

Infusión de lidocaína intravenosa como estrategia analgésica durante la crisis aguda de porfiria – Estudio observacional descriptivo

Juan Sebastián INFANTE-MARTINEZ 1, Jonathan Jose RODRIGUEZ-BLANCO1, Julio Ernesto CAMELO-RINCON 2, Alejandro TOVAR-GUTIERREZ 2 , Adriana Margarita CADAVID-PUENTES 2

1 Fellow MD, Universidad de Antioquia, Departamento de Anestesiología y Medicina del Dolor, San Vicente Fundación Hospital, Medellín, Colombia.

2 Médico Especialista, Departamento de Anestesiología y Medicina del Dolor, Hospital San Vicente Fundación, Medellín, Colombia.

Correspondencia a:

Jonathan Jose RODRIGUEZ-BLANCO

Fellow MD, Universidad de Antioquia, Departamento de Anestesiología y Medicina del Dolor, San Vicente Fundación

Hospital, Medellín, Colombia.

Dirección: Calle 64 # 51D – 154, Medellín, Colombia

Teléfono: +57 3126071897

Correo electrónico: Jonathan.rodriquezb@udea.edu.co

Resumen:

Introducción: La porfiria involucra un grupo de deficiencias enzimáticas en la síntesis del grupo hemo asociadas con la acumulación de precursores y su consecuente presentación de síntomas neurológicos o abdominales incluyendo dolor. Algunos analgésicos usados para el dolor abdominal se consideran porfirinogénicos, sin embargo hay controversias alrededor de algunos. Esto resulta relevante pues la analgesia durante los ataques de porfiria está basada en opioides con su potencial de tolerancia, hiperalgesia y dependencia, por lo que es necesario buscar alternativas. La administración de lidocaína intravenosa ha demostrado su efectividad como analgésico y anti-neuropático en diferentes escenarios clínicos, aunque existe controversia sobre su utilidad en los ataques de porfiria dada la ausencia de investigación al respecto. El objetivo de este estudio es describir y analizar la efectividad analgésica, así como los efectos adversos del uso de lidocaína administrada a pacientes con diagnóstico genético de porfiria que presentan una agudización de la enfermedad.

Métodos: Estudio observacional descriptivo retrospectivo que incluye pacientes con diagnóstico genéticamente confirmado de porfiria que recibieron una infusión de lidocaína como tratamiento analgésico. Se revisaron los registros médicos de los ataques de porfiria atendidos en el hospital entre enero del 2015 y diciembre de 2021. Los desenlaces incluyen la percepción del dolor, el consumo de opioides antes y después de la infusión de lidocaína, y los eventos adversos relacionados.

Resultados: Se incluyen un total de 40 ataques de porfiria en 12 pacientes con una mediana de edad de 38.5 años (RIC 28.5 a 49) que recibieron una infusión de lidocaína con una mediana de duración de 48 horas (RIC 24 a 48). La mediana de la percepción del dolor antes de la infusión de lidocaína fue de 8 (RIC 5 a 10), 5.13% reportaron el dolor como leve, 35.9% como moderado y 58.9% como severo. A las 24 horas después de la infusión de lidocaína el 94.87% de los pacientes reportó una

mejoría del dolor, con una mediana de 4 (RIC 2 a 9), 48% reportó el dolor como leve, 40% como moderado y 11% como severo. A las 48 horas después de la infusión de lidocaína la mediana del dolor fue de 3.5 (RIC 1 a 6.5), el 75% reportó el dolor como leve, el 20% como moderado y el 5% como severo. El consumo de opioides diario en equivalentes de morfina fue de 13.5 mg (RIC 6 a 20), 13 mg (RIC 5 a 19.5) y 10 mg (RIC 5 a 21) antes, y a las 24 y 48 horas después de la infusión, respectivamente. No se reportaron eventos adversos serios, sin embargo se reportó náuseas y vómito en el 10% de los ataques posterior al inicio de la infusión.

Conclusión: Una infusión de lidocaína por 48 horas sugiere un beneficio en el control del dolor inducido por ataques de porfiria, sin asociarse con un aumento en el riesgo de eventos adversos significativos.

