

Infusión continua de lidocaína en pacientes expuestos a resección de tumores cerebrales

Dr. Adolfo Carlos Gloria-Carrales,*
Dr. Francisco Alejandro López-Jiménez**

* Jefe del Servicio de Anestesiología, Hospital Militar Regional de Torreón, Coahuila.

** Neuroanestesiólogo adscrito al Departamento de Anestesiología del Hospital Central Militar.

RESUMEN

Antecedentes. Los efectos de la anestesia general balanceada en el flujo sanguíneo cerebral y de la tasa metabólica cerebral pueden ser manipulados farmacológicamente para mejorar el curso quirúrgico y clínico de los pacientes con padecimientos neurológicos.

Objetivo. Evaluar los mecanismos neuroprotectores de la infusión continua de lidocaína más otros anestésicos en pacientes expuestos a resección de tumores cerebrales en comparación con anestésicos sin lidocaína adicional.

Método. Estudiamos a 36 pacientes expuestos a resección de tumores cerebrales. Se hicieron dos grupos de estudio, cada uno recibiendo fármacos anestésicos distintos. El primero con un esquema de desflurano, fentanilo y lidocaína y el segundo con desflurano y fentanilo como grupo control. Se valoró la disminución en el consumo de anestésicos, calidad tisular cerebral al término de la cirugía y recuperación anestésica.

Resultados. Se analizaron los datos con las pruebas estadísticas Ji cuadrada y t de Student, considerando diferencias significativas si $p < 0.05$. Se encontraron resultados favorables con el uso de lidocaína en infusión continua demostrado por las siguientes razones: a) disminución en el consumo de anestésico inhalado; b) disminución de los requerimientos transanestésicos de opioides; c) protección cerebral adecuada, reflejado en mejores condiciones tisulares; d) recuperación anestésica en menor tiempo y en mejores condiciones generales; e) posibilidad de valoración neurológica postoperatoria inmediata.

Conclusiones. El protocolo de manejo neuroanestésico que incluyó lidocaína en asociación con desflurano y fentanilo mostró protección cerebral adecuada. Se propone usar este modelo de investigación para futuros estudios.

Palabras clave: Lidocaína, tumor cerebral, anestésicos, neuroprotección.

*Continuous lidocaine infusion
in patients undergone to cerebral tumors resection*

ABSTRACT

Background. The effect of general anesthesia on cerebral blood flow and metabolic cerebral rate may be pharmacologically managed to improve surgical and clinical course of patients with neurological diseases.

Objective. To evaluate neuroprotective mechanisms of continuous infusion of lidocaine plus anaesthetic drugs, in patients undergone to cerebral tumors resection as compared with anaesthetic drugs without lidocaine.

Method. We studied 36 exposed patients to cerebral tumors resection. Two training groups, each one became receiving different anesthetic drugs. First with a scheme of desflurane, fentanyl and lidocaine, and the second with desflurane and fentanyl as control group. The diminution in the consumption of anesthetic, cerebral tissue quality at the end of the surgery and anesthetic recovery was valued. The data with the tests statistical Ji-square and t-Student were analyzed, considering significant differences if $p < 0.05$.

Results. with the use of lidocaine in continuous infusion were favorable, which is demonstrated by the following reasons: a) diminution in the inhaled consumption of anesthetic; b) diminution of the requirements of opioids; c) suitable cerebral protection, reflected in better tissue conditions; d) Anesthetic recovery in smaller time and better general conditions; e) Possibility of immediate postoperating neurological evaluation.

Conclusions. Neuroanesthetic management protocol that included lidocaine plus desflurane and fentanyl shows adequate brain protection. This research model is proposed for futures investigations.

Key words: Lidocaine, cerebral tumor, anaesthetic drugs, neuroprotection.

INTRODUCCIÓN

Las técnicas anestésicas modernas para procedimientos neuroquirúrgicos buscan en primer lugar la protección de la integridad celular cerebral así como la preservación funcional. Los agentes anestésicos causan alteraciones fisiológicas reversibles, dependientes de la dosis del fármaco y del estado tisular previo, que incluyen la manipulación del flujo sanguíneo cerebral (FSC), la tasa metabólica cerebral (TMC) y la función electrofisiológica. Los cambios en el FSC y la TMC pueden ser de importancia en pacientes con enfermedades neuroquirúrgicas. Ciertos agentes y técnicas anestésicas tienen el potencial de afectar al tejido enfermo y conducir el procedimiento neuroquirúrgico de forma adversa. Sin embargo, los efectos de la anestesia general balanceada en el FSC y la TMC pueden ser manipulados farmacológicamente para mejorar el curso quirúrgico y clínico de los pacientes con padecimientos neurológicos.¹

