

Lidocaína intravenosa como anestésico de base en neurocirugía

Dr. Eduardo Hernández-Bernal*

* Neuroanestesiólogo. Departamento de Neuroanestesiología. Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía «Manuel Velasco Suárez». Miembro del Centro Neurológico, Hospital ABC, Santa Fe, México.

Los anestésicos locales previenen o alivian el dolor por medio de la interrupción de la conducción nerviosa. Éstos se ligan a un receptor específico dentro de los canales de sodio (Na) en los nervios y bloquean el movimiento de iones a través de éste. Las propiedades químicas y farmacológicas de cada droga determinan su uso clínico. Los anestésicos locales se pueden administrar en una variedad de vías, las que incluyen; la tópica, infiltración, bloqueo nervioso o de campo, regional intravenosa, espinal o epidural, o como lo dicten las circunstancias clínicas.

ESTRUCTURA QUÍMICA

Todos los anestésicos locales responden a una estructura química^(1,4) superponible, que se puede dividir en cuatro subunidades (Figura 1).

Subunidad 1: núcleo aromático. Es el principal responsable de la liposolubilidad de la molécula. Está formada por un anillo benzénico sustituido. La adición de más grupos a este nivel aumentará la liposolubilidad.

Subunidad 2: unión éster o amida. Es el tipo de unión del núcleo aromático con la cadena hidrocarbonada y deter-

minará el tipo de degradación que sufrirá la molécula: los amino-ésteres son metabolizados por las pseudocolinesterasas plasmáticas y los amino-amidas a nivel hepático, siendo estas últimas más resistentes a las variaciones térmicas.

Subunidad 3: cadena hidrocarbonada. Generalmente es un alcohol con dos átomos de carbono. Influye en la liposolubilidad de la molécula que aumenta con el tamaño de la cadena, en la duración de acción y en la toxicidad.

Subunidad 4: grupo amina. Es la que determina la hidrosolubilidad de la molécula y su unión a proteínas plasmáticas y lo forma una amina terciaria o cuaternaria. Según los sustituyentes del átomo de nitrógeno variará el carácter hidrosoluble de la molécula.

Otra característica de estas moléculas, excepto la de lidocaína, es la existencia de un carbono asimétrico, lo que provoca la existencia de dos esteroisómeros «S» o «R», que pueden tener propiedades farmacológicas diferentes en cuanto a capacidad de bloqueo nervioso, toxicidad o de ambos. En general las formas «S» son menos tóxicas (De Carlos JM, Viamonte MA. Farmacología de los anestésicos locales. Anales Vol 22 Supl 1999).

Mecanismo de acción: los anestésicos locales previenen la generación y la conducción del impulso nervioso. Su principal sitio de acción es en la membrana celular, disminuyendo el aumento en la permeabilidad de las membranas excitables al Na⁺. Esta acción de los anestésicos locales es debida a una interacción directa con los canales de sodio. Además de los canales de Na⁺, los anestésicos locales pueden unirse a otras proteínas de la membrana. En particular, estos pueden bloquear también los canales de potasio (K⁺)⁽¹⁾.

Aún cuando se han propuesto varios modelos físico-químicos para explicar el mecanismo de acción de los anestésicos locales, es aceptado actualmente que su acción principal se

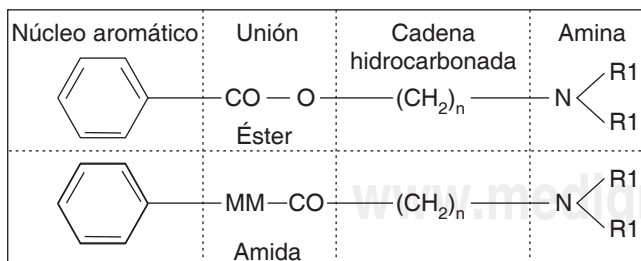


Figura 1. Estructura química de los anestésicos locales (ésteres y amidas).

