



Efectividad analgésica de lidocaína en bolo en el transoperatorio vs perfusión continua para control del dolor postoperatorio en cirugía general

Analgesic effectiveness of lidocaine in bolus in the transoperative versus continuous perfusion for postoperative pain control in general surgery

Karen Beatriz Pinto González,* Lizbeth Cañas Lucero,† Héctor Carrero Soto,‡ María Elena Pinto Segura§

Citar como: Pinto GKB, Cañas LL, Carrero SH, Pinto SME. Efectividad analgésica de lidocaína en bolo en el transoperatorio vs perfusión continua para control del dolor postoperatorio en cirugía general. Acta Med GA. 2024; 22 (5): 386-391. <https://dx.doi.org/10.35366/118816>

Resumen

Introducción: el dolor es uno de los temores más comunes en pacientes programados para algún tipo de intervención quirúrgica. La lidocaína se ha propuesto como un medicamento eficaz para el manejo del dolor; sin embargo, no se ha identificado cuál es el mejor método (bolo, infusión continua) ni el momento específico para mejores resultados. **Objetivo:** determinar la efectividad analgésica de lidocaína en bolo en el transoperatorio versus perfusión continua para control del dolor postoperatorio en cirugía general. **Material y métodos:** se realizó un ensayo clínico controlado en el Hospital Angeles Clínica Londres. Se seleccionaron a pacientes programados, del área de cirugía general, para cirugías abiertas o laparoscópicas, bajo anestesia general. Fueron divididos en tres grupos de acuerdo al modo de administración de lidocaína. Los casos con una escala visual analógica (EVA) menor a 3, se consideraron con efectividad analgésica. **Resultados:** se evaluaron 156 pacientes, se logró eficacia analgésica en el 80.1% de casos, al comparar por grupos, el 100% de casos que recibieron lidocaína tuvieron adecuado control del dolor. **Conclusión:** el uso de lidocaína en el transoperatorio permite un adecuado control del dolor en pacientes que se someten a cirugía, logrando eficacia analgésica, en comparación con aquellos que no la reciben.

Palabras clave: lidocaína en bolo, lidocaína en perfusión, efectividad analgésica, dolor postoperatorio.

Abstract

Introduction: pain is one of the most common fears in patients scheduled for surgical intervention. Lidocaine has been proposed as an effective medication for pain management; however, the best method (bolus, continuous infusion) or the specific moment for better results has not been identified. **Objective:** to determine the analgesic effectiveness of intraoperative bolus lidocaine vs. continuous perfusion for postoperative pain control in general surgery. **Material and methods:** Hospital Angeles Clínica Londres conducted a controlled clinical trial. Scheduled patients were selected only from the general surgery area, whether open or laparoscopic surgeries, under general anesthesia. They were divided into 3 groups according to the method of administration of the lidocaine. Cases with a visual analogue scale (VAS) of less than three were considered to have analgesic effectiveness. **Results:** 156 patients were evaluated, and analgesic efficacy was achieved in 80.1% of cases. When compared by groups, 100% of cases that received lidocaine had adequate pain control. **Conclusion:** the use of lidocaine in the intraoperative period allows adequate pain control in patients who undergo surgery, achieving analgesic efficacy compared to those who do not receive it.

Keywords: bolus lidocaine, perfusion lidocaine, analgesic effectiveness, postsurgical pain.

* Residencia de anestesiología, Facultad Mexicana de Medicina de la Universidad La Salle. Ciudad de México, México.

† Médico adscrito al Servicio de Anestesiología. Hospital Angeles Clínica Londres.

§ Profesora titular del curso de Anestesiología, Facultad Mexicana de Medicina de la Universidad La Salle. Ciudad de México, México.

Correspondencia:

Karen Beatriz Pinto González

Correo electrónico: karen_pinto91@outlook.com

Aceptado: 10-11-2023.



