

Lidocaína: aspectos generales y nuevas implicaciones en la inflamación

Dr. Gerardo Ochoa-Anaya,* Dra. Claudia Patricia Aguirre-Ibarra,** Dra. Montserrat Franco-Cabrera***

* Anestesiólogo Cardiovascular.
** Anestesióloga.
*** Residente de Anestesiología.

Hospital Ángeles Lomas.

Solicitud de sobretiros:

Dr. Gerardo Ochoa-Anaya
Avenida Vialidad de la Barranca S/N
Col. Valle de las Palmas
Hacienda de las Palmas, Huixquilucan de Degollado,
52763, Estado de México.
Tel: 52465000
E-mail: clau_aguirre@hotmail.com

Recibido para publicación: 24-01-2017

Aceptado para publicación: 11-04-2017

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

RESUMEN

La lidocaína fue descrita como anestésico local. Es bien sabido que, como tal, actúa a través del bloqueo de canales de sodio de la membrana celular de neuronas periféricas sensitivas, impidiendo el movimiento de iones de sodio y potasio a través de los receptores del nervio y por lo tanto, la conducción nerviosa. Ésta es la propiedad más conocida; sin embargo, en los últimos años se han encontrado muchas nuevas propiedades más allá de las características clásicas descritas como anestésico local. El objetivo de este artículo fue realizar una revisión bibliográfica sobre todas las propiedades descritas para la lidocaína, y así poder presentar una recolección de todas en un solo lugar.

Palabras clave: Lidocaína, usos, inflamación, anestésico local.

SUMMARY

Lidocaine's mechanism of action, as the other local anesthetics, is the blockade of Sodium channels from the cellular membrane in the peripheric sensitive neurons. This blockage, does not allow the movement of Sodium and Potassium through the receptors, therefore, it stops the nervous conduction. In the last few years, new properties of lidocaine have been discovered, and some of them are really different from the classic local anesthetic properties. Until now, these properties have not been described and analyzed, so the objective of this revision is to group this knowledge, both the recent discoveries and the classic previous information.

Key words: Lidocaine, uses, inflammation, local anesthetic.

INTRODUCCIÓN

La lidocaína, al igual que el resto de los anestésicos locales, actúa a través del bloqueo de canales de sodio (NaV 1.8 y NaV 1.9) de neuronas periféricas sensitivas. Como es ampliamente conocido, este bloqueo de membrana celular impide el movimiento de iones de sodio y potasio a través de los receptores del nervio y por lo tanto, la conducción nerviosa⁽¹⁾.

Estructura química

La estructura química de todo anestésico local consta de 4 subunidades: la subunidad 1 es el núcleo aromático, formado por un anillo bencénico que le da liposolubilidad a la molécula.

La subunidad 2 está conformada por la unión éster-amida que determina el tipo de metabolismo del fármaco, ya sea por pseudocolinesterasas plasmáticas (aminoésteres) o bien a nivel hepático (aminoamidas). La subunidad 3 consta de la cadena hidrocarbonada que también influye en la liposolubilidad, en la duración de acción y en la toxicidad. Finalmente, la subunidad 4 que es el grupo amina y le confiere la hidrosolubilidad y unión a proteínas plasmáticas⁽¹⁾.

Características farmacológicas principales

La lidocaína es considerada una base débil, la cual se une en 70% a proteínas plasmáticas, principalmente a la glicoproteína ácida alfa 1 y a altas concentraciones plasmáticas (a más de

10 µg/mL) también se une a la albúmina y tiende a causar efectos adversos⁽²⁻⁴⁾. Tiene un metabolito activo, la monoetil-glicinexilidida. Prácticamente toda la droga es metabolizada en el hígado antes de ser excretada⁽⁵⁾.

