallazgos son alentadores, son necesarias investigaciones en animales y humanos para elaborar indicaciones clínicas. La perfusión de lidocaína iv podría estar indicada en un contexto de analgesia multimodal debido a sus propiedades inmunomoduladoras sobre el estrés quirúrgico, considerándose un fármaco necesario en la clínica perioperatoria moderna.

Financiación

Recursos propios.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Al Prof. Hon. Dr. Gustavo Elena (RIP) (carrera de posgrado de especialización en Anestesiología, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Rosario) por la revisión crítica del trabajo y sus aportes científicos.

Bibliografía

1. Menezes Couceiro TC, Cavalcanti Lima L, Menezes Couceiro L, Moraes Valença M. Intravenous lidocaine to treat postoperative pain. *Rev Dor São Paulo*. 2014;15:55–60.
2. Apfelbaum JL, Chen C, Mehta SS, Gan TJ. Postoperative pain experience: Results from a national survey suggest postoperative pain continues to be undermanaged. *Anesth Analg*. 2003;97:534–40.
3. Tavares Mendonça F, Campos Reis M, Alvene Aguiar J, Calvano L. Systemic lidocaine for perioperative analgesia: A literature review. *J Anesth Inten Care Med*. 2015;1:555551.
4. Yardeni IZ, Beilin B, Mayburd E, Levinson Y, Bessler H. The effect of perioperative intravenous lidocaine on postoperative pain and immune function. *Anesth Analg*. 2009;109:1464–9.
5. de Oliveira CM, Issy AM, Sakata RK. Intraoperative intravenous lidocaine. *Rev Bras Anesthesiol*. 2010;60:325–33.
6. Hollmann MW, Durieux M. Local anesthetics and the inflammatory response. *Anesthesiology*. 2000;93:855–75.
7. Cassuto J, Sinclair R, Bonderovic M. Anti-inflammatory properties of local anesthetics and their present and potential clinical implications. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2006;50:265–82.
8. Scholz A. Mechanisms of (local) anaesthetics on voltage-gated sodium and other ion channels. *Br J Anaesth*. 2002;89:52–61.
9. Wood J, Boorman J, Okuse K, Baker M. Voltage-gated sodium channels and pain pathways. *J Neurobiol*. 2002;61:55–71.
10. Rocha Lauretti G. Mechanisms of analgesia of intravenous lidocaine. *Rev Bras Anesthesiol*. 2008;58:280–6.
11. Minami K, Uezono Y. The recent progress in research on effects of anesthetics and analgesics on G protein-coupled receptors. *J Anesth*. 2013;27:284–92.
12. Lalenoh D, Bisri T, Yusuf I. Brain protection effect of lidocaine measured by interleukin-6 and phospholipase A2 concentration in epidural haematoma with moderate head injury patient. *J Anesth Clin Res*. 2014;5:388, <http://dx.doi.org/10.4172/2155-6148.1000388>.
13. Weinberg L, Peake B, Tan C, Nikfarjam M. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of lignocaine: A review. *World J Anesthesiol*. 2015;4:17–29.
14. Eipe N, Gupta S, Penning J. Intravenous lidocaine for acute pain: An evidence-based clinical update. *BJA Edu*. 2016;16:292–8, <http://dx.doi.org/10.1093/bjaed/mkw008>.
15. Dunn L, Durieux M. Perioperative use of intravenous lidocaine. *Anesthesiol*. 2017;126:729–37.
16. Bourne E, Wright C, Royse C. A review of local anesthetic cardiotoxicity and treatment with lipid emulsion. *Local Reg Anesth*. 2010;3:11–9.
17. Kaba A, Laurent SR, Detroz BJ, Sessler DJ, Durieux ME, Lamy ML, et al. Intravenous lidocaine infusion facilitates acute rehabilitation after laparoscopic colectomy. *Anesthesiology*. 2007;106:11–8.
18. Lauwick S, Kim DJ, Michelagnoli G, Mistraretti G, Feldman L, Fried G, et al. Intraoperative infusion of lidocaine reduces postoperative fentanyl requirements in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Can J Anaesth*. 2008;55:754–60.
19. Kim TH, Kang H, Choi YS, Park JM, Chi KC, Shin HY, et al. Pre- and intraoperative lidocaine injection for preemptive analgesics in laparoscopic gastrectomy: A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2013;23:663–8.
20. Kim TH, Kang H, Hong JH, Park JS, Baek CW, Kim JY, et al. Intraperitoneal and intravenous lidocaine for effective pain relief after laparoscopic appendectomy: A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Surg Endosc*. 2011;25:3183–90.