INTRODUCCIÓN

De los temores más comunes en los pacientes programados para algún tipo de intervención quirúrgica es el dolor, el cual podría influir consecuentemente en la recuperación y satisfacción postoperatorias.¹⁻³

Es bien conocido el uso de analgésicos y opioides para el manejo del dolor intra y postoperatorio; sin embargo, debido a sus efectos colaterales, se han propuesto algunas alternativas con menores efectos colaterales.^{4,5}

El manejo inadecuado del dolor trae como consecuencia, aumento en el número de días de estancia hospitalaria, el uso de opioides, el tiempo de recuperación y, sobre todo, el éxito de la operación.⁶⁻⁸

A pesar de que el dolor postoperatorio es variable en los pacientes y depende de diferentes factores como los antes mencionados, hasta en 80% de los pacientes sometidos a alguna intervención quirúrgica no se puede manejar de forma satisfactoria.^{1,9}

En la actualidad, la lidocaína se ha propuesto como un medicamento eficaz para el manejo del dolor; sin embargo, no se ha identificado cuál es el mejor método (bolo, infusión continua) ni el momento específico para mejores resultados.^{10,11}

Dentro los mecanismos de acción de la lidocaína,¹²⁻¹⁴ se encuentra la inhibición de los canales de iones como sodio, potasio y calcio, además inhibe el sistema glicinérgico y a los receptores NMDA (N-metil-D-aspartato); estimula a los receptores opioides, disminuye la conducción excitatoria de las fibras C amielínicas, suprime los reflejos polisinápticos de la asta dorsal espinal y estimula a los receptores muscarínicos y nicotínicos, también logra actuar a nivel cerebral.¹⁵⁻¹⁷

En estudios recientes, se ha demostrado que el uso de lidocaína mediante infusión durante el transoperatorio y el postoperatorio, ha logrado reducir el dolor, el uso de opioides y los días de hospitalización.¹⁸⁻²⁰

MATERIAL Y MÉTODOS

Se llevó a cabo un ensayo clínico controlado, de tipo observacional, analítico, comparativo, prospectivo y longitudinal en el Hospital Angeles Clínica Londres, de la Ciudad de México, en el periodo comprendido del 15 de enero de 2022 al 30 de marzo de 2023. Se seleccionaron a pacientes programados, únicamente del área de cirugía general, para cirugías abiertas o laparoscópicas, bajo anestesia general, cuyo tiempo quirúrgico no excediera las tres horas. Se excluyeron pacientes con dolor crónico o con uso crónico de opioides. Fueron divididos en tres grupos de acuerdo con la modalidad de administración de lidocaína que el anestesiólogo titular eligió para su paciente; se estandarizó la técnica anestésica y el esquema de adyuvantes utilizados, se excluyeron pacientes en los que se usaron técnicas

regionales o bloqueo neuroaxial. Grupo A: se administró lidocaína en perfusión continua, a razón de 1 mg/kg/h de peso ideal, que se inició desde el momento de la inducción anestésica y se detuvo al término de la cirugía; se registró la dosis total administrada al paciente al término del procedimiento. Grupo B: se administró 1 mg/kg de acuerdo con el peso ideal del paciente, cada 60 minutos en bolo intravenoso, a razón de un minuto por cada bolo administrado. Grupo C: pacientes a los que no se les administró lidocaína, este grupo fue utilizado como grupo control.

Posteriormente en el área de recuperación, se registró una evaluación de dolor postoperatorio a la entrada a la Unidad de Cuidados Postanestésicos (UCPA), una hora después de su ingreso y al día siguiente de la primera noche del postoperatorio, usando la escala numérica análoga del 0 al 10. Los casos con una escala visual analógica (EVA) menor a 3, se consideraron con efectividad analgésica. Para el análisis de datos se integraron variables sociodemográficas de los pacientes como: edad, sexo, estado nutricional, peso, talla, índice de masa corporal (IMC), comorbilidades (diabetes mellitus tipo 2 [DM2], hipertensión arterial sistémica [HAS], insuficiencia renal crónica [IRC]), EVA, tensión arterial (TA) sistólica, TA diastólica, frecuencia cardíaca y respiratoria, presión arterial media (PAM).