Introducción:

Las porfirias son desordenes metabólicos que afectan diferentes enzimas involucradas en la síntesis del grupo hemo, el cual es necesario para la producción de la hemoglobina y el citocromo P450 (CYP) a nivel hepático(1). Al comprometerse las diferentes enzimas, se acumulan los precursores asociándose con manifestaciones neurológicas o viscerales incluyendo dolor abdominal, parestesias, debilidad o disautonomías como taquicardia e hipertensión(2,3). Existen medicamentos o situaciones individuales que llevan a un aumento en la actividad de enzimas involucradas en la vía de la síntesis del hemo como la sintasa de ácido delta amino levulínico (ALAS por su sigla en inglés) que indiscutiblemente se asocia con un aumento en los niveles de ácido amino levulínico (ALA por sus siglas en inglés); y de presentarse una alteración enzimática ulterior en la vía de síntesis del hemo, se aumentarán los niveles de los precursores asociándose a las manifestaciones clínicas mencionadas previamente dando origen al escenario de crisis o ataque(4).

Algunos medicamentos utilizados para el manejo del dolor son considerados porfirinogénicos toda vez que su administración se asocia con la inducción o exacerbación de una crisis. Si bien hay iniciativas de bases de datos donde se consigna el perfil de seguridad de los medicamentos, hay discrepancias o incertidumbre en cuanto a algunas moléculas(5,6).

El manejo del dolor durante las crisis se basa en el uso de opioides, los cuales tienen el potencial de generar efectos de tolerancia, hiperalgesia y dependencia. Por lo anterior, es preciso buscar estrategias encaminadas a una disminución en su dosis y riesgo de efectos adversos(7,8).

A pesar de que la lidocaína ha mostrado utilidad como analgésico y anti neuropático, aún hay incertidumbre en el contexto del manejo del dolor durante los ataques de porfiria debido a la escasa investigación de su uso durante las crisis(9,10).

El objetivo de la presente investigación es describir el comportamiento clínico de los pacientes con diagnóstico genético de porfiria que recibieron una infusión de lidocaína como parte de su esquema analgésico durante los episodios de crisis.

Métodos:

Estudio observacional descriptivo retrospectivo donde se identificaron los pacientes con diagnóstico confirmado por secuenciación genética según la base de datos del programa de porfiria del Hospital San Vicente Fundación de la ciudad de Medellín.

Se analizaron las historias clínicas de los pacientes registrando el total de los episodios de ingreso a hospitalización entre el año 2015 y 2021 por crisis aguda de porfiria con exacerbación del dolor que requirieran valoración por medicina del dolor y recibieran una infusión de lidocaína como parte de su esquema analgésico. La infusión de lidocaína está protocolizada en el Hospital San Vicente Fundación mediante la preparación con 450 ml de solución salina al 0.9% más 50 ml de lidocaína al

2% sin epinefrina, para un volumen total de 500 ml y una concentración de 2 mg/ml, infundida a 1 mg/kg/hr. La duración de la infusión depende del criterio del grupo tratante de medicina del dolor. Se revisaron y registraron los datos demográficos de edad, genero, peso, talla, paraclínicos de creatinina, transaminasas, porfobilinógeno, ácido amino levulínico comorbilidades como hipertensión, diabetes, hipotiroidismo, enfermedad coronaria, enfermedad pulmonar, epilepsia, uso inapropiado de opioides, así como la frecuencia de eventos adversos dados por náuseas, vómito, bradipnea, falla ventilatoria, hipotensión, arritmias, ingreso a Unidad de Cuidado Intensivo, muerte; además de la percepción del dolor según una escala categórica (leve, moderado, severo) y una escala verbal numérica entre 0 y 10. Se revisaron los registros de administración de medicamentos de enfermería desde el día anterior a la infusión de lidocaína para cuantificar la administración de opioides. Se tomó como unidad la morfina, manejando un factor de conversión de 5 para hidromorfona y 1 para oxicodona; registrando el consumo diario en equivalentes de morfina endovenosa.

El presente estudio fue aprobado por el comité de ética institucional toda vez que se ajustó a los principios señalados en la declaración de Helsinki, informe Belmont, pautas CIOMS y normativa Colombiana. Considerándose además una investigación sin riesgo por lo que no requirió de firma de consentimiento informado.

Las variables continuas se describen en términos de promedio y desviación estándar, o mediana y rango intercuartílico. Las variables categóricas se describen en términos de frecuencia absoluta y relativa.