Este artículo puede ser consultado en versión completa en <http://www.medigraphic.com/rma>

debe a su interacción con uno o más receptores específicos dentro del canal de Na⁺. Las investigaciones bioquímicas, biofísicas y biológicas moleculares en la pasada década han llevado a una rápida expansión en el conocimiento de la estructura y la función del canal de Na⁺ y de otros canales iónicos.

Los canales de Na⁺ del cerebro del mamífero, son complejos heterotriméricos de proteínas glicosiladas con un peso molecular de 300 kDa: las subunidades individuales se han denominado (1 (260 kDa), (1 (36 kDa) y (2 (33 kDa). La subunidad alfa (la más larga), del canal de Na⁺ contiene 4 dominios homólogos (I al IV); se piensa que cada uno de estos dominios consiste de 6 porciones transmembrana o spans (S1 a S6) en una conformación helicoidal. Se creó que el canal selectivo transmembrana para Na⁺, reside en el centro de una estructura casi simétrica, conformada por los cuatro dominios homólogos. Se piensa que la apertura voltaje-dependiente del canal reflejan cambios conformacionales que resultan del movimiento de «cargas de apertura» (sensores de voltaje) en respuesta a cambios en potencial transmembrana. Estas cargas están localizadas en la hélice transmembrana S4. Las cargas de apertura, se localizan en la hélice transmembrana S4, los extremos son hidrofóbicos, tienen carga positiva y contienen residuos de lisina o arginina cada tercera posición. Se ha postulado que estos residuos se mueven perpendicularmente al plano de la membrana bajo la influencia del potencial de membrana, iniciando una serie de cambios conformacionales en cada uno de los cuatro dominios, lo cual conduce a la apertura del canal^(2,3).

A los anestésicos locales se les han atribuido varios efectos tanto en estudios clínicos en humanos como en animales y *in vitro* siendo de los más estudiados los efectos por medio de bloqueo de los canales de sodio; antinociceptivos^(4,5) y efectos de neuroprotección^(6,7).

También se ha evidenciado su efecto en la reparación de daño tisular por medio de la síntesis de colágeno –mucopolisacárido⁽⁸⁾. Y por la disminución del daño inducido por lipopolisacáridos por medio de la inactivación de los canales de potasio mitocondriales⁽⁹⁾. Efectos antitrombóticos^(10,11) y sobre la agregación plaquetaria⁽¹²⁾.

Disminución del tinitus postoperatorio⁽¹³⁾. Así como sus efectos en la cascada inflamatoria⁽¹⁴⁾.

El uso de la lidocaína en anestesia ha sido con frecuencia y de manera amplia. Siendo más intensivo su uso en la anestesia regional, muchos han sido sus aplicaciones. Su uso como parte del manejo en la anestesia general también se ha hecho aunque de manera irregular y no ha ganado la popularidad que tiene en el terreno de la anestesia regional.

La lidocaína se absorbe bien pero pasa por un metabolismo hepático extenso, iniciando con una detilación oxidativa microsomal y posteriormente una hidrólisis. Para el mantenimiento de las dosis terapéuticas se prefiere la vía intravenosa.

