

6

ANESTESIA Y EL SISTEMA ENZIMÁTICO P-450

Probables implicaciones durante la liposucción

Luis Carlos Henao Ospina¹

RESUMEN

Cuando dos o tres drogas son sustratos de la misma enzima, existe la posibilidad de reacciones adversas cuando se usan simultáneamente. Esta información permite al médico anticiparse. La liposucción tumescente puede ser fatal, quizás en parte debido a la toxicidad de la lidocaína o a su interacción con otras drogas. La administración de otras drogas que son metabolizadas o inhibidas por CYP3A4 puede también alterar la lidocaína. Hay una importante variabilidad de los pacientes con respecto a la actividad enzimática del citocromo P-450. Esto hace difícil predecir la probabilidad de alguna interacción medicamentosa específica. Se hace énfasis en la importancia de la enzima CYP, sus actividades y las interacciones clínicas más importantes.

Palabras clave: Lidocaína; Citocromo P-450 - toxicidad

1. *Médico Cirujano. Especialista en Anestesiología, Reanimación y Cuidados Intensivos. Universidad Pontificia Bolivariana. I.S.S. Fracturas Antioquia. Medellín - Colombia. S.A*

Separatas: Luis Carlos Henao Ospina. Carrera 28 No 3-28 Casa 113. Lucasmed@epm.net.co.

ABSTRACT

When two or three drugs are substrates of the same enzyme, adverse reactions are expected if they are used simultaneously. This information helps the physician to be aware and anticipate the adverse reactions of the drugs described above. The “tumescent liposuction” can be deadly, because of the toxicity of the lidocaine or because of its interaction with different drugs. The dosage of different drugs that are metabolized or inhibited by CYP4A can also change the lidocaine. There is a significant variability of the patients related to the enzymatic activity of the cytochrome P450. This makes it hard to predict the possibility of any specific drug interaction. This article is focused on the importance of the enzyme CYP, its activities and the most important clinic interactions.

Key words: Lidocaine; Cytochrome P-450 - Toxicity

INTRODUCCIÓN

El problema surge cuando en todos los medios de comunicación aparecen reportes de pacientes muertos como consecuencia de una cirugía de liposucción; fallecimientos que en su mayoría son desconocidos. Aquí analizamos uno de los posibles factores, como es la intoxicación por lidocaína (1,7). Los reportes médicos mencionan el tromboembolismo venoso como la causa más frecuente de muerte por liposucción en un 23.1%; algunos autores como Rao también plantean la posibilidad de toxicidad a la lidocaína por alteración en su metabolismo.(7)

La interacción farmacológica produce diariamente 36 muertes en los Estados Unidos, de las cuales el 28% hubieran sido prevenibles.

Durante una liposucción se emplean mezclas tumescentes donde la lidocaína hace parte primordial de su aplicación para la extracción de grasa a dosis de hasta 50 mg/kg. (1,8)

Desde 1984 existe una amplia y rápida expansión en la información acerca de la especificidad de las enzimas microsomales hepáticas, especialmente de la familia P450, para el metabolismo de una gran variedad de drogas.

El descubrimiento y desarrollo del genoma humano aportará un mejor conocimiento acerca de los fármacos y sus interacciones. En este artículo nos referiremos al comportamiento del citocromo P450 y a algunas interacciones especialmente con la lidocaína.

ISOENZIMAS

Las isoenzimas del citocromo P450 son una superfamilia de hemoproteínas que hacen parte del sistema de oxidación, encontrada en la membrana del retículo sarcoplásmico liso, llamadas así porque presentan unas propiedades espectrales, una movilidad espectrofotométrica y un pico de absorción cercano a 450 nm, cuando son reducidos por el monóxido de carbono. Se sabe que en humanos las enzimas del citocromo están comprometidas en el metabolismo de sustancias endógenas (drogas, alcoholes, antioxidantes, solventes orgánicos, agentes anestésicos, colorantes, contaminantes ambientales y químicos) (3, 5). También son importantes en el metabolismo oxidativo, peroxidativo, y reductivo de componentes fisiológicos endógenos tales como esteroides, sales biliares, ácidos grasos, prostaglandinas, aminos biogénicas y retinoides.