Efecto de los agentes anestésicos sobre el flujo sanguíneo y la tasa metabólica

En neuroanestesia se tiene especial énfasis en los efectos de los agentes y la técnica anestésica sobre el FSC. En primer lugar, la entrega del sustrato energético es dependiente del FSC, y modificaciones de éste pueden variar la recuperación neuronal.²

Barbitúricos. Con la administración de barbitúricos se observa reducción en el FSC y TMC que es dosis dependiente. Inicialmente ocurre una caída en el FSC y en el consumo metabólico de oxígeno (CMO_2), en aproximadamente 30%. Dosis grandes de tiopental causan supresión completa del trazo electroencefalográfico (EEG), y reducción de 50% del FSC y TMC. Dosis mayores no tienen efecto sobre la TMC.³

Benzodiacepinas. Foster y cols. observaron reducciones de 30 hasta 43% en el FSC en sujetos sanos despiertos, después de la administración de midazolam a dosis de 0.15 mg/kg.⁴ Se ha comprobado que se pueden administrar benzodiacepinas a sujetos con hipertensión intracraneal con toda seguridad, sin cambios concomitantes en la respuesta ventilatoria a cambios en la PaCO_2 .^{5,6}

Lidocaína. El efecto principal de la lidocaína es la estabilización de la membrana neuronal, lo que disminuye los requerimientos de energía para el mantenimiento de su integridad y tiene como consecuencia disminución en el CMO_2 . Las dosis bajas de lidocaína disminuyen el consumo neuronal de ATP, e incrementan la tolerancia en la penumbra isquémica a despolarizaciones repetitivas por atenuación de la depleción de ATP; reduce además la despolarización en la zona preinfarto por bloqueo de la en-

trada de sodio o inhibiendo la liberación de glutamato, que también limita el área del infarto. Los modelos experimentales reportan que la infusión continua de lidocaína preserva el flujo sanguíneo de zonas afectadas por isquemia cerebral transitoria y mejora el flujo sanguíneo postraumático.⁷⁻¹⁰ Los estudios *in vitro* sugieren que la lidocaína actúa a nivel cerebral inhibiendo los incrementos en el calcio inducidos por hipoxia, al bloquear la liberación mediada por receptores de calcio de IP_3 , así como la mediada por Ryanodina que disminuye la función sináptica.¹¹⁻¹³ Farmacocinéticamente, tiene una alta tasa de extracción hepática, por lo que es importante conservar la perfusión hepática en niveles normales, así como el gasto cardíaco. El uso de diuréticos durante los procedimientos neuroquirúrgicos evita la acumulación de metabolitos tóxicos, ya que se ha demostrado que la principal vía de eliminación es renal. La lidocaína tiende a desaparecer rápidamente del compartimiento central al suspender la infusión de la misma.¹⁴ En estudios hechos en humanos ha demostrado poseer actividad de protección cerebral, ya que al ser usada en combinación con esteroides y manitol, como parte de terapia agresiva contra edema de fosa posterior en cirugía descompresiva, demostró resultados favorables.¹⁵ Al ser combinado con tiopental para reducir la PIC, demostró ser efectivo; sin embargo, la combinación causó disminución de la presión arterial media (PAM), efecto proporcionado mayormente por tiopental. No se han reportado crisis convulsivas en pacientes anestesiados después de la administración de lidocaína.^{16,17} Las reacciones sistémicas a la lidocaína dependen del nivel plasmático alcanzado y cuán rápido ocurrieron. Los niveles plasmáticos de 2 a 5 $\mu\text{g/mL}$, están asociados a somnolencia. Cuando los niveles plasmáticos exceden los 6 $\mu\text{g/mL}$, los pacientes empiezan a quejarse de síntomas como tinitus y alteraciones visuales seguidos de excitación. Por lo general, las convulsiones se presentan cuando los niveles plasmáticos excedieron los 10 $\mu\text{g/mL}$. El colapso cardiovascular ocurre cuando se exceden con mucho los niveles plasmáticos que causan convulsiones. Las convulsiones pueden controlarse con pequeñas dosis de tiobarbituratos o benzodiacepinas.^{18,19} Los datos propuestos para administración de lidocaína endovenosa como complemento de anestesia general balanceada en pacientes neuroquirúrgicos es de 5 mg/kg/h, para obtener un rango terapéutico entre 2 a 5 $\mu\text{g/mL}$.²⁰