Usos

En los últimos años se han encontrado diferentes propiedades de la lidocaína, algunas de las cuales van más allá de las clásicas encontradas dentro de sus características como anestésico local. Estas propiedades dependerán de las diferentes concentraciones plasmáticas a las que se encuentre. Los efectos sobre los canales de sodio ocurren a 50-100 µM⁽³⁾; sin embargo, a concentraciones menores se les han atribuido distintos efectos tales como: neuroprotección^(3,6,7), antitrombóticos^(3,8,9), sobre la agregación plaquetaria^(3,10), como antiarrítmico^(2,3), en la cicatrización de heridas⁽³⁾, remisión de tinnitus^(2,3), en la hiperreactividad bronquial como antinociceptivo⁽³⁾, como bloqueador muscarínico y de dopamina^(3,11) y finalmente propiedades antiinflamatorias a 0.5-5.0 µg/mL o 2-20 µM que serán las que se discutirán a detalle en esta revisión⁽³⁾.

Lidocaína como antiinflamatorio

Inflamación

La inflamación provocada principalmente por los polimorfonucleares y macrófagos, favorece respuestas que destruyen en lugar de proteger al organismo en muchas condiciones tales como síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS), síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (SIRA) y falla orgánica múltiple^(3,10,12). La sepsis permanece como un reto para la medicina con una alta mortalidad a pesar de los avances en antibióticos y ventilación mecánica⁽¹³⁾, es por eso que se debe guiar las terapias hacia fármacos que disminuyan los efectos deletéreos de la inflamación tales como la lidocaína.

La inflamación local provocada por agresiones externas como infecciones, favorece la liberación de proteína C reactiva, citocinas (como IL1, IL6, IL8, factor de necrosis tumoral FNT), factor C3 del complemento, fibrinógeno, factor activador de plaquetas, entre otros. Las citocinas a su vez, favorecen quimiotaxis de neutrófilos, proliferación de linfocitos y respuestas como la fiebre. Los polimorfonucleares son atraídos al sitio de inflamación, se activan y se aumenta su actividad nicotinamida-adenina-dinucleótido-fosfato oxidasa (NADPH-oxidasa) por lo que se generan radicales libres de oxígeno y se realiza fagocitosis de los patógenos⁽³⁾.

Los receptores tipo Toll (TLR) son moléculas diseñadas para reconocer patrones de patógenos. Estas moléculas son cruciales en la inmunidad innata que es la primera línea de defensa en contra de infecciones microbianas. El TLR4 fue el primero que se encontró en mamíferos y responde ante la

interacción con bacterias Gram negativas. El TLR4 activa principalmente a Factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas (NF-KB) que a su vez, regula la transcripción de genes y enzimas proinflamatorias⁽¹⁴⁾. Diversos receptores TLR están también implicados en el desarrollo de autoinmunidad⁽¹⁵⁾.

Efectos benéficos variados de lidocaína

La lidocaína actúa principalmente en la vía innata de la inflamación. El aumento de la permeabilidad microvascular es común en muchas enfermedades inflamatorias como sepsis, quemaduras y peritonitis. Rimbäck et al⁽¹⁶⁾ realizaron un estudio *in vivo* en ratas con íleo obstructivo en el que demostró que la administración de lidocaína a 2 mg/kg suprime la reacción inflamatoria. Por su parte, Cassuto⁽¹⁷⁾ demostró que a 10 µg/kg/min hay supresión de adhesión de polimorfonucleares (PMN), menor producción de metabolitos de oxígeno, de prostaglandinas y leucotrienos; mismos efectos que se pierden si se aumenta la dosis a 30 µg/kg/min probablemente debido a que de 1 µg/mL a 1 mg/mL la lidocaína provoca vasoconstricción; sin embargo, a mayores concentraciones provoca vasodilatación.

Los leucotrienos, en especial LTB₄, son importantes en la inflamación debido a que son potentes estimuladores de PMN y monocitos; provocan diapédesis, formación de superóxidos y aumentan la permeabilidad vascular. Sinclair⁽¹⁸⁾ demostró que la lidocaína de 2-20 mM inhibe a LTB₄.

La interleucina 1-α también es un mediador importante de la inflamación ya que al actuar en los receptores de PMN, estimula la liberación de sustancia P⁽¹⁹⁾, la fagocitosis, la quimiotaxis y la degranulación. La lidocaína *in vitro*, de 0.2 a 20.0 mM, inhibe la liberación de IL-1α según Sinclair et al⁽¹⁸⁾.