21. De Oliveira GS Jr, Duncan K, Fitzgerald P, Nader A, Gould RW, McCarthy RJ. Systemic lidocaine to improve quality of recovery after laparoscopic bariatric surgery: A randomized double-blinded placebo-controlled trial. *Obes Surg*. 2014;24:212–8.
22. Chung F. Obstructive sleep apnea patients: A challenge for anesthesiologists. IARS 2010 review course lectures [consultado 3 Mar 2017]. IARS. 2010. Disponible en: <http://www.iars.org/assets/1/7/IARS-RCL10.16.pdf>
23. Koppert W, Weigand M, Neumann F, Sittl R, Schuettler J, Schmelz M, et al. Perioperative intravenous lidocaine has preventive effects on postoperative pain and morphine consumption after major abdominal surgery. *Anesth Analg*. 2004;98:1050–5.
24. Kuo CP, Jao SW, Chen KM, Wong CS, Yeh CC, Sheen MJ, et al. Comparison of the effects of thoracic epidural analgesia and i.v. infusion with lidocaine on cytokine response, postoperative pain and bowel function in patients undergoing colonic surgery. *Br J Anaesth*. 2006;97:640–6.
25. Herroeder S, Pecher S, Schönherr ME, Kaulitz G, Hahnenkamp K, Friess H, et al. Systemic lidocaine shortens length of hospital stay after colorectal surgery: A double-blinded, randomized, placebo-controlled trial. *Ann Surg*. 2007;246:192–200.
26. Tauzin-Fin P, Bernard O, Sesay M, Biais M, Richebe P, Quinart A, et al. Benefits of intravenous lidocaine on post-operative pain and acute rehabilitation after laparoscopic nephrectomy. *J Anaesth Clin Pharm*. 2014;30:366–72, <http://dx.doi.org/10.4103/0970-9185.137269>.
27. Lauwick S, Kim DJ, Mistraletti G, Carli F. Functional walking capacity as an outcome measure of laparoscopic prostatectomy: The effect of lidocaine infusion. *Br J Anaesth*. 2009;103:213–9.
28. Cui W, Li Y, Li S, Wang R, Li J. Systemic administration of lidocaine reduces morphine requirements and postoperative pain of patients undergoing thoracic surgery after propofol-remifentanyl-based anaesthesia. *Eur J Anaesthesiol*. 2010;27:41–6.
29. McKay A, Gottschalk A, Ploppa A, Durieux ME, Groves DS. Systemic lidocaine decreased the perioperative opioid analgesic requirements but failed to reduce discharge time after ambulatory surgery. *Anesth Analg*. 2009;109:1805–8.
30. De Oliveira GS Jr, Fitzgerald P, Streicher LF, Marcus RJ, McCarthy RJ. Systemic lidocaine to improve postoperative quality of recovery after ambulatory laparoscopic surgery. *Anesth Analg*. 2012;115:262–7.
31. Grigoras A, Lee P, Sattar F, Shorten G. Perioperative intravenous lidocaine decreases the incidence of persistent pain after breast surgery. *Clin J Pain*. 2012;28:567–72.
32. Bryson GL, Charapov I, Krolczyk G, Taljaard M, Reid D. Intravenous lidocaine does not reduce length of hospital stay following abdominal hysterectomy. *Can J Anaesth*. 2010;57:759–66.
33. Choi S, Kim M, Jeong H, Lee JJ. Effect of intraoperative lidocaine on anesthetic consumption, and bowel function, pain intensity, analgesic consumption and hospital stay after breast surgery. *Korean J Anesth*. 2012;62:429–34.
34. Martin F, Cherif K, Gentili ME, Enel D, Abe E, Alvarez JC, et al. Lack of impact of intravenous lidocaine on analgesia, functional recovery, and nociceptive pain threshold after total hip arthroplasty. *Anesthesiology*. 2008;109:118–23.
35. Macrae W. Chronic pain after surgery. *Br J Anesth*. 2001;87:88–98, <http://dx.doi.org/10.1093/bja/87.1.88>.
36. Fletcher D, Martinez V. Opioid-induced hyperalgesia in patients after surgery: A systematic review and a meta-analysis. *Br J Anaesth*. 2014;112:991–1004, <http://dx.doi.org/10.1093/bja/aeu137>.