De acuerdo con las características del estudio en cuestión, se realizó cálculo de tamaño de muestra para dos proporciones, con una precisión de 5%, y seguridad estadística de 95%.

Se espera demostrar que al menos 80% de los pacientes del grupo A (lidocaína en perfusión continua a razón de 1 mg/kg/h), presentará efectividad en control del dolor, mientras que el grupo B (1 mg/kg/cada 60 minutos en bolo intravenoso) presentará efectividad en el control del dolor en un 95% de los casos; y el grupo C (grupo control), no recibirá la administración de lidocaína.

Análisis estadístico. *Análisis univariado:* 1) Variables cualitativas: frecuencias absolutas y proporciones. 2) Variables cuantitativas: dependiendo de la distribución de éstas, evaluada por la prueba de Kolmogórov-Smirnov, se describieron medias y desviaciones estándar para distribución normal, y mediana y rango intercuartil para variables de distribución no normal.

Análisis bivariado: 1) Para realizar comparaciones entre las medias o medianas de las variables cuantitativas, se utilizó U de Mann-Whitney. Para variables cualitativas se usó prueba de χ^2 o prueba exacta de Fisher, dependiente de la cantidad de eventos observados; se consideró un valor de $p < 0.05$ como estadísticamente significativo. 2) Se estimaron razones de momios con valor de $p < 0.05$ como estadísticamente significativo, con intervalo de confianza de (IC95%), con la finalidad de obtener la razón de ventajas entre los grupos de intervención en comparación

Tabla 1: Distribución de las variables numéricas.

Tipo	N	Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar
Edad (años)	156	23.00	88.00	51.95	15.80
Peso (kg)	156	42.00	110.00	72.35	12.61
Talla (m)	156	1.48	1.80	1.64	0.08
Índice de masa corporal (kg/m ²)	156	18.67	42.97	26.78	3.60
Tensión arterial sistólica (mmHg)	156	90.00	159.00	122.35	17.34
Tensión arterial diastólica (mmHg)	156	50.00	98.00	77.55	12.81
Presión arterial media (mmHg)	156	80.00	135.00	107.42	14.79
Frecuencia cardiaca (lpm)	156	54.00	118.00	76.27	14.93
Frecuencia respiratoria (rpm)	156	12.00	22.00	15.76	2.39

Lpm = latidos por minuto. rpm = respiraciones por minuto.

con los casos de efectividad analgésica en el control del dolor postquirúrgico.

RESULTADOS

Esta investigación fue realizada en el Hospital Angeles Clínica Londres, diseñada y estructurada bajo los lineamientos preestablecidos por el Servicio de Anestesiología y Cirugía General, con el objetivo de determinar la efectividad analgésica de lidocaína en bolo en el transoperatorio versus perfusión continua para control del dolor postoperatorio en cirugía general.

Se evaluaron un total de 156 casos con edades entre 23 a 88 años (media 51.95 ± 15.80 años), con peso promedio de 72.35 ± 12.61 kg y estatura media de 1.64 ± 0.08 metros. El IMC medio para la muestra fue 26.78 ± 3.60 ; en cuanto a los parámetros vitales, la media de tensión arterial sistólica de la muestra fue 122.35 ± 17.34 mmHg y la diastólica 77.55 ± 12.81 mmHg, la media de presión arterial media fue 107.42 ± 14.79 , la media de frecuencia cardiaca fue 76.27 ± 14.93 latidos por minuto (lpm) y la respiratoria 15.76 ± 2.39 respiraciones por minuto (rpm) (Tabla 1).

Del total de casos evaluados, 52.6% (n = 82) correspondieron al sexo femenino y el 47.4% (n = 74) restante masculino (Tabla 2).

La distribución de los casos fue de la siguiente: 35.3% (n = 55) recibieron lidocaína en bolos (grupo A), 33.3% (n = 52) lidocaína en perfusión continua (grupo B) y 31.4% (n = 49) no recibieron lidocaína (grupo control) (Tabla 3).