Anestésicos inhalados. Todos los agentes anestésicos inhalatorios producen una reducción dosis dependiente en la TMC, sin cambios, o con incremento simultáneo en el FSC. La relación FSC/TMC puede ser alterada con agentes anestésicos inhalatorios, pero esto es dependiente de la dosis. Se pue-

de hacer la correlación entre la concentración alveolar mínima (CAM) y la relación FSC/CMO₂, es decir a CAM altos, mejora la perfusión cerebral. Las consecuencias clínicas de la administración de agentes anestésicos son derivadas del aumento en el FSC, el volumen sanguíneo cerebral (VSC) y consecuentemente el aumento en la PIC que puede ocurrir.²¹ Estudios hechos mediante Doppler transcraneal (DTC), en humanos indican que los efectos del isoflurano, sevoflurano y desflurano, son similares con relativamente pocos cambios en el FSC a concentraciones de 1 CAM.²²⁻²⁴ Se tienen registrados datos de que el desflurano causa disminuciones ligeramente menores del CMO₂, cuando se utiliza a dosis mayores de 1 CAM.^{25,26} Algunas publicaciones soportan el hecho de que el desflurano puede condicionar pérdida de la autorregulación cerebral cuando se utiliza a concentraciones de 1.1 a 1.6 CAM, lo cual puede llevar a hiperemia cerebral, por lo que no se aconseja usarlo a más de 1.0 CAM.²⁷ Los datos presentados anteriormente demuestran que el isoflurano, sevoflurano y desflurano tienen poco efecto vasodilatador en la corteza, lo cual es dosis dependiente; por lo tanto, a dosis sub-CAM que es típico de la anestesia general balanceada, el uso de estos medicamentos es razonablemente correcto siempre y cuando se preste atención a otros determinantes de la PIC, como son la tensión arterial de CO₂. Estos datos son apoyados en estudios que demuestran que el incremento en la concentración de isoflurano de 0.6 a 1.6 CAM puede llevar a aumentos del FSC hasta de 100%, lo cual se relaciona a dosis en que disminuye o se suprime la TMC, por lo que el efecto de supresión electrofisiológica debe ser dado por otros medicamentos.²⁸ Inclusive se mencionan los efectos neuroprotectores de desflurano a dosis sub-CAM, cuando se combina con barbitúricos de tipo tiopental, ya que a bajas concentraciones no tiene efectos negativos sobre la autorregulación cerebral. En cirugía vascular cerebral, han demostrado atenuar la acidosis láctica isquémica y disminuye el pH durante la oclusión de arterias cerebrales.²⁹

Neuroanestesia en tumores cerebrales

La necesidad de prevenir el incremento en la PIC o reducirla, es un factor primordial en neuroanestesia. Cuando el cráneo está cerrado, el objetivo es mantener la PPC (PPC = PAM - PIC), y prevenir la herniación cerebral en los compartimentos intracraniales, o a través de foramen magno. Cuando el cráneo está abierto se debe proveer relajación cerebral para facilitar el acceso quirúrgico, o para revertir el proceso de herniación cerebral a través de la craneotomía. Los principios que se aplican son similares cuando el cráneo está cerrado o abierto. El des-

pertar del procedimiento anestésico debe ser gradual, libre de tos e hipertensión, ya que esto puede contribuir a sangrado intracraneano o formación de edema.¹