La IL-6 estimula la síntesis de proteínas de fase aguda por los hepatocitos, crecimiento de linfocitos B y liberación de neutrófilos⁽¹⁹⁾. La sensibilización de PMN se describe como un proceso de potencialización de los mismos en respuesta a FNTα, factor activador de plaquetas, IL-8 y factor estimulador de granulocitos. *In vitro*, la lidocaína bloquea este proceso según Fischer⁽²⁰⁾.

A pesar de todos estos efectos descritos en la vía innata, actualmente se está estudiando el efecto de la lidocaína en la inmunidad mediada por células T. Este efecto se sospechó debido a las reacciones alérgicas por contacto provocadas por la lidocaína, que se describen como reacciones de hipersensibilidad tipo IV y que no forman parte de la vía innata de la inflamación⁽²¹⁾. Por otro lado, las células dendríticas juegan un papel crucial de enlace entre la inmunidad innata y la adquirida; las citocinas inflamatorias IL12, IL6, IL1-B son producidas por este tipo de células a través de diferentes receptores TLR⁽¹⁵⁾. Se demostró *in vitro* que la administración de lidocaína disminuye la expresión de IL12A, IL12b, IL6 e

IL1b⁽¹⁴⁾; aumenta las concentraciones de IL 10 y que disminuye la diferenciación de celular colaboradoras tipo 1 (Th1)⁽¹⁵⁾.

En cuanto a sus efectos en el postoperatorio, la administración de lidocaína reduce las reacciones inflamatorias durante la histerectomía abdominal^(19,22), disminuye el dolor en la cirugía abdominal⁽²³⁾, el consumo de opioides perioperatorios^(22,24), la incidencia de dolor crónico postmastectomía⁽¹⁵⁾ y facilita la función intestinal⁽¹⁹⁾.

Se debe tener en cuenta que las concentraciones plasmáticas de lidocaína y de monoetilglicinexilidina tienen diferentes perfiles farmacocinéticos cuando se administran en el paciente anestesiado y en el paciente despierto, ya que la depuración y la vida media de eliminación son mayores en el paciente despierto, y resultan en mayores concentraciones plasmáticas en el paciente anestesiado^(5,25).

Se ha estudiado también el efecto antihiperálgico^(19,26) así como su efecto en el dolor neuropático agudo en ratas, secundario a trauma medular⁽²⁶⁾. Los mecanismos de acción investigados son a través del aumento de acetilcolina en el líquido cefalorraquídeo lo cual disminuye las vías descendentes del dolor⁽²⁷⁾, a través de la inhibición de receptores de glicina⁽²⁸⁾, a través de la disminución en la despolarización postsináptica mediada por receptores N-metil-D-aspartato (NMDA)⁽²⁹⁾ y finalmente, a través de la liberación de opioides endógenos^(30,31). La dosis segura será menor a 5 mg/kg en 30 minutos para alcanzar concentraciones plasmáticas de 5 µg/mL⁽⁵⁾.

Efectos cardiovasculares de lidocaína

Desde 1950, Southworth y colaboradores presentaron evidencia del efecto antiarrítmico de la lidocaína ya que lograron controlar arritmias ventriculares⁽³²⁾. Posteriormente en 1972, Josephson y colaboradores demostraron su utilidad en arritmias supraventriculares que no sean de reentrada debido a su efecto en la fase 4 de la despolarización⁽³³⁾.

Por otro lado, durante la isquemia miocárdica ocurren interacciones entre PMN y el endotelio. Posteriormente al ocurrir la reperfusión, hay lesión en el miocardio provocada por metabolitos derivados del oxígeno, IL-6 e IL-8. Recientemente, Lee y colaboradores⁽³⁴⁾ realizaron un estudio en cerdos en el que demostraron que la lidocaína disminuye el tamaño del infarto después de la reperfusión.