Respecto al dolor

1. Al ingreso, 46.8% (n = 73) presentaban dolor leve, el 37.2% (n = 58) dolor moderado y el 16% (n = 25) dolor severo.

Tabla 2: Distribución de los casos por sexo.

Tipo	N	%	% válido	% acumulado
Femenino	82	52.6	52.6	52.6
Masculino	74	47.4	47.4	100.0
Total	156	100.0	100.0	

2. Al egreso, 71.8% (n = 112) manifestaron dolor leve, 20.5% (n = 32) dolor moderado y 7.7% (n = 12) dolor severo.
3. En el día uno, 55.8% (n = 87) tuvieron dolor leve, 30.1% (n = 47) dolor moderado y 14.1% (n = 22) dolor severo.

De acuerdo con estos datos, en 80.1% (n = 125) de los casos evaluados, la analgesia fue efectiva.

Respecto a los antecedentes patológicos de los pacientes estudiados, 26.3% (n = 41) presentaban hipertensión arterial, 10.3% (n = 16) diabetes mellitus tipo 2, 7.1% (n = 11) una combinación de ambas y en la misma proporción hipotiroidismo, 3.8% (n = 6) tenían asma; y 45.5% (n = 71) negaron patologías previas.

Posteriormente, a través de una tabla de contingencia a la que se aplicó una prueba de χ^2 como medida de dependencia, se encontró que el dolor es dependiente del grupo de intervención, obteniendo significancia estadística entre cada grupo de observación con el dolor al ingreso ($p = 0.0001$), dolor al egreso ($p = 0.0001$), dolor en el primer día ($p = 0.0001$), sexo ($p = 0.002$), comorbilidades ($p = 0.03$) y para el objetivo de la investigación se encontró que

en el total de casos que se aplicó lidocaína tanto en bolo como en perfusión continua se logró efectividad analgésica, caso contrario en el grupo control que no recibió lidocaína en el 63% de casos no se logró efectividad analgésica ($p = 0.0001$) (Tablas 4 y 5).

Finalmente se realizó una distribución de variables numéricas para establecer una relación con los grupos de intervención, encontrando significancia estadística en la talla de los pacientes evaluados ($p = 0.002$), no siendo así

en el resto. No se observó diferencia significativa entre los grupos de cirugía abierta versus laparoscópica.

DISCUSIÓN

En esta investigación se logró identificar que el uso de lidocaína puede ser un adecuado sustituto de otros grupos de fármacos para la mitigación del dolor en el periodo postoperatorio, pues como es bien sabido, en la actualidad predomina el uso de analgésicos y opioides para el manejo del dolor intra y postoperatorio; sin embargo, debido a sus efectos colaterales, se han propuesto algunas alternativas con menores efectos colaterales.^{1,2}

En comparativa con lo publicado en la literatura sobre el manejo del dolor postoperatorio, en esta investigación más de 80% de los pacientes evaluados tuvieron eficacia analgésica; pero si se menciona sólo a los grupos que recibieron lidocaína, en el 100% se logró la eficacia analgésica, por lo que es una técnica prometedora.

La lidocaína tiene un adecuado efecto en el dolor postoperatorio que no es desconocido, ya que en bibliografías previas se menciona que el alivio del dolor gracias a la

Tabla 3: Distribución de los casos por grupos de intervención.

Tipo	N	%	% válido	% acumulado
A. Bolo	55	35.3	35.3	35.3
B. Perfusión	52	33.3	33.3	68.6
C. Control	49	31.4	31.4	100.0
Total	156	100.0	100.0	

Tabla 4: Distribución de los grupos de intervención en relación con las variables categóricas.

