

La lidocaína en terapéutica veterinaria: posibles nuevos usos desde la perspectiva farmacocinética y farmacodinámica

Laura Andrea Caicedo-Gutiérrez de Piñeres¹ , Juan Manuel Pérez-Agudelo² 

1 Médica Veterinaria, Maestría en Ciencias Biomédicas, Universidad de Caldas. Manizales, Colombia.

2 Docente Investigador, Universidad de Caldas. Manizales, Colombia.

lacaicedo43@misena.edu.co

Recibido: 21 de octubre de 2017 y Aprobado: 17 de junio de 2018, Actualizado: 13 de junio de 2018

DOI: 10.17151/vetzo.2018.12.2.8

RESUMEN: En terapéutica farmacológica, los medicamentos disponibles desde hace décadas son revisados frente a nuevas aplicaciones; y en medicina veterinaria, para ciertas patologías, las opciones terapéuticas pueden ser limitadas de forma que toda nueva aplicación es relevante para la práctica profesional. Con este artículo se pretende identificar nuevos usos y posibilidades de aplicación en la medicina veterinaria de la lidocaína a través de su perfil farmacocinético y farmacodinámico a partir de la revisión de las aproximaciones teóricas y metodológicas elaboradas recientemente sobre el tema. Muchas de las actualizaciones que se aplican a la medicina humana se pueden implementar en la medicina veterinaria, así como los estudios en sus fases iniciales requieren resultados positivos en animales, de forma que el potencial terapéutico de una sustancia puede ser rápidamente valorado en el campo de la medicina veterinaria. Para la recopilación de la información se recabó información en bases de datos, libros y revistas científicas con publicaciones de estudios en humanos o animales y se hizo la combinación de resultados en cuatro temas básicos: lidocaína como procinético; lidocaína como anestésico y analgésico; lidocaína frente a la actividad antimicrobiana y lidocaína como agente protector en la injuria por isquemia-reperusión. Así, la propuesta es aplicar a la actividad profesional veterinaria el uso de esta sustancia en más situaciones que las convencionales.

Palabras clave: farmacología, procinético, anestésico, analgésico, lidocaína.

Lidocaine in veterinary therapeutics: possible new uses from the pharmacokinetics and pharmacodynamics perspectives

ABSTRACT: In pharmacological therapeutics drugs available for decades have been revised against new applications and, for some pathologies in veterinary medicine, the therapeutic options may be unlimited so that, any new application is relevant for professional practice. This article aims to identify new uses and possibilities of application of lidocaine in veterinary medicine from its pharmacokinetic and pharmacodynamics profile by reviewing the theoretical and methodological approaches developed recently on the subject. Many of the updates that apply to human medicine can be implemented in veterinary medicine just as the studies in their early stages need positive results in animals, so that the therapeutic potential of

a substance can be quickly valued in the field of veterinary medicine. Data was collected through databases, books and scientific magazines search with publications of studies in humans or animals and the combination of results was made in four specific issues: lidocaine as a prokinetic agent; lidocaine as anesthetic and analgesic; lidocaine against antimicrobial activity; and lidocaine as protective agent in the ischemia reperfusion injury. This way, the proposal is to apply the use of this substance in more situations than the conventional ones in the professional veterinary activity.

Key words: pharmacology, prokinetic, anesthetic, analgesic, lidocaine.

Introducción

Caracterización farmacológica

La lidocaína pertenece al grupo de los anestésicos locales tipo amida, fue sintetizada por Löfgren en 1943, siendo hoy uno de los más utilizados. De hecho, constituye el miembro prototipo del grupo de las aminoetilamidas.

La fórmula molecular es $C_{14}H_{22}N_2O$ y su peso es 234,33728 g/mol. Es un polvo blanco, cristalino y sin olor, muy soluble en alcohol, tiene un pKa de 8,01 y por sus propiedades farmacológicas se considera anestésico local bajo administración tópica y antiarrítmico en administración intravenosa. La lidocaína vía oral es ineficaz por su eliminación hepática de primer paso. Hoy en día, el único anestésico local que tiene indicaciones para emplearse por vía intravenosa es la lidocaína. Las concentraciones sanguíneas de la lidocaína utilizadas para su efecto antiarrítmico también se han asociado con actividad anticonvulsiva.