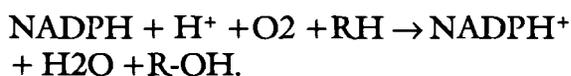
Nelson y colegas (2) determinaron, de acuerdo con la secuencia en los aminoácidos, su clasificación. Este sistema es ampliamente aceptado para la familia y subfamilias con el prefijo CYP, para designar las isoenzimas del P450 en todas las especies excepto en el gen de la drosophila y del ratón donde se conoce como *cyp*. En este sistema, las proteínas del citocromo P450 poseen más del 40% de los aminoácidos idénticos y por tal motivo se clasifican dentro de la misma familia y se les asigna el primer número arábigo. Una subfamilia de enzimas consiste en que más del 55% de la secuencia de los aminoácidos coincide y a ésta se le asigna la primera letra. Finalmente, un número arábigo después de la letra denota

la enzima individual y el gen con las mismas letras de la enzima pero en itálica. Por ejemplo la familia CYP2 tiene algunas subfamilias tales como CYP2C, CYP2D y la CYP2E. La enzima individual es clasificada con un número CYP2D6 y el gen es denotado como el CYP2D6.

Una lista de 481 genes P450 y 22 pseudogenes ha sido reportada hasta octubre de 1995; 74 genes, 14 familias y 20 subfamilias han sido informadas en humanos.

BIOQUÍMICA

La reacción catalizadora típica del P450, una mono-oxigenación puede ser resumida así:



Donde R representa un sustrato tal como un esteroide, ácido graso o cualquier componente como un alkeno, alcano, un anillo aromático o un anillo heterocíclico que sirve como sitio para la oxigenación. Más de una isoenzima puede estar envuelta en el metabolismo de una droga.

El sistema del citocromo P450, cataliza una amplia variedad de reacciones, las cuales incluyen S-oxidación, N-dealkilación, O-dealkilación, epoxidación y la hidroxilación de residuos alifáticos y aromáticos. La oxidación puede resultar para ambos componentes tanto para la activación como para inactivarlo. Como todas las enzimas, las isoenzimas también son saturables (cinética de Michaelis-Mentes y

la necesidad de un cofactor para esta actividad) y pueden ser inductores como inhibidores. La enzima CYP1A es inducida por hidrocarburos policíclicos, CYP2B por fenobarbitúricos, la CYP3A por glucocorticoides, la CYP2E por etanol y la CYP4A por clofibrato.

La enzima P450 puede ser inhibida por una variedad de mecanismos tales como competición simple por el sustrato para la citocromo P450(quinidina,sulfafenazol), componentes que se unen al hem (cimetidina), componentes cuyos productos de la oxidación se unen al hem (troleandomicina) y la inactivación directa irreversible (disulfiran).

Drogas tales como secobarbital, ciclofosfamida y el cloramfenicol son oxidados a metabolitos que se unen irreversiblemente a la enzima. Algunos metabolitos de drogas poseen una elevada afinidad por las formas reducidas (ferrosas) del citocromo P450, lo que hace que no esté disponible para más oxidaciones. La inhibición de la CYP3A por la eritromicina resulta en un deterioro del metabolismo del alfentanilo, teofilina y la warfarina.

Interacciones causadas por drogas pueden ocurrir a través de interacciones reversibles con las enzimas del citocromo P450. La N-demetilación del Midazolam por la CYP3A4 es inhibida por este mecanismo, por el antimicrobial fluoroquinolona (ciprofloxacina). La cimetidina ejerce un efecto inhibitor no selectivo sobre la oxidación por interacción directa con el hem del hierro del citocromo P450, por uno de los átomos de nitrógeno del núcleo imidazólico. La eliminación de las drogas afectadas por la cimetidina incluye la

warfarina, diazepam, fenitoína y propranolol. Otras drogas que contienen el grupo imidazólico, como el Ketoconazol, puede ser un potente inhibidor de las enzimas del citocromo P450. La ranitidina contiene un anillo furano mayor que el grupo imidazólico que no inhibe las enzimas del citocromo P450.

La estimulación directa ha mostrado acciones catalíticas por parte del citocromo P450 en preparaciones microsomales humanas. Se ha demostrado con químicos en alimentos tales como aflatoxina B1, un hepatocarcinógeno. Ciertos químicos en las dietas pueden afectar las enzimas del citocromo P450 por una gran variedad de mecanismos tales como la frecuencia del gen de transcripción o degradación del RNAm o alteración en el proceso de traslación. El ayuno induce la enzima CYP2E1. Y las deficiencias vitamínicas disminuyen la actividad del P450.

DISTRIBUCIÓN

Como es bien sabido el sistema enzimático P450 está asociado con el metabolismo hepático. Las familias CYP1, 2, 3, hacen parte del 70% del total del P450 hepático y son los responsables de la gran mayoría de drogas. Parece ser que la CYP3A hace parte del 30% del total del P450 hepático; el CYP2 el 20%; el CYP2E, 13% y la CYP2D6 2%. El citocromo P450 ha sido identificado en otros tejidos como el intestino delgado, páncreas, cerebro, pulmón, glándulas adrenales, riñón, médula ósea, mastocitos, piel, ovario y testículo.