Usos de lidocaína en infección y sepsis

Debido a los efectos previamente mencionados, se podría asumir que la lidocaína favorecería las infecciones debido a la depresión de PMN; sin embargo, se ha visto que los PMN restantes son capaces de minimizar este riesgo y que la lidocaína a concentraciones milimolares tiene efectos bactericidas como lo demostraron Sakuragi et al⁽³⁵⁾ y Weinstein et al⁽³⁶⁾.

Estos estudios demostraron que la lidocaína a 37 µM, limitó el crecimiento de *Escherichia coli* y de *Streptococcus pneumoniae*. Otro estudio en ratones con peritonitis séptica, en el que la proteína nuclear *High mobility group box 1 protein* (HMGB1) está implicada como indicador de inflamación crónica, endotoxemia y sepsis^(37,38) demostró que los ratones tratados con lidocaína, tuvieron menores concentraciones de esta proteína⁽¹²⁾.

Efectos de lidocaína en lesión pulmonar

Las citocinas y las células inflamatorias antes mencionadas, se extravasan y acumulan en el pulmón y provocan lesión pulmonar aguda^(12,39,40). El estudio de Nishina et al en conejos, demuestra que la lidocaína en bolo de 2 mg/kg + infusión de 2 mg/kg/h preventiva para obtener concentraciones plasmáticas de 1.2-2.5 µg/mL [5-10 µM], disminuye la lesión pulmonar por inflamación secundaria a ácido clorhídrico. Se encontró que las concentraciones de IL6 e IL8 fueron menores en el líquido broncoalveolar y esto favoreció que aumentara la presión parcial de oxígeno^(39,41).

Por otro lado, Schmidt et al encontraron que el tratamiento con lidocaína en ratas con sepsis, disminuyó la adherencia, activación y migración de polimorfonucleares⁽⁴⁰⁾.

Takao et al demostraron en conejos que a 1.4-2.5 µg/mL [6-10 µM] se disminuyen los factores quimiotácticos C3a, C5a, TNFα, IL-1β broncoalveolares, por lo que hubo menor edema, menor extravasación de albúmina y menores cambios histopatológicos en el pulmón⁽⁴²⁾.

Por otro lado, la infusión de lidocaína de 2-8 mg/kg/h limita el daño asociado a ventilador ya que aumenta los niveles de IL-10 en murinos sometidos a ventilación mecánica por cuatro horas⁽⁴⁾. Este hallazgo es importante ya que concentraciones bajas de IL-10 pueden favorecer la formación de SIRA.

La lidocaína endovenosa disminuye la respuesta inflamatoria a la isquemia del tejido inducido por citocinas a través de la activación de canales de potasio⁽⁴³⁾.

En el estudio de Adamzik y colaboradores, se comprobó que la lidocaína intravenosa a 2 mg/kg en 5 minutos y luego 3 mg/kg/min por 10 minutos, redujo la resistencia de la vía aérea en pacientes intubados con asma⁽⁴⁴⁾.

Garutti y colaboradores demostraron que la lidocaína a 1.5 mg/kg + infusión a 1.5 mg/kg/h, disminuye el FNTα en puercos sometidos a resección pulmonar, en los cuales existe una reacción inflamatoria esperada provocada por la ventilación unipulmonar, que a corto plazo favorece el riesgo de infección y de SRIS^(45,46).

Efectos de lidocaína en protección renal y hepática

Como ya se mencionó, la sepsis induce una rápida secreción de mediadores de la inflamación incluyendo FNTα, inter-

ferón γ , IL- β que desencadenan el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, disfunción orgánica múltiple o bien la muerte⁽¹⁴⁾.

Por otro lado existe la vía de inhibición de proteína activadora 1 (AP1), en la cual los lipopolisacáridos activan a los receptores TLR4 en macrófagos, esto provoca la transcripción de factores y proteínas como NF- κ B y AP-1 que posteriormente activan la transcripción de FNT α , IL-1 β , e IL-6. El mecanismo de acción en esta vía es a través de los receptores *toll-like* TLR4^(7,10,14,27,47,48).