MATERIAL Y MÉTODOS

Se hizo en el Hospital Central Militar, un estudio clínico, experimental prospectivo y aleatorizado, que incluyó a 36 pacientes expuestos a resección tumoral cerebral en un periodo comprendido entre septiembre de 2001 y marzo de 2002. Se incluyeron en dos grupos. En ambos grupos se premedicaron con midazolam 30 µg/kg antes de ingresar a quirófano, se usó anestesia general balanceada empleando tiopental sódico a 5 mg/kg, vecuronio 100 µg/kg y fentanilo 3 µg/kg como dosis de inducción. Se intubaron endotraquealmente mediante técnica convencional, se monitorizaron invasivamente instalando línea arterial para registro de presión arterial invasiva y toma de muestras para gasometrías seriadas y control metabólico, y se instaló además catéter central tipo doble lumen, para registro de presión venosa central y administración continua de fármacos anestésicos. Como mantenimiento anestésico en el grupo de estudio se usaron infusiones de fentanilo a 1 µg/kg/h y lidocaína a 5 mg/kg/h, así como el anestésico inhalado desflurano en concentraciones variables, no mayores de una concentración alveolar mínima (CAM). En el grupo de control se empleó fentanilo a infusión de 1 µg/kg/h y desflurano como anestésico inhalado a dosis de 1 CAM. Se administraron dosis de rescate analgésico a base de 1 µg/kg de fentanilo, dependiendo de las condiciones hemodinámicas, manteniendo cifras ± de 20% con referencia a los signos vitales basales. Se valoró la reducción en el consumo de anestésico inhalado y de opioide (fentanilo) en el grupo de estudio, comparándolo con el grupo de control. Se registró además el estado del tejido cerebral al término del procedimiento quirúrgico, antes del cierre de duramadre, valorando el grado de turgencia determinado por el nivel del mismo, ya sea por debajo de la craneotomía (Tipo 1), a nivel de la misma (Tipo 2) o por arriba (Tipo 3), lo que refleja el grado de edema cerebral y protección otorgada durante el transanestésico. Al final de la cirugía se valoró a los pacientes a fin de extubarlos en forma temprana en quirófano o trasladarlos intubados al área de Terapia Intensiva de Adultos para recuperación postanestésica y extubarlos tardíamente. Se utilizó la escala de Aldrete de recuperación anestésica en todos los pacientes. Entre los grupos se utilizó Ji-cuadrada para valorar la significancia estadística, tomando como significativo los resultados con $p < 0.05$. Para analizar los datos se utilizó el análisis de varianza en rangos de Kruskal-Wallis. Para

la comparación de dos grupos se utilizó t de Student. Se utilizó el programa STATS de Decision Analyst Inc.

RESULTADOS

Las características y parámetros clínicos de los dos grupos fueron heterogéneos (*Cuadro 1*).

Las estirpes histopatológicas reportadas de las neoplasias fueron: 13 meningiomas, 12 macroadenomas hipofisiarios, cuatro tumores selares, dos astrocitomas cerebelosos, tres craneofaringiomas, un adenoma pleomórfico y un ependimoma (*Cuadro 2*).

El tiempo quirúrgico fue de 3.5 a 12 horas con promedio de 6.2 horas. El comportamiento farmacológico observado en el grupo de estudio con respecto al grupo control fue el siguiente:

1. Disminución en los requerimientos de desflurano de 1 CAM, a 0.63 CAM, con diferencia significativa ($p < 0.05$), observándose reducción promedio de 36.2% en el consumo de anestésico inhalado (*Figura 1*).
2. Menores requerimientos de fentanilo, bajando el consumo de 4.7 $\mu\text{g/kg/h}$ a 2.2 $\mu\text{g/kg/h}$ en promedio, con diferencia de 48.2% y significancia esta-

Cuadro 1. Características promedio de los pacientes expuestos a resección tumoral cerebral. México 2002.

Variable	Grupo estudio Desflurano, fentanilo, lidocaína	Grupo control Desflurano, fentanilo
Edad (años)	52.6	46.7
Sexo (M/F)	9/9	9/9
Peso (kg)	71.3	71.0
Estatura (cm)	159.1	162.6

N = 36. Fuente: Registro anestésico de pacientes expuestos a resección de tumor cerebral.

Cuadro 2. Tipo de tumores resecados de sistema nervioso central. México 2002.

Tipo de tumor	Grupo estudio Desflurano, fentanilo, lidocaína	Grupo control Desflurano, fentanilo
Meningioma	6	7
Macroadenoma hipofisiario	7	5
Tumor selar	2	2
Astrocitoma cerebeloso	1	1
Craneofaringioma	1	2
Adenoma pleomórfico	1	0
Ependimoma	0	1
Total	18	18

N = 36. Fuente: Registro anestésico de pacientes expuestos a resección de tumor cerebral.

dística dada por $p < 0.05$ (*Figura 2*). Clínicamente los resultados demostraron que en el grupo de estudio se apreció un promedio de turbulencia cerebral de 1.4 (*Figura 3*), comparado con grado 2 de la clasificación elaborada expresamente para este estudio, que se obtuvo como promedio del grupo control, teniendo diferencia significativa de $p < 0.05$.