Su rápido aclaramiento, se debe a la distribución de ésta a órganos altamente vascularizados tales como el musculoesquelético, pulmón, riñón, hígado y músculo cardíaco. Sus metabolitos glicina xilidida (GX) y monoetil-glicin-xilidida son menos potentes para bloquear el canal de sodio. La GX y la lidocaína parecen competir al acceso del canal de sodio, lo cual sugiere que con infusiones en las cuales se puede acumular la GX, la acción de la lidocaína puede estar disminuida. Se une 80% a las proteínas la vida media de eliminación es de 120 minutos, la concentración plasmática terapéutica es de 1.5 a 5 µg/mL. Las concentraciones de lidocaína en plasma caen de manera bi-exponencial después de una dosis en bolo intravenosa indicando que es necesario un modelo multicompartmental para analizar la distribución de la lidocaína. La caída inicial después de la administración intravenosa ocurre rápidamente a una vida media de 8 minutos y representa la distribución del compartimento central a los tejidos periféricos. La vida media de eliminación usualmente es a los 110 minutos, la cual representa su eliminación a partir del metabolismo hepático^(15,16). Cuando se administra rápidamente una dosis elevada de lidocaína (mayor de 1 mg/kg) se pueden ocasionar convulsiones. Las concentraciones sanguíneas de la lidocaína utilizadas para su efecto antiarrítmico también se han asociado con actividad anticonvulsiva (1 a 5 µg/mL), las concentraciones entre 4.5 y 7 µg/mL incrementan la irritabilidad cortical. Los niveles por arriba de 7.5 µg/mL se han asociado con descargas epilépticas de corta duración^(17,18). En el terreno de la anestesia general, se ha utilizado en cirugía general, ortopédica neurológica, con reportes contradictorios pero que parecen estar relacionados con la dosis empleada. Reportándose una dosis de carga de 1.5 mg/kg seguida de una infusión de 2 mg/kg hora ser efectiva de manera intraoperatoria como coadyuvante de la anestesia general para el control de dolor postoperatorio en pacientes a los que se les realizó colecistectomía laparoscópica. De manera similar en pacientes sometidos a cirugía abdominal mayor en los cuales se manejaron dosis de bolo de 1.5 mg/kg h seguida de una infusión de 1.5 mg/kg h determinando que los pacientes que recibieron la infusión de lidocaína en el transanestésico requirieron menor cantidad de morfina para el control de dolor postoperatorio^(19,20). No siendo útil las infusiones menores (1.5 mg/kg h) en el perioperatorio en pacientes con remplazo de cadera, considerando que las concentraciones plasmáticas estuvieron en el rango de 2.1 ± 0.4 µg/mL⁽²¹⁾. En la anestesia general balanceada la lidocaína disminuye la concentración alveolar mínima de los anestésicos inhalados y ha sido usada para disminuir los requerimientos de otros fármacos. En gatos concentraciones plasmáticas de 11 µg/7 mL disminuyeron el CAM del isoflurano hasta un 59%, en perros concentraciones de 10 µg/mL redujeron el CAM del halotano hasta un 40%⁽²²⁻²⁴⁾.

EXPERIENCIA. CLÍNICA DEL USO DE LA LIDOCAÍNA EN ANESTESIA NEUROQUIRÚRGICA

En México el uso de la lidocaína no ha sido de manera extensa en el terreno de la anestesia general aunque su uso más bien ha sido de tipo personal y muchas veces el conocimiento de éste ha sido más del tipo de conocimiento empírico y de transmisión oral. Pocos han sido los artículos descritos al respecto de los cuales se pueden encontrar algunos ejemplos en algunas memorias de cursos de actualización o libros (Anestesiología de JA Aldrete). Técnicas que utilizan dosis de lidocaína combinadas con meperidina y escopolamina para neurocirugía. Las dosis de lidocaína con un bolo de 1.5 mg seguidas de una infusión de 7-8 mg kg hora las primeras dos horas y de 3 a 4 mg kh horas las siguientes^(25,26). En lo particular el conocimiento del uso de la lidocaína en donde realicé mi entrenamiento en anestesiología y posteriormente neuroanestesiología (Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía «Manuel Velasco Suárez») al inicio fue de los manejos utilizados por el Dr. Fernando Etulain y el Dr. Luis Mario Igartua. Posteriormente con trabajos en los cuales participó activamente el Dr. José de Jesús Jaramillo Magaña.

A continuación resumo los trabajos en los cuales se ha utilizado la lidocaína en infusión continua en pacientes neuroquirúrgicos.