Toda esta cascada conlleva graves consecuencias hepáticas como: malformación importante del tejido, edema intracelular e intersticial y áreas grandes de necrosis. Los cambios en el riñón incluyen edema intersticial, hiperemia tubularrenal y edema del endotelio⁽³⁷⁾.

Gallos y cols⁽¹³⁾ así como Liu y cols⁽¹⁴⁾ demostraron que el tratamiento con lidocaína al 10% a 5 mg/kg cada 2 horas por 24 horas, disminuyó la lesión renal y hepática, bajó la magnitud de apoptosis y además aumentó la supervivencia de ratas y murinos sépticos, respectivamente. Se cree que este efecto es debido a la disminución en la expresión de TLR4, NF- κ B e IL-6, que están aumentados en el paciente séptico. Wang y colaboradores demostraron también la efectividad de la lidocaína en ratones sépticos, pero a dosis de 3 a 9 mg/kg. En este estudio también se realizaron cuantificaciones de FNT α , aspartato aminotransferasa (AST), alanina aminotransferasa (ALT), creatinina y nitrógeno ureico (BUN) que salieron más elevadas en el grupo de sepsis⁽¹⁰⁾. La mieloperoxidasa en una enzima presente en los leucocitos nos traduce la infiltración leucocitaria a tejidos; Gallos y colaboradores observaron que había un aumento de ésta y de moléculas de adhesión intercelular tipo 1 (ICAM-1) en los murinos no tratados con lidocaína.

Efectos de lidocaína en protección cerebral

Las citocinas proinflamatorias FNT α , IL-1 β , IL-6 e IL-8 favorecerán la hidrólisis de la membrana fosfolípida a través de la vía de la fosfolipasa A2 independiente de calcio de grupo VIA (iPLA2-VIA)^(12,19).

Laleno y cols⁽²⁵⁾ demostraron que la lidocaína en infusión de 1 mg/kg/h disminuyó los niveles de IL6 y fosfolipasa A2 en pacientes con hematomas epidurales. Las lesiones primarias cerebrales causadas por trauma, pueden activar cascadas inflamatorias, caracterizadas por la liberación de IL6, FNT α , radicales libres e isquemia. Esta respuesta conforma la lesión secundaria provocada por apoptosis y necrosis además de edema. Es por ello que la lidocaína tiene efectos benéficos en estos pacientes, ya que inhibe la vía apoptótica de las zonas de penumbra.

Por otro lado, cuando se administra a 1.5 mg/kg en electroencefalogramas isoelectrónicos, la lidocaína puede disminuir el consumo metabólico de oxígeno en un 15% y a bajas dosis, tiene un efecto anticonvulsivo⁽¹²⁾.

Chen y colaboradores demostraron los efectos neuroprotectores en pacientes de edad avanzada sometidos a cirugía de columna⁽⁴⁶⁾. Administraron en bolo a 1 mg/kg en 5 minutos y posteriormente en infusión a 1.5 mg/kg/h hasta el final de la cirugía. Al finalizar encontraron mejoría en la función cognitiva con el examen minimental (MMSE: *mini-mental state examination*) en el tercer día de postoperatorio y menores niveles de IL-6 y MDA.

Toxicidad por lidocaína

Debido a todos los beneficios de la lidocaína ya mencionados, se debe tener en cuenta el perfil de seguridad con el que cuenta. De acuerdo a la FDA, la dosis de lidocaína con epinefrina no debe exceder 7 mg/kg cada 90 minutos⁽⁴⁹⁾, que es el tiempo de vida media, mientras que la dosis de lidocaína simple debe ser de 4.5 a 5 mg/kg⁽⁵⁰⁾. Es importante mencionar que por arriba de esta dosis se puede obtener concentraciones plasmáticas mayores a 3 μ g/mL, lo cual provoca los primeros síntomas de toxicidad tales como mareo. Con concentraciones superiores a 5 μ g/mL, se pueden presentar fasciculaciones, tinnitus y parestesias; y con concentraciones mayores a 9 μ g/mL aparecen convulsiones, coma y paro cardiorrespiratorio⁽⁴⁹⁾.