El grado de recuperación anestésica al término de la cirugía fue más rápido y de mejor calidad en el grupo de estudio, obteniéndose promedios de 8.5 en la escala de Aldrete contra 7 puntos obtenidos por el grupo control (*Cuadro 3*). Todos los pacien-

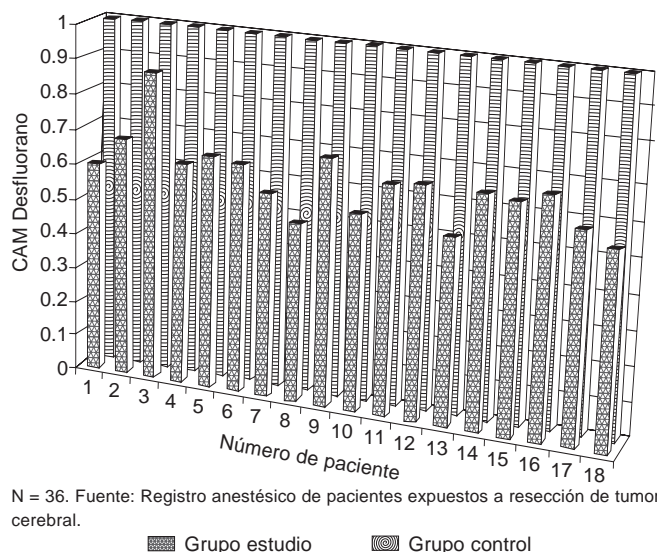


Figura 1. Requerimientos de desflurano (CAM) en resección tumoral cerebral. México 2002.

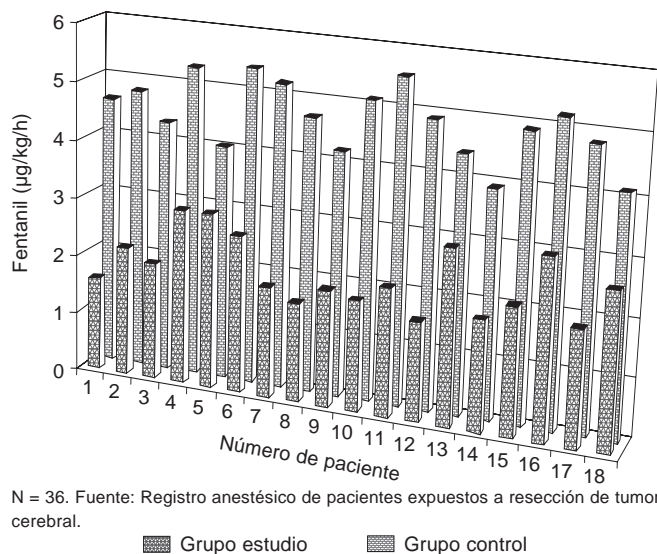


Figura 2. Requerimientos de fentanilo ($\mu\text{g/kg/h}$) en pacientes sometidos a resección tumoral cerebral. México 2002.

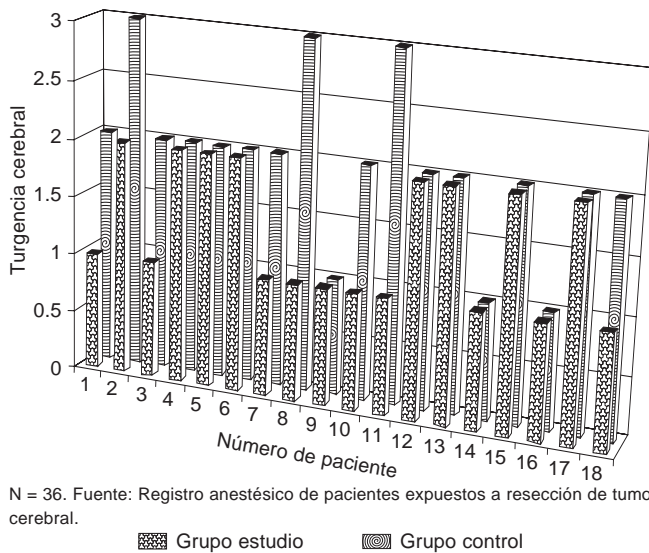


Figura 3. Turgencia cerebral al término de cirugía de resección de tumor. México 2002.

Cuadro 3. Recuperación anestésica al salir de quirófano de acuerdo a la clasificación de Aldrete de los pacientes expuestos a resección tumoral cerebral. México 2002.

No. Paciente	Grupo estudio Desflurano, fentanilo lidocaína	Grupo control Desflurano, fentanilo
1	9	9
2	9	6
3	8	8
4	9	8
5	8	7
6	9	7
7	8	6
8	9	6
9	9	9
10	9	9
11	8	6
12	8	7
13	7	8
14	9	8
15	8	7
16	9	8
17	9	7
18	9	7
Media	8.5	7
Moda	9	7
Varianza	0.371	1.075

P < 0.05. N = 36. Fuente: Registro anestésico de pacientes expuestos a resección de tumor cerebral.

tes a los que se les administró lidocaína fueron extubados en el quirófano inmediatamente después de terminado el procedimiento quirúrgico, a diferencia del grupo control, en que se extubaron 10 pacientes, lo que representa una diferencia de 55.5%, y se observó diferencia significativa entre ambos grupos.