La estructura química de la lidocaína se puede dividir en cuatro subunidades ([Figura 1](#)).

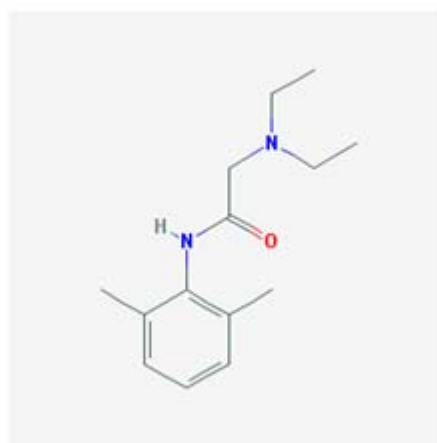


Figura 1. Estructura química de la lidocaína.

Subunidad 1: núcleo aromático. Es el principal responsable de la liposolubilidad de la molécula.

Subunidad 2: unión amida del núcleo aromático con la cadena hidrocarbonada; determina el tipo de degradación que sufre la molécula. Metabolizada a nivel hepático por desalquilación.

Subunidad 3: cadena hidrocarbonada. Influye en la liposolubilidad de la molécula, 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. Se trata de una amina terciaria (soluble en lípidos). Cuando la amina libre que hace a la molécula insoluble en agua se combina con HCL, se forma el clorhidrato de lidocaína $C_{14}H_{23}ClN_2O_2$; el cual es muy soluble en agua y alcohol.

Por la estructura tridimensional de su molécula es capaz de acoplarse a la porción extracelular del canal de sodio activado por voltaje, inhibiendo su función. Bloquea los canales de sodio dependientes de voltaje, disminuye la velocidad de despolarización y por lo tanto la velocidad de conducción; al bloquear el canal en su forma inactiva, alarga el período refractario. Como consecuencia, el número de potenciales de acción que el nervio puede transmitir por unidad de tiempo va disminuyendo a medida que aumenta la concentración de anestésico hasta que el bloqueo es completo y el nervio es incapaz de despolarizarse. Como no puede producirse la difusión de iones, potasio y sodio, bloquea los cambios que dan lugar al impulso nervioso.

Farmacocinética y farmacodinámica

La lidocaína se absorbe bien, pero pasa por un metabolismo hepático importante; aproximadamente el 90% de una dosis administrada de clorhidrato de lidocaína se metaboliza en el hígado, iniciando con una destilación oxidativa microsomal y posteriormente una hidrólisis.

La lidocaína se metaboliza principalmente por la CYP3A4 en humanos. Se une un 40-80% a las proteínas, entre tanto la vida media de eliminación es de 120 minutos; su rápido aclaramiento se debe a la distribución en órganos altamente vascularizados. Menos del 10% del fármaco se excreta inalterado por vía renal.

En animales, la lidocaína se metaboliza también por la subfamilia CYP3A. Se une en un 44-71% a proteínas plasmáticas en el perro y en el caballo al 65%; tras la administración IV, la vida media de eliminación en el perro es de 53 min; mientras que en el equino con la administración IV la vida media de distribución es de 6,46 min y la de eliminación de 3,96 minutos. Los residuos producidos por el metabolismo hepático se eliminan principalmente por vía renal.

Tanto en humanos como en animales, algunos de los metabolitos que se producen en la degradación de las aminoamidas son activos y pueden contribuir a los efectos secundarios. La lidocaína produce monoetil-glicenexylidido (MEGX) y glicilxilidido (GX) que tienen menor efecto que la lidocaína, pero su vida media es más prolongada.