La dosis de 7 mg/kg incluye a la anestesia epidural, los bloqueos periféricos y la infiltración local. Sin embargo, la infiltración percutánea utilizada en Cirugía Plástica o bien en Dermatología cambia significativamente, donde se recomiendan dosis totales de 300 mg diluidos en 60 mL de lidocaína del 0.5 al 1%, sin recomendaciones acerca de las dosis extras. Se debe considerar también que estas recomendaciones aplican para pacientes con función hepática normal⁽⁴⁹⁾.

CONCLUSIONES

Según se vio en esta revisión de la literatura, la lidocaína, uno de los fármacos más utilizados en nuestro actuar como anesthesiólogos y uno de los fármacos de más fácil acceso tanto en hospitales públicos como privados en nuestro país, presenta nuevos usos y beneficios. El resurgimiento de este fármaco por las nuevas propiedades descritas, abre un panorama prometedor ya que nuevos ensayos clínicos aleatorizados en humanos confirmarán todos los efectos benéficos. Valdrá la pena seguir pendientes de éstas descripciones y analizar la conveniencia de los usos no clásicos de otros fármacos comunes como la lidocaína.

REFERENCIAS

- Hernández-Bernal E. Lidocaína intravenosa como anestésico de base en neurocirugía. *Rev Mex Anesthesiol*. 2011;34:133-137.
- Míchiardi M. Lidocaína. Su uso como antiarrítmico. *Rev Arg Anest*. 1995;53:41-49.
- Hollmann MW, Durieux ME. Local anesthetics and the inflammatory response: a new therapeutic indication? *Anesthesiology*. 2000;93:858-875.
- Van der Wal S, Steggers M, van Berkum B, Kox M, van der Laak J, van der Hoeven J, Vissers K, Scheffer J. Lidocaine increases the anti-inflammatory cytokine IL-10 following mechanical ventilation in healthy mice. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2015;59:47-55.
- Lauretti GR. Mechanisms of analgesia of intravenous lidocaine. *Rev Bras Anesthesiol*. 2008;58:283-285.
- McNulty MM, Edgerton GB, Shah RD, Hanck DA, Fozzard HA, Lipkind GM. Charge at the lidocaine binding site residue Phe-1759 affects permeation in human cardiac voltage-gated sodium channels. *J Physiol*. 2007;581:741-755.
- Hemmings HC Jr. Neuroprotection by Na⁺ channel blockade. *J Neurosurg Anesthesiol*. 2004;1:100-101.
- De Klaver MJ, Weingart SG, Obrig T, Rich FG. Local anesthetic induced protection against lipopolisaccharide-induced injury in endothelial cells: the role of mitochondrial adenosine triphosphate-sensitive potassium channels. *Anesth Analg*. 2006;102:1108-1113.
- Cooke ED, Bowcock SA, Lloyd MJ, Pilcher MF. Intravenous lidocaine in prevention of deep venous thrombosis after elective hip surgery. *Lancet*. 1997;2:797-799.
- Wang HL, Xing YQ, Xu YX, Rong F, Lei WF, Zhang WH. The protective effect of lidocaine on septic rats via the inhibition of high mobility group box 1 expression and NF-κB activation. *Mediators Inflamm* 2013;2013:570370.
- Tavares MF, Campos RM, Alvene AJ, Calvano LA. Systemic lidocaine for perioperative analgesia: a literature review. *J Anest & Inten Care Med*. 2015;1:555551. doi: 10.19080/JAICM.2015.01.555551
- 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;5:1-8.
- Gallos G, Jones DR, Nasr S, Emala CW, Lee HT. Local anesthetics reduce mortality and protect against renal and hepatic dysfunction in murine septic peritonitis. *Anesthesiology*. 2004;101:902-911.
- Liu J, Zhang H, Qi Z, Zheng X. Lidocaine protects against renal and hepatic dysfunction in septic rats via downregulation of Toll-like receptor 4. *Mol Med Rep*. 2014;9:118-124.
- Terwaki 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;18:139-146.
- Rimbäck G, Cassuto J, Wallin G, Westlander G. Inhibition of peritonitis by amide local anesthetics. *Anesthesiology*. 1988;69:881-886.
- Cassuto J, Nelgard P, Stage L, Jonsson A. Amide local anesthetics reduce albumin extravasation in burn injuries. *Anesthesiology*. 1990;72:302-307.
- Sinclair R, Eriksson AS, Gretzer C, Cassuto J, Thomsen P. Inhibitory effects of amide local anaesthetics on stimulus-induced human leukocyte metabolic activation, LTB4 release and IL-1 secretion *in vitro*. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1993;37:159-165.
- Perez R, Balboa MA, Balsinde J. Group IVA Phospholipase A2 derived lysophosphatidylcholine as a direct eat me signals for macrophages. Eicosanoid Research Division, Institute of Molecular Biology and genetics, Spanish Research Council and University of Valladolid school of Medicine. 47005 Valladolid, Spain. 13th Euroconference on Apoptosis. 2005;15:79.