Drogas como las fenacetinas y el flurazepam son metabolizados por la citocromo P450 en el intestino.

También han sido identificadas en el cerebro donde juegan un papel importante en el ciclo circadiano, durante el estrés y en el ciclo menstrual.

El tejido adiposo contiene altas concentraciones de la enzima CYP19, la cual juega un importante papel en la síntesis de estrógenos en el paciente anciano.

En el caso particular que nos corresponde, la LIDOCAÍNA es metabolizada en el hígado por la CYP3A4, por tal motivo se revisará esta familia.

FAMILIA CYP3

Comprometida en el metabolismo de un gran número de componentes endógenos y exógenos y puede ser inducido por esteroides, antibióticos, macrólidos, drogas antimicóticas y fenobarbitúricos. Los componentes metabolizados por la subfamilia 3A incluyen progesterona, estradiol, cortisol, testosterona y androstenediona. Los componentes endógenos incluyen eritromicina, lidocaína, midazolam, alfentanilo, ciclosporina y la dihidropiridina (nifedipina). El metabolismo se efectúa por la vía de la oxidación, dealkilación, nitroreducción y la hidroxilación. Se localiza el 70% en la pared del intestino y el otro 30% en el hígado. Esta familia en humanos es controlada por 4 genes CYP 3A3, 3A4, 3A5 y 3A7. La CYP3A4 es la subfamilia de citocromo más común y abundante en el hígado. La CYP3A4 es la principal

catalizadora para la oxidación del Fentanilo a Nor Fentanilo en humanos, también es el responsable del metabolismo hepático de la lidocaína a monoetilglicinexilida así como de la ropivacaína. La rifampicina es el principal inductor de la CYP3A4; otros inductores son los fenobarbitúricos y la fenitoína. La enzima es inhibida por el Ketoconazol, troleadomicina, eritromicina, cimetidina y el jugo de mora. El polimorfismo genético aún no se ha demostrado.

El CYP2D6 ha sido implicado en la bioactivación de una cantidad de carcinogénicos tales como nitrosaminas, sugiriendo que las diferencias individuales en la actividad del CYP2D6 puede estar asociada con riesgo de cáncer. Es conocido que algunas nitrosaminas se encuentran en fumadores de tabaco y es posible que algunos fumadores con elevada actividad del CYP2D6 puedan tener un incremento significativo del riesgo de desarrollar cáncer pulmonar comparado con aquellos fumadores que presentan actividad disminuida o normal del CYP2D6.(5)

METABOLISMO HEPÁTICO DE LA LIDOCAÍNA

Particularmente seleccionamos la lidocaína, por su frecuente uso e implicaciones durante la liposucción; muchos son los reportes en la literatura médica donde aparece como causa de muerte la interacción de la lidocaína con drogas que inhiben la enzima que la metaboliza, incrementando los niveles, haciendo que sobrepasen los límites de tolerancia. (6,7)

Otros de los aspectos fundamentales en el metabolismo de la lidocaína es el flujo sanguíneo hepático.

El hígado metaboliza el 70% de la lidocaína que ingresa en ese momento. Cuando un litro de sangre pasa a través de la circulación hepática en voluntarios sanos, más de 700 mililitros son depurados del contenido de lidocaína. La rata de extracción de la lidocaína es de 0.7 y ésta es dependiente del flujo sanguíneo hepático.(10) Algunas entidades que disminuyen el flujo sanguíneo hepático como la disminución del gasto cardíaco asociada con falla cardíaca congestiva y pacientes en estado de choque (hipovolémico), llevan a una disminución en la depuración de la lidocaína. Los betabloqueadores, tales como el propranolol, disminuyen la depuración de la lidocaína por 2 mecanismos, una es la inhibición de la CYP3A4 y por disminución del flujo hepático. Pacientes con cirrosis hepática tienen una reducción en la depuración de la lidocaína; sin embargo, en pacientes con insuficiencia renal la depuración de la lidocaína es normal.(8,9,10).

La determinación del metabolismo en el hígado a monoetilglicina-xilidida ha sido una medida del grado de disfunción hepática y predictor de sobrevida en pacientes críticamente comprometidos. En los casos de intoxicación por lidocaína nunca se dosifica este metabolito. (11,12).