Si bien por tratarse de un estudio descriptivo no se realiza cálculo de tamaño muestral, mediante STATA (versión 17, Statacorp, Texas, Estados Unidos) se realizó un análisis estadístico exploratorio en cuanto a las diferencias de la percepción del dolor según la escala verbal numérica y del consumo de opioides mediante la prueba de Wilcoxon posterior a haber realizado la prueba de Shapiro Wilk considerando la no normalidad en la distribución de los datos.

Resultados:

El programa de porfirias del Hospital San Vicente Fundación registra la atención de 55 pacientes con diagnóstico confirmado por secuenciación genética. Doce de estos pacientes presentaron por lo menos una crisis con requerimiento de manejo intrahospitalario que incluyó infusión de lidocaína endovenosa, con una mediana de episodios de atención por paciente de 3 (RIC [1 a 4]), mínimo de 1 y máximo de 9; para un total de 40 episodios en el periodo comprendido entre 2015 y 2021 (Tabla 1).

	Ataques de porfiria con necesidad de atención hospitalaria e infusión de lidocaína entre 2015 y 2021
Paciente 1	1
Paciente 2	3
Paciente 3	1
Paciente 4	6
Paciente 5	9
Paciente 6	1
Paciente 7	3
Paciente 8	3
Paciente 9	4

Paciente 10	6
Paciente 11	2
Paciente 12	1
Total	40

Tabla 1. Número de hospitalizaciones con requerimiento de administración de lidocaína.

El 91.7% de la muestra correspondía al género femenino, con una mediana de edad de 38.5 años (RIC [28.5 a 49]). En el 25% de los casos se reportó una comorbilidad; un paciente tenía registro de hipotiroidismo, tres tenían antecedente de trastorno depresivo y cuatro registraban un uso inapropiado de opioides. Ningún paciente registraba historia de hipertensión, diabetes, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad coronaria o epilepsia (Tabla 2).

La mediana de duración de la infusión de lidocaína fue de 48 horas (RIC [24; 48]). Solo un paciente recibió una infusión por 120 horas.

El esquema analgésico además de la infusión de lidocaína incluyó acetaminofén en 36 episodios (90%), antiinflamatorios no esteroideos en 13 episodios (32%), magnesio en 9 episodios (22.5%), amitriptilina en 10 episodios (25%) y pregabalina en 29 episodios (72.5%). En ningún episodio se usó gabapentina (Tabla 2).

	n (%)
Características demográficas	
Género	
Femenino	11 (91.7)
Masculino	1 (8.3)
Edad mediana (RIC)	38.5 [28.5 -49]
Hipertensión	0
Diabetes	0
EPOC	0
Enfermedad coronaria	0
Epilepsia	0
Hipotiroidismo	1 (8.3)
Trastorno depresivo	3 (25)
Dependencia a opioides	4 (33)
Creatinina mg/dl [media (DE)]	0.8 (0.25)
TGO mg/dl [media (DE)]	31.6 (15.1)
TGP mg/dl [media (DE)]	37 (19.08)
Adyuvantes en el esquema analgésico según episodios de atención.	
Acetaminofén	36 (90)
AINE	13 (32)
Magnesio	9 (22.5)
Amitriptilina	10 (25)
Pregabalina	29 (72.5)
Hemina	24 (60)

Tabla 2. Características demográficas y analgésicos previo al inicio de lidocaína.

La percepción de dolor según una escala verbal numérica de 0 a 10 registró una mediana de 8 (RIC [5 a 10]) previo a la infusión de lidocaína. El 5.13% de los pacientes refirieron el dolor como leve, el

35.9% como moderado y un 58.97% como severo antes del manejo con lidocaína intravenosa (Figura 1).