DISCUSIÓN

En los pacientes con neoplasias cerebrales se observa aumento de la PIC por la presencia de masa tumoral, y al momento de exponer el tejido cerebral a la craneotomía, puede haber herniación de contenido intracraneal. Esto crea la necesidad de disminuir el volumen cerebral y crear una estrategia de protección cerebral adecuada. Los mecanismos neuroprotectores de la lidocaína que se observaron en este estudio pueden ser los mismos que se han documentado en otros trabajos y que se relacionan a uno o más de los siguientes factores: 1) desaceleración del paso de iones en la membrana isquémica e inhibición de la despolarización anóxica, 2) reducción en la TMC, 3) reducción en la liberación de aminoácidos excitatorios, 4) modulación de la actividad de leucocitos, 5) incremento en el FSC, 6) desecho de radicales libres de oxígeno, 7) reducción en la presión intracraneana.¹¹⁻¹³

Los efectos neuroprotectores observados tienen altas probabilidades de ser mediados por la estabilización de la membrana neuronal, condicionado por el bloqueo de la conducción a nivel iónico, así como la estimulación en el desecho de radicales libres de oxígeno, ya que el estado ácido-básico registró cambios mínimos, que son muy probablemente ocasionados por la movilización del volumen sanguíneo y la administración de soluciones cristaloides durante la cirugía.^{1,30}

Este estudio demostró que durante la resección tumoral cerebral, el empleo de medicamentos anestésicos coadyuvantes (lidocaína) reduce el consumo de fármacos, ya que la disminución en el consumo de fentanilo fue de 48.2% y el anestésico inhalado en 36.2%, por lo tanto el período de recuperación anestésica es más corto. El menor consumo de opioides para mantenimiento anestésico es ocasionado por el bloqueo de los estímulos nociceptivos que se tiene con la infusión de lidocaína.^{7,8}

Hasta la fecha, no existen reportes en la literatura donde se haya utilizado lidocaína en infusión como fármaco coadyuvante para la anestesia general balanceada en neurocirugía con humanos. Los estudios previos del perfil farmacocinético de este medicamento son basados en dosis únicas en bolo, lo que llevó a determinar la tasa de infusión óptima de 5 mg/kg/h, por medio de ecuaciones biexponenciales; sin embargo, no hay reportes de su empleo en el área clínica.²⁰ Las precauciones adicionales que se deben tomar en el caso de los pacientes con insuficiencia cardíaca o hepática es reducir la tasa de infusión hasta niveles de 0.5 mg/kg/h, con el fin de evitar acumulaciones tóxicas del fármaco.¹⁸ Se demostró en este estudio buen grado de neuroprotección, clínicamente reflejada en el grado de turgencia

cerebral y la calidad de recuperación postanestésica inmediata, como se reporta en estudios previos en los que se valoran los efectos sobre isquemia cerebral transitoria y como estabilizador de membrana neuronal, sin embargo, la mayoría se ha realizado en otras especies.^{10,12}

Encontramos además control adecuado del tono neuronal, con disminución importante del edema y volumen cerebral, tal como se ha reportado en estudios donde se emplea lidocaína para control de eventos de hidrocefalia agudos.¹⁵

Al usar desflurano se conservan las propiedades de biodegradabilidad mínima, estabilidad química al combinarse con cal sodada y el coeficiente de partición de 0.42, que lo provee de inducción y recuperación rápidas. Como se reporta en otros estudios, el mantenimiento del tono vascular cerebral cercano a niveles basales, y el mantenimiento o la disminución de la PIC, está asociada a CAM de 1 o menores.²⁶ Al emplear lidocaína se redujo en forma importante la CAM del agente inhalatorio. Este efecto es probablemente mediado por la disminución de la TMC, FSC y CMO₂, condicionando hipnosis y potencialización de la profundidad anestésica que generan los anestésicos inhalados, y puede asociarse al mantenimiento de niveles basales o inclusive ligera disminución de la PIC, conservando las propiedades benéficas del desflurano y evitando la vasodilatación que ocurre al usar concentraciones mayores a 1 CAM.^{23,25} El empleo adicional de tiopental durante la inducción anestésica, como se hizo en este trabajo, puede potenciar los efectos neuroprotectores del agente inhalado, como se reporta en trabajos previos.²⁹