La lidocaína como coadyuvante anestésico en neurocirugía: Se evaluaron los cambios hemodinámicos y las condiciones del parénquima cerebral así como la determinación de los niveles plasmáticos de lidocaína de dos marcas comerciales. Dos grupos de pacientes grupo I: 10 pacientes: Un bolo de 1.5 mg/kg y una dosis de 10 mg/kg-1 h con reducción de 1 mg/kg-1 h. Grupo II 13 pacientes con un bolo de 1.5 mg/kg y posteriormente 4 mg/kg-1h. En el grupo I las concentraciones máximas fueron de 13.5 mg/mL las cuales causaron una mínima variación de la presión arterial, manteniéndose la PAM dentro de límites permisibles. El grupo II cuyo promedio máximo de concentración plasmática fue de 8.2 µg/mL sin observarse variaciones en la presión arterial y la fc. En ambos grupos no hubo evidencia de toxicidad y electroencefalográficamente no hubo datos de actividad convulsiva (Fernández AM, Igartua Luis, Jaramillo José, Flores Marco, Archivos INNyN vol 5, 1 Enero-Junio 1990).

Farmacocinética de la lidocaína i.v en pacientes neuroquirúrgicos: Se estudiaron 13 pacientes adultos programados para procedimientos neuroquirúrgicos, en los cuales se determinó la farmacocinética de la administración en un bolo de lidocaína iv (1.5 mg/kg) como un paso inicial para determinar la dosis adecuada iv para infusión de lidocaína durante los procedimientos N. quirúrgicos como complemento de la anestesia general. Durante un período de 5 horas se obtuvieron muestras de sangre arterial. Se encontraron niveles de 14.2 µg/mL al minuto de la administración, los cuales

disminuyeron rápidamente dentro de los primeros minutos a 4.2 µg/mL. A pesar de encontrar niveles plasmáticos por arriba del nivel plasmático reportado como tóxico (9 µg/mL) ninguna de las 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). Se concluye que la dosis propuesta para la administración de la lidocaína iv como complemento de la anestesia general en pacientes N. quirúrgicos es de 5 mg/kg/h para obtener un rango terapéutico entre 2-5 µg/mL. (Jaramillo J, Igartua L, Fernández M, González E. Rev Mex Anest 1993; 16: 163-168).

Diferencias entre la temperatura esofágica y cerebral durante procedimientos neuroquirúrgicos: Se estudiaron dos grupos de pacientes para la medición de la temperatura cortical Grupo I anestesia a base de infusión de lidocaína más isoflurano, grupo II anestesia con infusión de fentanilo más isoflurano. Se encontró que en el grupo I el promedio de la temperatura esofágica fue de 35.7 °C y la temperatura cortical fue de 33.3 °C con una p (.05). En el grupo II la temperatura esofágica fue de 35.7 °C y la cortical de 34.8 °C (no significativo). Esto indica que cuando se utiliza una infusión de lidocaína se logra un mayor grado de hipotermia que al utilizarse fentanyl en infusión. Aprovechando los efectos favorables producidos por la lidocaína, es posible que con el uso de la misma se brinde un mayor efecto protector que con otros medicamentos en el manejo de los pacientes N. quirúrgicos. (Pineda V, Hernández E, Jaramillo J. Rev Mex Anest 1994;17:95-102).