- Fischer LG, Conrad B, Krumm B, Hollmann MW, Durieux ME. Time-dependent attenuation by lidocaine of respiratory burst in human neutrophils primed with lysophosphatic acid. *Anesth Analg*. 2000;90:S405.
- Jeon YT, Na H, Ryu H, Chung Y. Modulation of dendritic cell activation and subsequent th1 cell polarization by lidocaine. *PLoS ONE*. 2015;10(10):e0139845. doi: 10.1371/journal.pone.0139845.
- Yardeni IZ, Beilin B, Maybrud E, Levinson Y, Bessler H. The effect of perioperative intravenous lidocaine on postoperative pain and immune function. *Anesth Analg*. 2009;109:1464-1469.
- McCarthy GC, Megalla SA, Habib AS. Impact of intravenous lidocaine infusion on postoperative analgesia and recovery from surgery: a systematic review of controlled trials. *Drugs*. 2010;70:1149-1163.
- Kaba A, Laurent SR, Detroz BJ, Sessler DI, Durieux ME, Lamy ML, et al. Intravenous lidocaine infusion facilitates acute rehabilitation after laparoscopic colectomy. *Anesthesiology*. 2007;106:11-18.
- Thomasy SM, Pypendop BH, Ilkiw JE, Stanley SD. Pharmacokinetics of lidocaine and its active metabolite, monoethylglycinexylidide, after intravenous administration of lidocaine to awake and isoflurane-anesthetized cats. *Am J Vet Res*. 2005;66:1162-1166.
- Kawamata M, Sugino S, Narimatsu E, Yamauchi M, Kiya T, Furuse S, et al. Effects of systemic administration of lidocaine and QX-314 on hyperexcitability of spinal dorsal horn neurons after incision in the rat. *Pain*. 2006;122:68-80.
- Abelson KS, Høglund AU. Intravenously administered lidocaine in therapeutic doses increases the intraspinal release of acetylcholine in rats. *Neurosci Lett*. 2002;317:93-96.
- Biella G, Sotgiu ML. Central effects of systemic lidocaine mediated by glycine spinal receptors: an iontophoretic study in the rat spinal cord. *Brain Res*. 1993;603:201-206.
- Nagy I, Woolf CJ. Lidocaine selectivity reduces C fibre evoked neuronal activity in rat spinal cord *in vitro* by decreasing N-methyl-D-aspartate and neurokinin receptor-mediated postsynaptic depolarizations; implications for the development of novel centrally acting analgesics. *Pain*. 1996;64:59-70.
- Coda B, Bausch S, Haas M, Chavkin C. The hypothesis that antagonism of fentanyl analgesia by 2-chloroprocaine is mediated by direct action on opioid receptors. *Reg Anesth*. 1997;22:43-52.
- Cohen SP, Mao J. Is the analgesic effect of systemic lidocaine mediated through opioid receptors? *Acta Anaesthesiol Scand*. 2003;47:910-911.
- Southworth JL, McKeckin VA, Peirce EC, Rawson FL. Ventricular fibrillation precipitated by cardiac catheterization. Complete recovery of a patient after fortyfive minutes. *J Am Med Assoc*. 1950;143:717-720.
- Josephson ME, Caracta AR, Lau SH, Gallager JJ, Damato AN. Effects of lidocaine on refractory periods in a man. *Am Heart J*. 1972;84:778-786.
- Lee R, Nitta T, Schmid RA, Schuessler RB, Harris KM, Gay WAJ. Retrograde infusion of lidocaine or L-arginine before reperfusion reduces myocardial infarct size. *Ann Thorac Surg* 1998;65:1353-1359.
- Sakuragi T, Ishino H, Dan K. Bactericidal activity of clinically used local anesthetics on *Staphylococcus aureus*. *Reg Anesth*. 1996;21:239-242.
- Weinstein MP, Maderazo E, Tilton R, Maggini G, Quintiliani R. Further observations on the antimicrobial effects of local anesthetic agents. *Curr Ther Res Clin Exp*. 1975;17:369-374.
- Wang H, Bloom O, Zhang M, Vishnubhakat JM, Ombrellino M, Che J, et al. HMG-1 as a late mediator of endotoxin lethality in mice. *Science*. 1999;285:248-251.
- Yang H, Ochani M, Li J, Qiang X, Tanovic M, Harris HE, et al. Reversing established sepsis with antagonists of endogenous high-mobility group box 1. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2004;101:296-301.
- Nishina K, Mikawa K, Takao Y, Shiga M, Naekawa N, Obara H. Intravenous lidocaine attenuates acute lung injury induced by hydrochloric acid aspiration in rabbits. *Anesthesiology*. 1998;88:1300-1309.
- Schmidt W, Schmidt H, Bauer H, Gebhard MM, Martin E. Influence of lidocaine on endotoxin-induced leukocyte-endothelial cell adhesion and macromolecular leakage *in vivo*. *Anesthesiology*. 1997;87:617-624.