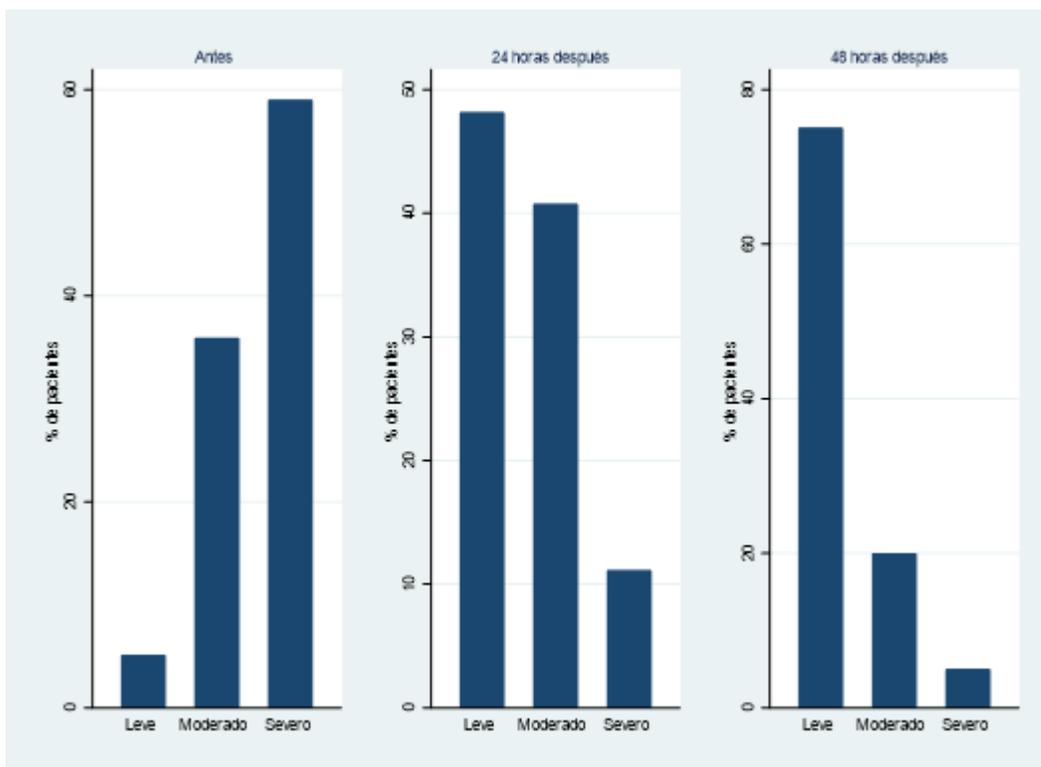


Figura 1. Intensidad del dolor según escala categórica antes, 24 y 48 horas después de la infusión de lidocaína.

A las 24 horas después de iniciada la infusión de lidocaína, el 94.87% de la muestra reportó una mejoría global del dolor. La mediana de la percepción del dolor a las 24 horas fue de 4 (RIC [2 a 9]) y a las 48 horas fue de 3.5 (RIC [1 a 6.5]). En el análisis exploratorio no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la percepción del dolor a las 24 y 48 horas, comparado con el puntaje previo al inicio de la lidocaína (Tabla 3). A las 24 horas después de la infusión de lidocaína el 48% reportó una intensidad del dolor como leve, el 40% como moderado y el 11% como severo. A las 48 horas la proporción de pacientes que reportó el dolor como leve fue del 75%, y del 20 y 5% para moderado y severo, respectivamente (Figura 1).

	Percepción del dolor según escala verbal numérica (p50 [RIC])	p
Antes de la infusión	8 [5 a 10]	-
24 horas	4 [2 a 9]	0.25
48 horas	3.5 [1 a 6.5]	0.12

Tabla 3. Diferencia de medianas de la percepción del dolor según una escala verbal numérica mediante prueba de Wilcoxon previa prueba de Shapiro Wilk sugestiva de distribución libre.

El consumo de morfina intravenosa antes de la infusión de lidocaína tenía una mediana de 13.5 mg (RIC [6 a 20]), a las 24 horas después de iniciada la lidocaína endovenosa la mediana del consumo de morfina intravenosa fue de 13 mg (RIC [5 a 19.5]) y a las 48 horas fue de 10 mg (RIC [5 a 21]). En

el análisis exploratorio no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el consumo de morfina a las 24 y 48 horas, comparado con el consumo previo al inicio de la lidocaína (Tabla 4).

	Consumo de morfina en miligramos (p50 [RIC])	p
Antes de la infusión	13.5 [6 a 20]	-
24 horas	13 [5 a 19.5]	0.38
48 horas	10 [5 a 21]	0.61

Tabla 4. Diferencia de medianas del consumo de morfina mediante prueba de Wilcoxon previa prueba de Shapiro Wilk sugestiva de distribución libre.

No se registró ningún episodio de alteración del estado de consciencia, bradicardia u otras arritmias, bradipnea o falla ventilatoria, episodios de hipotensión, requerimiento de ingreso a Unidad de Cuidado Intensivo asociado a la infusión de lidocaína o muerte. Sin embargo en el 10% de los episodios se registró náuseas o vómito después de haber iniciado la lidocaína endovenosa.