Tipo de variables		Grupo			χ^2	p
		A	B	C		
Dolor al ingreso	Leve	34	37	2	84.17	0.0001
	Moderado	21	15	22		
	Severo	0	0	25		
Dolor al egreso	Leve	55	52	5	133.82	0.0001
	Moderado	0	0	32		
	Severo	0	0	12		
Dolor en el primer día	Leve	44	40	3	88.17	0.0001
	Moderado	11	12	24		
	Severo	0	0	22		
Efectividad analgésica	Efectivo	55	52	18	84.48	0.0001
	No efectivo	0	0	31		
Sexo	Femenino	35	17	30	12.41	0.002
	Masculino	20	35	19		
Comorbilidades	Asma	2	1	3	19.27	0.03
	DM2	10	5	1		
	HAS	10	12	19		
	HAS, DM2	7	4	0		
	HIPT	3	5	3		
	NEG	23	25	23		

DM2 = diabetes mellitus tipo 2. HAS = hipertensión arterial sistémica. HIPT = hipotiroidismo. NEG = negaron patologías previas.

Fuente: Departamento de Anestesiología del Hospital Angeles Clínica Londres.

Tabla 5: Distribución de los grupos de intervención en relación con los casos de efectividad analgésica.

Tipo de evaluación		Efectividad analgésica			χ^2	p	OR	IC95%	
		Sí	No	Total				Mínimo	Máximo
Grupo	A. Bolo	55	0	55	NA	NA	NA	NA	NA
	B. Perfusión	52	0	52					
	Total	107	0	107					
Grupo	B. Perfusión	52	0	52	47.46	0.0001	2.72	1.88	3.93
	C. Control	18	31	49					
	Total	70	31	101					
Grupo	A. Bolo	55	0	55	49.57	0.0001	2.72	1.88	3.93
	C. Control	18	31	49					
	Total	73	31	104					

OR = odds ratio. IC95% = intervalo de confianza de 95%. NA = no aplica.

lidocaína en el trauma quirúrgico es debido a su acción no sólo analgésica, sino también antiinflamatoria, inhibiendo la adhesión, activación y migración celular activada por la propia cirugía, además bloquea el cebado de neutrófilos, inhibe la liberación de aniones superóxido y disminuye la liberación de citocinas proinflamatorias.^{13,14}

Si bien el uso de la lidocaína como un preventivo para el dolor postoperatorio ya ha sido estudiado, es importante mencionar que ésta debe ser administrada por vía intravenosa, ya que dicha aplicación intravenosa tiende como uso frecuente la remisión a la respuesta hemodinámica a la intubación en la práctica anestésica actual. Gracias a esta vía de administración, en estudios recientes, se ha demostrado que el uso de lidocaína mediante infusión durante el transoperatorio y el postoperatorio, ha logrado reducir el dolor, el uso de opioides y así los días de hospitalización. Por lo que, bajo esta premisa, sería un reto el plantear el uso de lidocaína por otras vías posibles.

Además de las determinantes (dosis y velocidad de infusión intravenosa) de la toxicidad de la lidocaína, hay otros componentes como la duración de la infusión. Para lo cual, Rowland y colaboradores investigaron acerca de la cinética de disposición de la lidocaína en personas normales, y demostraron que la vida media de la lidocaína cambia respecto a la duración de la infusión. Cuando se aplicaban infusiones de menos de 12 horas, la vida media se extendía a 100 minutos; para duraciones mayores a 12 horas, se mostró que la farmacocinética no era lineal o dependiente del tiempo.^{19,20}

Lo señalado en la bibliografía citada previamente es un gran preámbulo para poder mencionar algunas debilidades de esta investigación, esto con la finalidad de proponer áreas de oportunidad en futuras investigaciones respecto

a este tema. Así, encontramos que en esta investigación no se analizaron variables como las dosis, o bien, la cantidad total de dosis administrada, los tipos específicos de cirugías a que se sometieron los pacientes y la duración de éstas, los posibles efectos tóxicos de la lidocaína, entre otros, que permitirían un mejor control de sesgos en los resultados de la investigación; sin embargo, esto no demerita ni quita la validez de los resultados obtenidos, pero potenciarían el grado de precisión y exactitud de éstos.