Los anestésicos locales pueden cortar totalmente el impulso nervioso ya sea nociceptivo, motor o propioceptivo. Sin embargo la dosis para bloquear cada tipo de estímulo nervioso depende de la concentración del fármaco, ya que no todas las fibras

nerviosas son igual de sensibles a este bloqueo. Así, podemos tener una pérdida de sensación dolorosa sin pérdida de motilidad. De modo que la acción de los anestésicos locales no se limita exclusivamente a la parálisis sensitiva dado a que poseen, a su vez, la capacidad de bloquear otros tipos de nervios. La parálisis motora, por ejemplo, puede dificultar la actividad respiratoria; mientras que el bloqueo simpático puede determinar hipotensión arterial. Cada tipo de fibra nerviosa posee una sensibilidad al bloqueo, diferente según su grado de mielinización. Los anestésicos locales actúan particularmente sobre fibras de pequeño calibre, resultando estas las primeras en bloquearse. La lidocaína suele combinarse con epinefrina para aumentar la duración del efecto anestésico.

La toxicidad ocurre principalmente en el SNC por rápido paso al cerebro debido a su liposolubilidad. Las drogas que inhiben la actividad enzimática de la CPY3A4 tienen el potencial de elevar las concentraciones plasmáticas de la lidocaína. Aunque hay que tomar las respectivas consideraciones en pacientes con alteraciones hepáticas o hipoproteïnemia; así, y a modo de comparación, la lidocaína en igualdad de condiciones sería cinco veces menos tóxica que la cocaína. Hoy se reconocen interacciones entre la lidocaína y el acetaminofén, el tramadol o el nitrato de sodio, entre otros.

La lidocaína hace sinergismo con fármacos depresores del sistema nervioso central, pues potencian sus efectos centrales; y con opioides, causa bradicardia e hipotensión.

A pesar de las posibilidades terapéuticas conocidas, aparentemente, la lidocaína puede ser potencialmente útil en diferentes alteraciones y enfermedades.

Como procinético

La lidocaína administrada en infusión constante es ahora el tratamiento más comúnmente utilizado como procinético en la medicina equina y se ha demostrado su efectividad en la disminución de la duración del reflujo gástrico postquirúrgico y en la reducción del tiempo hasta el primer paso de heces. Cabe señalar que el peristaltismo del intestino delgado está directamente correlacionado con el complejo mioeléctrico de migración en la mayoría de los animales, pero el caballo es el único animal donde no hay diferencia en el patrón de motilidad entre los estados de ayuno y alimentación. Los trastornos de la motilidad suelen ser consecuencia de la inhibición en la musculatura lisa del tracto gastrointestinal. La lidocaína ha mostrado la capacidad de recuperar la contractilidad intestinal, en donde la recuperación del funcionamiento contráctil basal espontáneo es un elemento esencial para la motilidad intestinal normal. Cuando se considera la administración en infusión se debe recordar que el metabolito monoetil-glicenexylidido y la lidocaína compiten por la hidroxilación, por lo tanto durante una infusión prolongada al aumentar la cantidad de monoetil-glicenexylidido ocurre una reducción en el metabolismo hepático del fármaco original.

Sumano & Ocampo (2006), partiendo de que en equinos la lidocaína se ha empezado a aplicar en forma reciente como agente procinético, quisieron determinar si ocurría lo mismo en pacientes caninos. Los resultados fueron efectivos, respaldando a la premisa.

A pesar de ello todavía hoy no se conoce claramente el mecanismo de acción de la lidocaína en infusión, pero las evidencias indican que probablemente se deba al bloqueo

de la hipertoniá simpática al alterar el tono simpático del intestino mediante la supresión de la transmisión en las vías sensoriales aferentes.

Como analgésico

La lidocaína promueve un efecto analgésico, antihiperalgésico y antiinflamatorio. Se considera que la acción sobre los canales de sodio y potasio causa el bloqueo de la transmisión neuronal y reduce la respuesta neurogénica, pero sin bloqueo de los componentes de la inflamación; por ello hay que decir que los mecanismos por los cuales la lidocaína posee efecto antiinflamatorio no se pueden considerar dilucidados, aunque se supone que en su interacción reversible con proteínas y lípidos de membrana ocurra consecuentemente una regulación del metabolismo celular, de la migración, exocitosis y fagocitosis, ya que se ha demostrado que los anestésicos locales inhiben la migración leucocitaria mediada por el factor de necrosis tisular TNF- α y la expresión de moléculas de adherencia en los sitios de inflamación. El estudio de Jeon et al. (2015), hecho en ratones, demuestra que la lidocaína inhibe la expresión de IL-12 citoquinas de la familia IL-6 y aumenta la de IL-10 en las células dendríticas. Sus resultados sugieren que la lidocaína puede interferir con la capacidad de inducción de los linfocitos Th1 de las células dendríticas. De igual manera los anestésicos locales inhiben la liberación de histamina, leucotrieno B4 e IL-1, por parte de las células proinflamatorias.