Discusión:

La incidencia de las porfirias ha sido estimada en 0.2 a 10 casos por millón de habitantes en Europa y una prevalencia de 0.625 casos por 1000 habitantes en Estados Unidos, reportando un total de tan solo 200.000 casos en este país (11–13). En consideración de lo anterior, la porfiria es aceptada como una enfermedad huérfana lo que dificulta la investigación en esta población.

La lidocaína, mediante una acción en canales de sodio, potasio, calcio, así como una actividad sobre el glutamato, glicina y células proinflamatorias favorece una disminución en los procesos de sensibilización central y por tanto ofrece un beneficio analgésico (14,15). La efectividad de la lidocaína ha sido explorada en diferentes escenarios clínicos como el dolor agudo postoperatorio, el dolor oncológico, la cefalea y el dolor de espalda baja, entre otros (16–19).

Las recomendaciones americanas y europeas sobre la seguridad de la lidocaína en pacientes con porfiria parten del conocimiento sobre su farmacocinética, metabolitos y posibles interacciones en la síntesis del grupo hemo. Las recomendaciones norteamericanas actuales de la Fundación Americana de Porfiria analizan la lidocaína únicamente como antiarrítmico, mientras que las recomendaciones europeas incluyen su uso durante el perioperatorio en dosis única; dificultando la extrapolación de la seguridad si se tratara de una infusión analgésica de lidocaína por un tiempo prolongado (20).

La literatura que analiza el efecto analgésico de la lidocaína en pacientes con porfiria es escasa, más aún en el contexto de la exacerbación o crisis de dolor. Sólo encontramos una publicación que corresponde a la de Martínez de la Vega, que reporta el caso de una paciente de 27 años con diagnóstico de porfiria intermitente aguda, que presenta dolor abdominal urente de intensidad 10/10 en una escala visual análoga, para lo que recibió lidocaína en un bolo inicial de 1 mg/kg por 10 minutos continuado con una infusión de 1.5 mg/kg en tres horas percibiendo una mejoría cercana al 100% después de terminada su administración (21).

Dentro de nuestro conocimiento, este estudio es la cohorte más grande que incluye pacientes con porfiria que reciben una infusión de lidocaína para el manejo del dolor durante un episodio de crisis. Todos los pacientes incluidos tenían diagnóstico de porfiria confirmado genéticamente, información que resulta relevante toda vez que se evitan los falsos positivos asociados a los diagnósticos basados

en porfobilinógeno en orina que podrían incurrir en errores sobre la efectividad y seguridad de una intervención en esta población.

Los pacientes incluidos recibieron en su mayoría un esquema analgésico multimodal predominando el acetaminofén y la pregabalina como adyuvantes a la administración de opioides, además de una infusión de lidocaína a una dosis de 1 mg/kg/hr con una duración mediana de 48 horas. Esto contrasta con lo reportado por Martínez de la Vega, pues la duración y la dosis es mayor (21).

Aunque no hay una disminución importante en el consumo de opioides asociado a la infusión de lidocaína, esto podría ser explicado por un efecto potenciador o ahorrador de opioide documentado en otros escenarios, donde se administra la misma dosis de opioide pero la percepción del dolor cambia según el manejo adyuvante utilizado (18).

El beneficio sugerido de esta intervención se hace manifiesto en pacientes con dolor severo, pues el 94% de los pacientes reportaron una mejoría del dolor, disminuyendo los puntajes de la escala verbal numérica en un 50% y 56% a las 24 y 48 horas, respectivamente. Si bien en el análisis inferencial exploratorio no se encuentran diferencias estadísticamente significativas, esto muy probablemente está en relación con el tamaño muestral reducido y la falta de poder para documentar estas diferencias. El beneficio de la infusión de lidocaína también es evidente al considerar el cambio en la percepción categórica del dolor, pues la proporción de pacientes que reportan dolor leve se aumenta de 41 a 88% a las 24 horas, quienes reportan dolor leve o moderado representan el 95% de la muestra a las 48 horas; y aquellos que reportan dolor severo disminuyen de un 58% a un 5% a las 48 horas. A pesar de que se podría sugerir una diferencia estadísticamente significativa a las 24 horas, los datos son escasos y se presentan valores esperados menores a 5 lo que dificulta la validez de ese análisis exploratorio mediante la prueba estadística de Chi cuadrado.