Dentro de las fortalezas de esta investigación se encuentra la estratificación de tres grupos, lo cual permite tener un grupo control a través del cual se pudo comparar de mejor manera la eficacia de la analgesia; en contraste, múltiples investigaciones se limitan a dos grupos comparativos; además, el análisis de las variables en su forma natural permite que el análisis realizado sea más confiable y no se pierda precisión.

Finalmente, se citan los criterios de causalidad de Bradford Hill (1965) pertinentes a esta investigación:

“Consistencia”: la asociación causa-efecto ha sido demostrada por diferentes estudios de investigación y bajo circunstancias distintas; sin embargo, la falta de consistencia no excluye la asociación causal, ya que distintos niveles de exposición y demás condiciones pueden disminuir el efecto del factor causal en determinados estudios.

“Plausibilidad biológica”: el contexto biológico existente debe explicar lógicamente la etiología por la cual una causa produce un efecto a la salud; sin embargo, la plausibilidad biológica no puede extraerse de una hipótesis, ya que el estado actual del conocimiento puede ser inadecuado para explicar nuestras observaciones o no existir.

“Coherencia”: implica el entendimiento entre otros hallazgos de la asociación causal con los de la historia natural de la enfermedad y otros aspectos relacionados con la ocurrencia de la misma, como por ejemplo las tendencias seculares; este criterio combina aspectos de consistencia y plausibilidad biológica.

“Fuerza de asociación”: determinada por la estrecha relación entre la causa y el efecto adverso a la salud. La fuerza de asociación depende de la frecuencia relativa de otras causas.

“Gradiente biológico”: relación dosis-respuesta, la frecuencia de la enfermedad aumenta con la dosis o el nivel de exposición al agente casual.

CONCLUSIONES

La actual investigación se desarrolló en la Clínica Londres perteneciente al Grupo Angeles en la Ciudad de México. Fue realizada bajo los lineamientos establecidos por el hospital; asimismo, se rigió bajo una premisa mayor, la cual dicta: *La efectividad analgésica de lidocaína en perfusión en el transoperatorio es mayor que en bolo para el control del dolor postoperatorio en cirugía general.*

Una vez obtenidos y analizado los resultados, se concluye descartar la hipótesis nula, ya que no se encontró superioridad en la comparativa de los grupos a quienes se administró lidocaína, pues tanto en bolos como en perfusión continua se logró la efectividad analgésica. Sin embargo, se evidenció que ambos tipos de intervenciones logran un mejor control del dolor en comparación con aquellos pacientes que no recibieron lidocaína, es decir, el grupo control.

De forma más específica, en aquellos pacientes que recibieron lidocaína por perfusión continua presentaron menor dolor en comparación con el grupo que recibió lidocaína en bolo al ingreso y durante el primer día. Pero esta diferencia fue apenas uno o dos casos, para el egreso y propiamente para la medición de la efectividad de la analgesia en ambos grupos de intervención, se logró un control del dolor en el 100% de casos.

Por otra parte, no se evidenció que alguno de los tres grupos de intervención obtuviera diferentes valores de las constantes vitales.

Finalmente, se puede asegurar que esta investigación forma parte de la evidencia actual para asegurar que el uso de lidocaína en el transoperatorio, aplicada con cualquier técnica (bolo o perfusión continua), favorece el control del dolor postoperatorio en pacientes que se someten a procedimientos en servicios de cirugía general.

REFERENCIAS

1. Gallego JI, Rodríguez de la Torre MR, Vázquez-Guerrero JC, Gil M. Estimación de la prevalencia e intensidad del dolor postoperatorio