El protocolo de manejo neuroanestésico de desflurano, fentanilo y lidocaína reportó resultados superiores a los que se encuentran en la literatura al usar estos medicamentos en forma aislada, o combinando dos de ellos (desflurano + fentanilo), ya que proveen una protección cerebral adecuada. El grado de recuperación postanestésica es bueno y es un esquema reproducible, debido a que el modelo experimental cumplió las expectativas del estudio. Con los resultados obtenidos surge el planteamiento de usar este modelo para futuros estudios en los que se agreguen otro tipo de variables, como pueden ser pacientes hepatópatas o con insuficiencia cardiaca, y determinar el grado de ajuste necesario a la dosis de lidocaína en infusión continua.

REFERENCIAS

1. Miller ED. Anesthesia, quinta edición, Filadelfia: Churchill Livingstone; 2000, vol. 1, 695-9.
2. Todd MM, Weeks J. Comparative effects of propofol, thiopental and isoflurane on cerebral blood flow and blood volume. *J Neurosurg Anesthesiol* 1996; 8: 296-302.
3. Ogura K, Takayasu M, Dacey RG. Differential effects of pentobarbital on intracerebral arterials and venules of rats *in vitro*. *Neurosurgery* 1991; 28: 254-7.
4. Saidman LJ. Midazolam: pharmacology and uses. *Anesthesiology* 1985; 62: 310-24.
5. Foster A, Juge O, Morel D. Effect of Midazolam on cerebral blood flow in human volunteers. *Anesthesiology* 1992; 56: 453-60.
6. Veselis RA, Reinsel RA, Beaty BJ. Midazolam changes cerebral blood flow in discrete brain regions: An H₂O positron emission tomography study. *Anesthesiology* 1997; 87: 1106-12.
7. Shokumbi MT, Gelb AW, Wu XM, Millar DJ. Continuous lidocaine infusion and focal feline cerebral ischemia. *Stroke* 1990; 21: 107-11.
8. Rasool N, Farouqi M, Rubinstein EH. Lidocaine accelerates neuro-electrical recovery after incomplete global ischemia in rabbits. *Stroke* 1990; 21: 929-35.
9. Evans DE, Kobrine AL. Reduction of experimental intracranial hypertension by lidocaine. *Neurosurgery* 1987; 20: 542-7.
10. Lei B, Cottrell JE, Kass IS. Neuroprotective effect of low-dose lidocaine in a rat model of transient focal cerebral ischemia. *Anesthesiology* 2001; 95(2): 445-51.
11. Fisher MD. Local anesthetics and the inflammatory response. *Anesthesiology* 2000; 93(3): 858-75.
12. Liu K, Adachi N, Yanase H, Kataoka K, Arai T. Lidocaine suppresses the anoxic depolarization and reduces the increase in the intracellular Ca²⁺ concentration in gerbil hippocampal neurons. *Anesthesiology* 1997; 87: 1470-8.
13. Chen J, Adachi N, Liu K, Nagaro T, Arai T. Improvement of ischemic damage in gerbil hippocampal neurons by procaine. *Brain Res* 1998; 792: 16-23.
14. Kuipers JSA, Boer F, Roode A. Modeling population pharmacokinetics of lidocaine. *Anesthesiology* 2001; 94: 566-73.
15. Hirayama A, Yamasaki S, Miyata M. Clinical use of lidocaine for control of stroke oedema in the posterior cranial fossa accompanied by acute hydrocephalus. *Acta Neurochir Suppl* 2000; 76: 317-21.
16. Lam AM, Donlon E, Eng CC. The effect of lidocaine on cerebral blood flow and metabolism during normocapnia and hypocapnia in humans. *Anesthesiology* 1993; 79: A202.
17. Murao K, Shingu K, Tsushima K. The anticonvulsant effects of volatile anesthetics on lidocaine - induced seizures in cats. *Anesth Analg* 2000; 90: 148-55.
18. Finucane BT. Toxicidad sistémica de anestésicos locales. *Rev Mex Anest, Memorias* 1999: 235-6.
19. Brown DL, Ranson DM, May JA. Regional anesthesia and local anesthetic - induced systemic toxicity: seizures frequency and accompanying cardiovascular changes. *Anesth Analg* 1995; 81: 321-8.
20. Jaramillo-Magaña JJ, Igartúa-García, Fernández MA, González-Orozco E. Farmacocinética de la lidocaína IV en pacientes neuroquirúrgicos. *Rev Mex Anest* 1993; 16: 163-8.
21. Ropcke H, Rehberg B, Koene M, Bouillon T. Surgical stimulation shifts EEG concentration. Response relationship of desflurane. *Anesthesiology* 2001; 94(3): 390-9.
22. Kuroda Y, Murakami M, Tsurata J. Blood flow velocity of middle cerebral artery during prolonged anesthesia with halothane, isoflurane, and sevoflurane in humans. *Anesthesiology* 1997; 87: 527-31.
23. Heath KJ, Gupta SD, Matta BF. The effects of sevoflurane on cerebral hemodynamics during propofol anesthesia. *Anesth Analg* 1997; 85: 1284-8.
24. Johnson J, Sperry RJ, Lam A. A phase III, randomized, open, label study to compare sevoflurane and isoflurane in neurosurgical patients. *Anesth Analg* 1995; 80: S214.
25. Lutz LJ, Milde H, Milde LN. The cerebral functional, metabolic, and hemodynamic effect of desflurane in dogs. *Anesthesiology* 1990; 73: 125-8.
26. Ornestein E, Young WL, Fleischer LH. Desflurane and isoflurane have similar effects on cerebral blood flow in patients with intracranial mass lesions. *Anesthesiology* 1993; 79: 498-501.
27. Bedford NM, Hardman JG, Nathason MH. Cerebral Hemodynamic response to the introduction of desflurane: A comparison with sevoflurane. *Anesth Analg* 2000; 91(1): 152-5.
28. Rampil IJ, Lockhart SH, Eger EI. The electroencephalographic effect of desflurane in humans. *Anesthesiology* 1991; 74: 434-9.
29. Hoffman WE, Charbel FT, Edelman G. Thiopental and desflurane treatment for brain protection. *Neurosurgery* 1998; 43(5): 1050-3.