37. Salengros JC, Huybrechts I, Ducart A, Faraoni D, Marsal C, Barvais L, et al. Different anesthetic techniques associated with different incidences of chronic post-thoracotomy pain: Low-dose remifentanyl plus presurgical epidural analgesia is preferable to high-dose remifentanyl with postsurgical epidural analgesia. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2010;24:608–16.
38. Terkawi AS, Sharma S, Durieux ME, Thammishetti S, Brenin D, Tiouririne M. Perioperative lidocaine infusion reduces the incidence of post-mastectomy chronic pain: A double-blind, placebo-controlled randomized trial. *Pain Physician*. 2015;18:E139–46.
39. Bakan M, Umutoğlu T, Topuz U, Uysal H, Bayram M, Kadioglu H, et al. Opioid-free total intravenous anesthesia with propofol, dexmedetomidine and lidocaine infusions for laparoscopic cholecystectomy: A prospective, randomized, double-blinded study. *Rev Bras Anesthesiol*. 2015;65:191–9.
40. Vacas S, Degos V, Feng X, Maze M. The neuroinflammatory response of postoperative cognitive decline. *Br Med Bull*. 2013;106:161–78, <http://dx.doi.org/10.1093/bmb/ldt006>.
41. Jiang J, Jiang H. Effect of the inhaled anesthetics isoflurane, sevoflurane and desflurane on the neuropathogenesis of Alzheimer's disease (review). *Mol Med Rep*. 2015;12:3–12, <http://dx.doi.org/10.3892/mmr.2015.3424>.
42. Jevtovic-Todorovic V, Absalom A, Blomgren K, Brambrink B, Crosby G, Culley D, et al. Anaesthetic neurotoxicity and neuroplasticity: An expert group report and statement based on the BJA Salzburg Seminar. *Br J Anaesth*. 2013;111:143–51, <http://dx.doi.org/10.1093/bja/aet177>.
43. Calero F, Pignolo F, Soto G. Effect of intravenous lidocaine infusion on sevoflurane and fentanyl consumption, hemodynamic response and ventricular repolarization. *Rev Argent Anesthesiol*. 2016;74:49–56.
44. Wang D, Wu X, Li J, Xiao F, Liu X, Meng M. The effect of lidocaine on early postoperative cognitive dysfunction after coronary artery bypass surgery. *Anesth Analg*. 2002;95:1134–41.
45. Durieux M, Ford J. Expanding your anaesthetic technique: An overview on the efficacy of using a lidocaine infusion as part of a balanced anaesthetic. *Up in Anesth*. 2014;29:24–7. Disponible en: <http://www.wfsahq.org/resources/update-in-anaesthesia>
46. Votta-Velis E, Piegeler T, Minshall R, Aguirre J, Beck-Schimmer B, Schwartz D, et al. Regional anaesthesia and cancer metastases: The implication of local anaesthetics. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2013;57:1211–29, <http://dx.doi.org/10.1111/aas.12210>.
47. Fraser S, Foo I, Djamgoz M. Local anaesthetic use in cancer surgery and disease recurrence: Role of voltage-gated sodium channels? *Br J Anaesth*. 2014;113:899–902, <http://dx.doi.org/10.1093/bja/aeu221>.
48. Piegeler T, Votta-Velis EG, Liu G, Place AT, Schwartz DE, Beck-Schimmer B, et al. Antimetastatic potential of amide-linked local anesthetics: Inhibition of lung adenocarcinoma cell migration and inflammatory Src signaling independent of sodium channel blockade. *Anesthesiology*. 2012;117:548–59.
49. Chang Y, Liu CH, Chen M, Hsu Y, Chen S, Lin CH, et al. Local anesthetics induce apoptosis in human breast tumor cells. *Anesth Analg*. 2014;118:116–24.
50. Sekandarzad MW, van Zundert AAJ, Lirk PB, Doonerbal CW, Hollmann MW. Perioperative anesthesia care and tumor progression. *Anesth Analg*. 2017;124:1697–708.