41. Mikawa K, Nishina K, Tamada M, Takao Y, Maekawa N, Obara H. Aminoguanidine attenuates endotoxin-induced acute lung injury in rabbits. *Crit Care Med*. 1998;26:905-911.
42. Takao Y, Mikawa K, Nishina K, Maekawa N, Obara H. Lidocaine attenuates hyperoxic lung injury in rabbits. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1996;40:318-325.
43. de Klaver MJ, Buckingham MG, Rich GF. Lidocaine attenuates cytokine-induced cell injury in endothelial and vascular smooth muscle cells. *Anesth Analg*. 2003;97:465-470.
44. Adamzik M, Groeben H, Farahani R, Lehmann N, Peters J. Intravenous lidocaine after tracheal intubation mitigates bronchoconstriction in patients with asthma. *Anesth Analg*. 2007;104:168-172.
45. Garutti I, Rancan L, Simon C, Cusati G, Sanchez PG, Moraga F, et al. Intravenous lidocaine decreases tumor necrosis factor alpha expression both locally and systemically in pigs undergoing lung resection surgery. *Anesth Analg*. 2014;119:815-828.
46. Chen K, Wei P, Zheng Q, Zhou J, Li J. Neuroprotective effects of intravenous lidocaine on early postoperative cognitive dysfunction in elderly patients following spine surgery. *Med Sci Monit*. 2015;21:1402-1407.
47. Sabroe I, Dower S, Whyte M. The role of toll-like receptors in the regulation of neutrophil migration, activation, and apoptosis. *Clin Infect Dis*. 2005;41:S421-426.
48. Nishida J, McCuskey RS, McDonnell D, Fox ES. Protective role of NO in hepatic microcirculatory dysfunction during endotoxemia. *Am J Physiol*. 1994;267:G1135-1141.
49. Alam M, Ricci D, Havey J, Rademaker A, Witherspoon J. Safety of peak serum lidocaine concentration after Mohs micrographic surgery: a prospective cohort study. *J Am Acad Dermatol*. 2010;63:87-92.
50. Tierney K, Murano T, Natal B. Lidocaine induced cardiac arrest in the emergency department: effectiveness of lipid therapy. *J Emerg Med*. 2016;50:47-50.