El metabolito de la lidocaína, la monoetilglicinaxilidida (MEGX), también puede ejercer un efecto analgésico; en medicina veterinaria varios estudios reportan la posibilidad de analgesia con el uso de anestésicos locales, aunque el mecanismo de acción no es claro; sin embargo se cree que la actividad sobre los canales de sodio incluye bloqueo sobre los canales de calcio, potasio y el receptor del ácido N-metil-D-aspartato.

Morgaz et al. (2014) investigaron la efectividad de la administración de lidocaína continua con la inyección intramuscular (IM) de metadona en perros sometidos a ovariectomía, sin encontrar diferencias significativas. Concluyeron que la administración de lidocaína local regional continua, en el peritoneo parietal y la musculatura abdominal a través de un catéter en la herida, ofrece una analgesia similar a la proporcionada por la metadona.

Moreta (2015) reporta que la lidocaína puede ser un analgésico moderado y que al utilizarlo con opiáceos o con ketamina se disminuye la dosis de esos fármacos para conseguir una buena analgesia. Pacientes caninos sometidos a diferentes cirugías —tratados con la combinación analgésica Fentanilo 10 ml, lidocaína 10 ml, ketamina 1,3 ml disuelto en 30 ml de solución salina al 0,9% a razón de 0,25 ml por kg/h— mostraron menores signos de dolor y desaparición completa de signos de dolor antes de las 12 horas en el 80% de los casos comparados con los que recibieron Carprofeno. Mejía & Nova (2014) exponen un mayor efecto analgésico de la lidocaína en combinaciones con ketamina y tramadol, en lugar de ser usado cada medicamento de forma independiente. Aunque si en la práctica no es posible en el uso multimodal, también se justifica usarla sola puesto que Smith et al. (2004) encontraron que la lidocaína intra y postoperatoria a una dosis de 1,0 mg/kg en bolo IV seguido de 0,025 mg/kg/min en infusión continua IV produjo efectos analgésicos postoperatorios similares a la administración de morfina.

La investigación en analgesia multimodal usando lidocaína en gatos se ha limitado por la posibilidad de toxicidad del sistema nervioso central, de presentación de arritmias cardíacas y de metahemoglobinemia.

Como anti-bacteriano

Ramírez (2010), en un estudio experimental en ratas Wistar, encontró una disminución del 64% en el número de unidades formadoras de colonias de *E. Coli* en un modelo de herida quirúrgica superficial posterior a la infiltración de lidocaína al 2%; y al combinar con irrigación a presión de solución salina al 0,9% se disminuyó casi por completo el desarrollo bacteriano.

La importancia de disminuir la presencia de *E. Coli* cobra interés en procedimientos quirúrgicos donde hay presencia de contenido intestinal y/o cirugías en campo. De igual manera un estudio experimental en ratones (Lu, 2014) muestra que el número de unidades formadoras de colonias de *S. aureus* en un modelo de herida quirúrgica, donde se les aplicó lidocaína en infusión, mostró una reducción de casi 10 veces en comparación con las heridas tratadas con solución salina.

In vitro, la evidencia indica que la lidocaína no solo es bacteriostática sino que es bactericida para los microorganismos aislados de lesiones en la piel. La lidocaína es antibacteriana tanto para bacterias gram positivas como para gram negativas. En bacterias gram negativas, como la *E. Coli*, la lidocaína parece que actúa sinérgicamente con los antibióticos por la despolarización de la membrana celular de la bacteria al incrementar su permeabilidad.