El tratamiento con hemina humana está indicado para limitar la progresión de los síntomas motores y disminuir los síntomas sensitivos incluyendo el dolor, con un efecto clínico evidente entre los 3 a 4 días después de su administración y mejoría completa en una o dos semanas por lo que su uso podría sesgar los resultados de la efectividad de la infusión de lidocaína para la disminución del dolor (22,23). En nuestra muestra el 60% de los episodios requirió del uso de hemina, sin embargo la diferencia en el control del dolor varía según si se administró o no. En un análisis exploratorio según la prescripción de hemina, se documenta que aquellos que no la recibieron reportaron una mediana del dolor a las 24 horas posterior a la infusión de lidocaína de 2.5 (RIC [0 a 5]), comparado con una mediana de 6 (RIC [2.5 a 9]) reportada por aquellos que la recibieron; resultados que se mantienen a las 48 horas. Por lo anterior, podría sugerirse que la hemina no introduce un error en las ventajas mencionadas previamente, y por el contrario, la infusión de lidocaína podría resultar de mayor efectividad para aquellos quienes no reciben hemina como parte de su tratamiento, aunque esto debe ser analizado a profundidad en estudios prospectivos.

Las ventajas sugeridas se asocian con una baja probabilidad de efectos adversos serios, situación que preocupa en la población con porfiria considerando que la progresión de la enfermedad, asociada o no a los medicamentos, durante un ataque puede asociarse a falla ventilatoria y muerte (22). En nuestros resultados el único evento adverso documentado fue náuseas y vómito, que incluso podrían estar en relación con la exacerbación de la enfermedad, sugiriendo un buen perfil de seguridad para esta estrategia analgésica aunque este hallazgo debe asumirse con cuidado toda vez que generalizar un perfil de seguridad farmacológico requiere más de 40 administraciones, aunque vale la pena incluirlo en estudios futuros.

Considerando la baja incidencia y prevalencia de la porfiria, es de esperar una gran dificultad para el reclutamiento de pacientes y la conducción de estudios prospectivos aleatorizados que favorezcan la generación de recomendaciones respaldadas por evidencia de alta calidad.

Esta es la primera cohorte de 12 pacientes con diagnóstico genético confirmado que permite describir el comportamiento de una infusión de lidocaína endovenosa durante 40 episodios de agudización de la enfermedad y sugiere un beneficio en el manejo analgésico, tradicionalmente basado únicamente en opioides, además que favorece la generación de hipótesis para el diseño de estudios futuros que permitan confirmar y analizar a profundidad estos resultados.

Sin embargo, la naturaleza observacional retrospectiva es la principal limitación de este estudio, toda vez que se pueden introducir sesgos al momento de valorar y registrar la efectividad del tratamiento en las historias clínicas. A pesar de ser la cohorte más grande que ha recibido lidocaína como manejo analgésico, el tamaño es reducido y limita los análisis estadísticos. La ausencia de una diferencia en el consumo de opioides puede estar relacionado con la manera en que se registró su consumo. Lo ideal sería cuantificarlo con un equipo de analgesia controlada por el paciente, estrategia que no fue empleada en estos pacientes.

La cuantificación de niveles de porfobilinógeno o ácido delta amino levulínico podría haber favorecido la objetivación de la exacerbación de la enfermedad adicional al aumento en la intensidad del dolor. Sin embargo, no se encontró registro de estos paraclínicos en las historias o una descripción en su comportamiento a las 24 o 48 horas después de la atención inicial, explicado en parte porque no hay una estandarización para el control bioquímico de estas pruebas durante los ataques de porfiria. Esta consideración debería ser tenida en cuenta para estudios futuros sobre el comportamiento de la porfiria y las moléculas administradas durante su manejo.

Conclusión:

Una infusión de lidocaína por 48 horas sugiere un beneficio para disminuir el dolor durante una crisis de porfiria sin aumentar el riesgo de efectos adversos severos. Estos resultados deberían promover el uso de lidocaína como una estrategia analgésica para el dolor agudo durante los ataques de porfiria y el desarrollo de estudios con mayor calidad metodológica.