30. Fisher DM. Carbon dioxide and the cerebral circulation. *Anesthesiology* 1998; 88(5): 1365-88.
31. Drummond JC. The lower limit of autoregulation: Time to revise our thinking? (letter). *Anesthesiology* 1997; 86: 1431.
32. Cigada M, Marzorati S, Tredici S, Lapachino G. Cerebral CO₂ vasoreactivity evaluation by transcranial Doppler ultrasound technique: a standardized methodology. *Intens Care Med* 2000; 26(6): 729-32.
33. Smith JJ, Lee JG, Hudetz AG. The role of nitric oxide in the cerebrovascular response to hypercapnia. *Anesth Analg* 1997; 85: 363-9.
34. McPherson RW, Kirsch JR, Ghaly RF. Effect of N-nitro-L-arginine on cerebral vasodilatation by halothane and isoflurane (abstract). *Anesthesiology* 1992; 77: A173.
35. Koenig HM, Pelligrino DA, Wang Q. Role of nitric oxide and endothelium in rat pial vessel dilatation response to isoflurane. *Anesth Analg* 1994; 79: 886.
36. Sterebel S, Lam AM, Matta B. Dynamic and static cerebral autoregulation during isoflurane, desflurane, and propofol anesthesia. *Anesthesiology* 1995; 83(1): 66-76.
37. Cole DJ, Drummond JC, Shapiro HM. The effect of hypervolemic-hemodilution with and without hypertension on cerebral blood flow following middle cerebral artery occlusion in the rat. *Anesthesiology* 1989; 71: 758-60.
38. Origitano TC, Wascor TM, Reischman H. Sustained increased cerebral blood flow with prophylactic hypertensive hypervolemic hemodilution after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 1990; 27: 729-32.
39. Rosa G, Sanfilippo M, Vilardi V. Effects of vecuronium bromide in intracranial pressure and cerebral perfusion pressure. *Br J Anesth* 1996; 58: 437-42.
40. Warner DS. Neuroanesthesia 2000. *Anesth Analg* 2000; 90: 1238-40.
41. Soonthon-Brant V, Patel PM, Drummond JC, Cole DJ, Kelly PJ. Fentanyl does not increase brain injury after local cerebral ischemia in rats. *Anesth Analg* 1999; 89: 49-55.
42. Firestone L, Gyulai F, Mintum M. Human brain activity response to fentanyl imaged by positron emission tomography. *Anesth Analg* 1996; 82(6): 1247-51.

Recibido: Noviembre 14, 2003.

Aceptado: Diciembre 15, 2003.