Efecto de la lidocaína en infusión continua como coadyuvante de la anestesia en la respuesta metabólica: Se estudió la estabilidad cardiovascular durante la infusión de lidocaína y estudiar su efecto sobre la respuesta metabólica durante los procedimientos N. quirúrgicos. Cuantificando los niveles de ACTH, cortisol y norepinefrina. Diecinueve pacientes en dos grupos: Grupo I: fentanilo/isoflurano, Grupo II: isoflurano-lidocaína infusión de 5 mg/kg/h, se recolectaron muestras sanguíneas a diferentes tiempos, antes de la inducción, en la inducción, al inicio del procedimiento quirúrgico, una hora después y la última dos horas después de iniciada la operación. En los resultados se encontró que a partir de la 3era muestra (durante la incisión existieron diferencias significativas de la concentración plasmática de ACTH entre ambos grupos, manteniéndose más baja la concentración en el grupo con lidocaína (P (0.05) incrementándose más esta diferencia en las muestras posteriores). De la misma forma, se encontraron diferencias en las concentraciones de cortisol a partir de la 4a muestra con una disminución de su concentración en el Grupo II con respecto a su basal con una P (0.01) mientras que en el Grupo I se observó un incremento el cual fue en ascenso con una P (0.005). Esto denota una relación intrínseca de la lidocaína probablemente al estabilizar las

membranas celulares y como mecanismo de protección celular disminuyendo su consumo metabólico. Trabajo de tesis DR Silvestre de la Cruz Balanzar. INNyN 1996.

Efecto de lidocaína en infusión sobre la relajación muscular con pancuronio. Se escogieron 2 grupos de pacientes en forma aleatoria, programados a cirugía neurológica del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía MVS. El Grupo I con 20 pacientes y el Grupo II con 21 pacientes, de edades comprendidas entre 15 y 70 años de edad, estado físico ASA (Asociación Americana de Anestesiología) I y II. La técnica anestésica empleada en ambos grupos consistió en Isoflurano en concentración menor del 1%, fentanil 3 a 5 µg/kg y en el Grupo II se agregó lidocaína en infusión de 5 mg/kg/h.

Aunque no se ha descrito ningún trabajo de lidocaína asociado a relajantes musculares no despolarizantes, en este estudio se observó que la lidocaína en infusión aumenta al efecto de relajación del Pancuronio hasta casi 3 veces en comparación con el grupo control (Isoflurano, fentanil), donde el tiempo de duración del pancuronio fue en promedio de 68 minutos, (el cual se encuentra en el rango establecido por la literatura), y ésta prolongación del efecto del pancuronio podría ser debido a que la lidocaína bloquea el receptor de acetilcolina, o que interactúa aumentando la afinidad en el receptor de la acetilcolina alterando la conformación del mismo. Trabajo de Tesis Dra Martha L Solis Sanchez. INNyN 1996.

Comentario. Aun cuando se ha usado de manera particular en la anestesia general, la lidocaína sigue gozando de cierta popularidad por las características y las ventajas que se encuentran en su uso. Existen trabajos en donde se evidencian los beneficios de su utilización como parte de la anestesia general. En el paciente neuroquirúrgico ofrece las ventajas de neuroprotección. No hay reportes en el manejo anestésico clínico donde se puedan comprobar efectos tóxicos transoperatorios. Probablemente si algunos reportes personales y aislados que al no estar publicados pierden su credibilidad. En el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, se ha estado usando por más de 25 años ya, siendo durante estos años uno de los fármacos más utilizados en la técnica anestésica para el manejo de los pacientes neuroquirúrgicos. Aunque ha sido poco su uso como anestésico de base en neurocirugía, hay reportes verbales del Dr. Fernando Etulain (comunicación personal) donde describe una técnica endovenosa con la lidocaína como anestésico de base junto con el uso de opiáceos, en la cual se menciona una dosis inicial hasta de 10 mg/kg/hora durante la primera hora.

Siempre se ha utilizado como complemento de la anestesia general balanceada para reducir los consumos de los anestésicos inhalados y de los opiáceos, según se constata en los reportes de estudios tanto de experimentación como clínicos.