Cabe recordar que en zonas con infección donde se produce acidosis tisular se provocará un incremento de la forma ionizada, disminuyendo la eficacia del anestésico. De acuerdo con la evidencia, es posible que la actividad antibacteriana se restrinja a la profilaxis.

En retención de placenta en la hembra bovina

De acuerdo con Morales (2004) el tratamiento de la retención de placenta con lidocaína 1% más lactato de Ringer, en los nervios pudendos interno izquierdo y derecho respectivamente, estimuló el desprendimiento y expulsión de la placenta en un 95% y por lo tanto se relaciona indirectamente con la prevención de infecciones uterinas en el puerperio de hembras bovinas. La administración del fármaco en este estudio se hizo a las seis horas del parto, en donde aún no se puede considerar retención de placenta. Un estudio hecho por Ortega (2003) reporta que el clorhidrato de lidocaína combinado con lactato de Ringer a la concentración del 0,8%, inyectada a las 24 horas posparto en el vestíbulo vaginal y depositada en la porción craneal de la vagina, estimula el desprendimiento y expulsión de la placenta retenida y promueve un efecto profiláctico sobre la metritis puerperal y estimula el proceso de la involución uterina y el desencadenamiento del ciclo estral con presencia de un cuerpo lúteo funcional. La autora indica que estos resultados pueden deberse a la acción antiinflamatoria, antimicrobiana y estimulación de la síntesis y liberación de lisozimas con efectos bactericidas que el clorhidrato de lidocaína tiene sobre el tracto genital de la vaca; además, al inhibir el dolor y todas sus manifestaciones, permite la síntesis y liberación

de GnRH a nivel del hipotálamo, activando de nuevo la función ovárica y formación del cuerpo lúteo.

Un estudio más reciente en vacas con tratamiento profiláctico de ozono o lidocaína 0,5% intrauterina en las primeras 12 horas posparto, hecho por Freire (2011), encontró menores porcentajes de retención placentaria con lidocaína 0,5% y mayor porcentaje de recuperación a los 15 días posparto en comparación con el grupo que recibió ozono y con el grupo control.

Llama la atención los diferentes métodos de administración y diferentes concentraciones de lidocaína utilizada. Aún así, en los tres estudios, el uso de lidocaína posparto como tratamiento para la retención de placenta en vacas fue satisfactorio; por ello se relaciona de forma directa o indirecta con una menor incidencia de infecciones uterinas posparto. Queda por definir el protocolo de administración.

Dentro de las estrategias de la obstetricia, vale la pena mencionar que se adelantan estudios que relacionan los anestésicos locales con inhibición de contracciones uterinas. Y aunque la evidencia es hasta ahora en experiencias *in vitro* quizá, en un futuro, la lidocaína pudiese integrar el arsenal farmacológico para atender casos de parto prematuro.

En la profilaxis, en las lesiones de isquemia-reperfusión

Con seguridad, existen y seguirán apareciendo más aplicaciones para la lidocaína. No obstante, entre los más recientes descubrimientos, se ha empezado a evaluar su uso en las lesiones de isquemia-reperfusión. A propósito de ello Muñoz (2014) observa que la administración intravenosa de lidocaína pudo atenuar los cambios inflamatorios, reduciendo los niveles de mediadores proinflamatorios e incrementando los niveles de citoquinas antiinflamatorias en un estudio experimental con cerdos, demostrando que la administración de lidocaína podría ser una estrategia para prevenir el daño pulmonar secundario a isquemia-reperfusión. Un estudio posterior se sugiere que la lidocaína previene el daño del glicocáliz inducido por isquemia-reperfusión en un modelo de autotrasplante pulmonar en cerdos, también por medio de moderación de la inflamación asociada.

Asimismo, la infusión de lidocaína después de provocar isquemia en el miocardio, en conejos, disminuyó el tamaño del área infartada; aparentemente debido a un efecto protector de la lidocaína (Yamabayashi et al., 2013).