Referencias:

1. Besur S, Schmeltzer P, Bonkovsky HL. Acute Porphyrias. *J Emerg Med*. 2015;49(3):305–12.
2. Tracy JA, Dyck PJB. Porphyria and its neurologic manifestations. 1st ed. Vol. 120, *Handbook of Clinical Neurology*. Elsevier B.V.; 2014. 839–849 p.
3. Albers JW, Fink JK. Porphyric neuropathy. *Muscle and Nerve*. 2004;30(4):410–22.
4. Murphey AT. Acute intermittent porphyria. *J Med Assoc Ga*. 1958;47(10):506–7.
5. Drug Safety Database Search - American Porphyria Foundation [Internet]. [cited 2021 Oct 31]. Available from: <https://porphyriafoundation.org/drugdatabase/drug-safety-database-search/>
6. The Norwegian Porphyria Centre (NAPOS) and The Swedish Porphyria Centre. All rights reserved. Page 1/4. 2018. p. 2007–10.
7. Mercadante S, Arcuri E, Santoni A. Opioid-Induced Tolerance and Hyperalgesia. *CNS Drugs*. 2019;33(10):943–55.
8. Cardenas JL, Guerrero C. Acute intermittent porphyria: general aspects with focus on pain. *Curr Med Res Opin*. 2018;34(7):1309–15.
9. Eipe N, Gupta S, Penning J. Intravenous lidocaine for acute pain: an evidence-based clinical update. *BJA Educ*. 2016;16(9):292–8.
10. Soto G, Naranjo González M, Calero F. Intravenous lidocaine infusion. *Rev Española Anestesiología y Reanimación (English Ed)*. 2018;65(5):269–74.
11. Ramanujam VMS, Anderson KE. Porphyria diagnostics-part 1: A brief overview of the porphyrias. *Curr Protoc Hum Genet*. 2015;2015(July):17.20.1-17.20.26.
12. Stein PE, Badminton MN, Rees DC. Update review of the acute porphyrias. *Br J Haematol*. 2017;176(4):527–38.
13. Elder G, Harper P, Badminton M, Sandberg S, Deybach JC. The incidence of inherited porphyrias in Europe. *J Inher Metab Dis*. 2013;36(5):849–57.
14. Tully J, Jung JW, Patel A, Tukan A, Kandula S, Doan A, et al. Utilization of Intravenous Lidocaine Infusion for the Treatment of Refractory Chronic Pain. *Anesthesiology* [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2022 Apr 15];10(6):1–9. Available from: </pmc/articles/PMC8207879/>
15. Estebe JP. Intravenous lidocaine. *Best Pract Res Clin Anaesthesiology* [Internet]. 2017 Dec 1 [cited 2022 Apr 15];31(4):513–21. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29739540/>
16. Masic D, Liang E, Long C, Sterk EJ, Barbas B, Rech MA. Intravenous Lidocaine for Acute Pain: A Systematic Review. *Pharmacotherapy* [Internet]. 2018 Dec 1 [cited 2022 Apr 15];38(12):1250–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30303542/>
17. Zhu B, Zhou X, Zhou Q, Wang H, Wang S, Luo K. Intra-Venous Lidocaine to Relieve Neuropathic Pain: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Neurol*. 2019;10(September).

18. Weibel S, Jelting Y, Pace NL, Helf A, Eberhart LHJ, Hahnenkamp K, et al. Continuous intravenous perioperative lidocaine infusion for postoperative pain and recovery in adults. Vol. 2018, Cochrane Database of Systematic Reviews. John Wiley and Sons Ltd; 2018.
19. Foo I, Macfarlane AJR, Srivastava D, Bhaskar A, Barker H, Knaggs R, et al. The use of intravenous lidocaine for postoperative pain and recovery: international consensus statement on efficacy and safety. *Anaesthesia* [Internet]. 2021 Feb 1 [cited 2022 Apr 16];76(2):238–50. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33141959/>
20. . :: N A P O S :.. [Internet]. [cited 2021 Oct 31]. Available from: <http://www.drugs-porphyrin.org/>
21. Martínez de la Vega Celorio A, Quintero García MA. Manejo de dolor con lidocaína en crisis aguda de porfiria en urgencias. *An Médicos la Asoc Médica del Cent Médico ABC*. 2021;66(3):214–7.
22. Bissell DM, Anderson KE, Bonkovsky HL. Porphyria. Longo DL, editor. *N Engl J Med* [Internet]. 2017 Aug 31 [cited 2022 Apr 15];377(9):862–72. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28854095/>
23. Mejia B JJ, Caballero D, Villanueva J, Dueñas Castell CR. Porfirias agudas: enfoque diagnóstico y terapéutico. *Acta Colomb Cuid Intensivo*. 2017 Oct 1;17(4):276–94.