- y su relación con la satisfacción de los pacientes. *Rev Soc Esp Dolor*. 2004; 11 (4): 35-40.
2. Gan TJ. Poorly controlled postoperative pain: prevalence, consequences, and prevention. *J Pain Res*. 2017; 10: 2287-2298.
3. De Clive-Lowe SG, Desmond J, North J. Intravenous lignocaine anaesthesia. *Anaesthesia*. 1958; 13 (2): 138-146.
4. Sun Y, Li T, Wang N, Yun Y, Gan TJ. Perioperative systemic lidocaine for postoperative analgesia and recovery after abdominal surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Dis Colon Rectum*. 2012; 55 (11): 1183-1194.
5. Gilbert CR, Hanson IR, Brown AB, Hingson RA. Intravenous use of xylocaine. *Curr Res Anesth Analg*. 2007; 30 (6): 301-313.
6. Misiolek H, Zajackowska R, Daszkiewicz A, Woron J, Dobrogowski J, Wordliczek J et al. Postoperative pain management - 2018 consensus statement of the Section of Regional Anaesthesia and Pain Therapy of the Polish Society of Anaesthesiology and Intensive Therapy, the Polish Society of Regional Anaesthesia and Pain Therapy, the Polish Association for the Study of Pain and the National Consultant in Anaesthesiology and Intensive Therapy. *Anaesthesiol Intensive Ther*. 2018; 50 (3): 173-199.
7. Beaussier M, Delbos A, Maurice-Szamburski A, Ecoffey C, Mercadal L. Perioperative use of intravenous lidocaine. *Drugs*. 2018; 78 (12): 1229-1246.
8. Dunn LK, Durieux ME. Perioperative use of intravenous lidocaine. *Anesthesiology*. 2017; 126 (4): 729-737.
9. Cata JP, Ramirez MF, Velasquez JF, Di AI, Popat KU, Gottumukkala V et al. Lidocaine stimulates the function of natural killer cells in different experimental settings. *Anticancer Res*. 2017; 37 (9): 4727-4732.
10. Chaudhry GM, Haffajee CI. Antiarrhythmic agents and proarrhythmia. *Crit Care Med*. 2000; 28 (10 Suppl): N158-N164.
11. Foldes FF, Molloy R, McNall PG, Koukal LR. Comparison of toxicity of intravenously given local anesthetic agents in man. *J Am Med Assoc*. 1960; 172: 1493-1498.
12. Bromage PR, Robson JG. Concentrations of lignocaine in the blood after intravenous, intramuscular epidural and endotracheal administration. *Anaesthesia*. 1961; 16: 461-478.
13. Greenwood E, Nimmo S, Paterson H, Homer N, Foo I. Intravenous lidocaine infusion as a component of multimodal analgesia for colorectal surgery-measurement of plasma levels. *Perioper Med (Lond)*. 2019; 8: 1.
14. Gottrup H, Bach FW, Juhl G, Jensen TS. Differential effect of ketamine and lidocaine on spontaneous and mechanical evoked pain in patients with nerve injury pain. *Anesthesiology*. 2006; 104 (3): 527-536.
15. Kim HJ, Kim WH, Kim G, Kim E, Park MH, Shin BS et al. A comparison among infusion of lidocaine and dexmedetomidine alone and in combination in subjects undergoing coronary artery bypass graft: a randomized trial. *Contemp Clin Trials*. 2014; 39 (2): 303-309.
16. Weinberg L, Peake B, Tan C, Nikfarjam M. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of lignocaine: A review. *World J Anesthesiol*. 2015; 4 (2): 17-29.
17. Gianelly R, von der Groeben JO, Spivack AP, Harrison DC. Effect of lidocaine on ventricular arrhythmias in patients with coronary heart disease. *N Engl J Med*. 1967; 277 (23): 1215-1219.
18. Rowland M, Thomson PD, Guichard A, Melmon KL. Disposition kinetics of lidocaine in normal subjects. *Ann N Y Acad Sci*. 1971; 179: 383-398.
19. LeLorier J, Grenon D, Latour Y, Caillé G, Dumont G, Brosseau A et al. Pharmacokinetics of lidocaine after prolonged intravenous infusions in uncomplicated myocardial infarction. *Ann Intern Med*. 1977; 87 (6): 700-702.
20. Meaney ED, Reid L, Srivastava D. A survey on the use of intravenous lidocaine infusion for acute pain in Scottish Hospitals. *Br J Pain*. 2020; 14 (2): 98-103.