Por su parte Pozo (2011) concluye que la administración intraperitoneal de lidocaína, previa a un período de isquemia seguido de diferentes tiempos de reperfusión hepática en forma experimental, produce reducciones significativas en diferentes marcadores de injuria. Esto sugiere que la administración pre isquemia resultaría beneficiosa al conferir protección del parénquima hepático frente al daño.

Estos hallazgos sugieren un potencial uso de este medicamento en forma inmediatamente previa a períodos de isquemia con la finalidad de atenuar los daños asociados al proceso de isquemia-reperfusión.

Conclusiones

Existe una brecha desde la investigación a la aplicabilidad práctica que se evidencia en los múltiples hallazgos para sustancias, como la revisada en este documento, que no logran ser parte de la rutina del médico veterinario; además del vacío existente en la base de conocimientos de los potenciales que bajo el análisis de las características farmacocinéticas y farmacodinámicas pueden aparecer.

Luego de esta revisión se concluye que, además del uso en la clínica y campo de la lidocaína como anestésico local o antiarrítmico, se debe tener presente que su administración en la herida quirúrgica tiene potencial antibacteriano y se justifica aplicarla durante procedimientos quirúrgicos, en el postoperatorio, en la terapia analgésica o como procinético, también en el apoyo de tratamientos obstétricos convencionales en la hembra bovina o como parte de la terapia cuando se pronostica lesión por isquemia-reperusión en todas las especies.

Referencias bibliográficas

- Jeon, Y.-T. et al. Modulation of Dendritic Cell Activation and Subsequent Th1 Cell Polarization by Lidocaine. **PLOS ONE**, v. 10, n. 10, p. e0139845, 2015.
- Mejía, M.; Nova, A. **Evaluación intraoperatoria y postoperatoria del efecto analgésico de infusiones intravenosas de tramadol, ketamina, lidocaína y su combinación, en hembras caninas sometidas a ovariectomía**. Bogotá, Colombia: Universidad de La Salle, 2014. Tesis (Médico Veterinario).
- Moreta, EM. **Evaluación de fentanilo, lidocaína y ketamina como analgésico postoperatorio en perros sometidos a diferentes tipos de cirugía en la clínica veterinaria huellitas, cantón San Miguel, provincia Bolívar**. Disponible en: <http://localhost:8080/xmlui/handle/123456789/1240>. Accesado en: 10/07/2018.
- Morgaz, J. et al. Effectiveness of Pre-Peritoneal Continuous Wound Infusion with Lidocaine for Pain Control Following Ovariectomy in Dogs. **Veterinary Journal**, v. 202, n. 3, p. 522-526, 2014.
- Ortega, M. Efecto de la lidocaína en el tratamiento de la retención placentaria y metritis puerperal en ganado lechero. **bdigital.zamorano.edu**. Disponible en: <https://bdigital.zamorano.edu/handle/11036/2074>. Accesado en: 10/07/2018.

- Ramírez-Tapia, D. **Efecto de la lidocaina sobre el desarrollo de infección por escherichia coli en el sitio operatorio superficial en ratas wistar**. Disponible en: <http://tesis.ipn.mx:8080/xmlui/handle/123456789/10141>. Accesado en: 10/07/2018.
- Smith, L.J. et al. Systemic Lidocaine Infusion as an Analgesic for Intraocular Surgery in Dogs: A Pilot Study. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 31, n. 1, p. 53-63, 2004.
- Sumano, H.S.; Ocampo L. **Farmacología veterinaria**. Ciudad de México: McGraw-Hill Interamericana, 2006. 1082p.
- Yamabayashi, K. et al. Lidocaine Protects against Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury in Anesthetized Rabbits. **Journal of Osaka Dental University**, v. 47, n. 2, p. 201-207, 2013.

Como citar: Caicedo-Gutiérrez de Piñeres, L.; Pérez-Agudelo, J.M. La lidocaína en terapéutica veterinaria: posibles nuevos usos desde la perspectiva farmacocinética y farmacodinámica. **Revista Veterinaria y Zootecnia**, v. 12, n. 2, p. 82-90, 2018. <http://vetzootec.ucaldas.edu.co/index.php/component/content/article?id=258>. DOI: 10.17151/vetzo.2018.12.2.8