REFERENCIAS

1. De Carlos JM, Viamonte MA. Farmacología de los anestésicos locales. *Anales* 1999;22.
2. Hille B. Local anesthetics: Hydrophilic and hydrophobic pathways for the drug-receptor reaction. *J Gen Physiol* 1977;69:497-515.
3. Catterall WA. Structure and function of voltage-sensitive ion channels. *Science* 1988;242:50-61.
4. Catterall WA. Structure and function of voltage-sensitive ion channels. *Science* 1994;265:1724-1728.
5. Butterworth JF, Strichartz GR. Molecular mechanisms of local anesthesia. *Anesthesiology* 1990;72:711-34.
6. McNulty MM, et al. Charge at the lidocaine binding site residue Phe-1759 affects permeation in human cardiac voltage gated sodium channels. *J Physiol* 2007;581.2:741-755.
7. Hemmings Jr HC. Neuroprotection by Na⁺ Channel Blockade. *J Neurosurg Anesthesiol* 2004;1:100-101.
8. Butterworth JF, Hammon JW. Lidocaine for neuroprotection: More Evidence of efficacy. *Anesth Analg* 2002;95:1131-3.
9. Druker M, Cardenas E, et al. Experimental studies on the effect of lidocaine on wound healing. *World J Surg* 1998;22:394-7.
10. Manuela JM, de Klaver, et al. Local anesthetic induced protection against lipopolisaccharide-induced injury in endothelial cells: The role of mitochondrial adenosine triphosphate-sensitive potassium channels. *Anesth Analg* 2006;102:1108-13.
11. Cooke ED, et al. Intravenous lidocaine in prevention of deep venous thrombosis after elective hip surgery. *Lancet* 1997;2:797-9.
12. Luostarinen V et al. Antithrombotic effects of lidocaine and related compounds on laser induced microvascular injury. *Acta Anesthesiol Scand* 1981;25:9-11.
13. Feinstein MG, et al. An analysis of the mechanism of local anesthetic inhibition of platelet aggregation and secretion. *J Pharmacol Exp Ther* 1976;197:215-28.
14. Baguley DM, et al. The inhibitory effect of intravenous lidocaine infusion on tinnitus after translabyrinthine removal of vestibular Schwannoma: a double blind, placebo controlled, crossover study. *Otol Neurotol* 2005;26:169-176.
15. Hollmann MW, Durlieux ME. Local Anesthetics and the inflammatory Response. *Anesthesiology* 2000;93-3:858-875.
16. Goodman & Gilman. The pharmacological basis of therapeutics. 12th edition 2011:841-842.
17. McCarthy RJ, Tuman K. Local Anesthetics. Ed William & Wilkins First Edition, in *Textbook of Intravenous Anesthesia* 1997;259:278.
18. Julian RM. Lidocaine in experimental epilepsy: Correlation of anti-convulsant effect with blood concentration. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1973;34:639-645.
19. Berenhard CG, Bohm E. Local anesthetics anticonvulsant. A study on experimental and clinical epilepsy. Stockholm: Alm Q V Ist & Wik Sell, 1965.
20. Kaba A, Laurent S, et al. Intravenous lidocaine infusion facilitates acute rehabilitation after laparoscopic colectomy. *Anesthesiology* 2007;106:11-18.
21. Koppert W, Weigand 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.
22. Martin F, Cherif K, et al. Lack of impact of intravenous lidocaine on analgesia, functional recovery and nociceptive pain threshold after total hip arthroplasty. *Anesthesiology* 2008;109:118-123.

23. Himes RS, DiFazio CA, et al. Effects of lidocaine on the anesthetic requirements for nitrous oxide and halotane. *Anesthesiology* 1977;47:437-40.
24. Bruno H. Pypendop. The effects of intravenous lidocaine administration on the minimum alveolar concentration of isoflourane in cats. *Anesth Analg* 2005;100:97-101.
25. García-Martín A, Calzada-Zorrilla JJ. Anestesia General en neurocirugía con lidocaína endovenosa, alloferin y respiración artificial. Trabajo presentado en el XI Congreso Mexicano de Anestesiología 1964.
26. Alcaraz M, Herrera M. Anestesia endovenosa con xilocaína. Ro 4816/5 Takaoka. *Rev Hosp Gral México* 1964.