CITOCROMO P-450 E INTERACCIÓN FARMACOLÓGICA
 Drogas y variedades del sistema Citocromo P-450
 que juegan papel en su metabolismo

<i>Substrato</i>	<i>Citocromo P-450 comprometido en el metabolismo de las drogas.</i>		
		<i>Carbamazepina</i>	3A4
		<i>Carisoprodol</i>	2C19
		<i>Carvedilol</i>	2C9 2D6
<i>Acetaminofen</i>	1A2 2E1 3A4	<i>Cerivastatina</i>	3A4
<i>Alfentanilo- fentanilo</i>	3A4	<i>Clorpromazina</i>	2D6 3A4
<i>Alprazolam</i>	3A4	<i>Clorzoxazona</i>	2E1
<i>Amiodarona</i>	3A4	<i>Cimetidina</i>	3A4
<i>Amitriptilina</i>	1A2 2C9 2D6 3A4	<i>Cisaprida</i>	3A4
		<i>Claritromicina</i>	3A4
<i>Amlodipine</i>	3A4	<i>Clindamicina</i>	3A4
<i>Anastrozola</i>	3A4	<i>Clomipramina</i>	1A2 2C19 2D6 3A4
<i>Astemizol</i>	3A4		
<i>Atorvastatin</i>	3A4	<i>Clonazepam</i>	3A4
<i>Bepriidil</i>	3A4	<i>Clozapina</i>	1A2 2D6
<i>Bisoprolol</i>	2D6		
<i>Busulfán</i>	3A4	<i>Cocaína</i>	3A4
<i>Cafeína</i>	1A2	<i>Codeína</i>	2D6 3A4
<i>Cannabinoides</i>	3A4		

<i>Cortisol</i>	3A4 3A5-7	<i>Docetaxel</i>	3A4
<i>Ciclobenzaprina</i>	1A2 2D6 3A4	<i>Dolasetron</i>	2D6 3A4
<i>Ciclofosfamida</i>	2B6 3A4	<i>Donepezil</i>	2D6 3A4
<i>Ciclosporina</i>	3A4	<i>Doxorubicina</i>	3A4
<i>Dapsone</i>	2C9 3A4	<i>Dronabinol</i>	2C9
<i>Delavirdina</i>	3A4	<i>Enalapril</i>	3A4
<i>Delaviridina</i>	2D6	<i>Encainida</i>	2D6
<i>Desipramina</i>	1A2 2D6	<i>Enflurane</i>	2E1
<i>Dexametasona</i>	3A4	<i>Alcaloides del Ergot</i>	3A4
<i>Dexfenfluramina</i>	2D6	<i>Eritromicina</i>	3A4
<i>Dextrometorfan</i>	2D6 3A4	<i>Estrógenos, oral</i>	3A4
<i>Diazepam</i>	1A2 2C19 2C8 3A4	<i>Etanol</i>	2E1
<i>Diclofenaco</i>	2C8 2C9	<i>Etinil estradiol</i>	3A4 3A5-7
<i>Diltiazem</i>	3A4	<i>Ethosuximida</i>	3A4
<i>Disopiramida</i>	3A4	<i>Etoposida</i>	3A4
<i>Divalproex sodio</i>	2C19	<i>Felodipine</i>	3A4
		<i>Fenfluramina</i>	2D6
		<i>Fentanilo</i>	3A4
		<i>Fexofenadina</i>	3A4
		<i>Finasterida</i>	3A4

<i>Flecainida</i>	2D6	<i>Indinavir</i>	2D6 3A4
<i>Fluconazole</i>	3A4	<i>Indometacina</i>	2C9
<i>Fluoxetina</i>	2D6	<i>Isoflurane</i>	2E1
<i>Flupenazine</i>	2D6	<i>Isoniazida</i>	2E1
<i>Flutamida</i>	3A4	<i>Isotretinoína (retinoides)</i>	1A2 2C8 3A4
<i>Fluvoxamina</i>	2D6	<i>Isradipina</i>	3A4
<i>Glimepirida</i>	2C9	<i>Itraconazole</i>	3A4
<i>Gliburida</i>	3A4	<i>Ketoconazole</i>	3A4
<i>Granisetron</i>	3A4	<i>Labetalol</i>	2D6
<i>Haloperidol</i>	1A2 2D6	<i>Lansoprazole</i>	2C19 3A4
<i>Halothane</i>	2E1	<i>Lidocaína</i>	3A4
<i>Hexobarbital</i>	2C19 2C9	<i>Loratadina</i>	2D6
<i>Hidrocodona</i>	2D6 3A4	<i>Loratadine</i>	3A4
<i>Hidrocortisona</i>	2D6 3A4	<i>Losartan</i>	2C9 3A4
<i>Ibuprofeno</i>	2C9	<i>Lovastatina</i>	3A4 3A5-7
<i>Ifosfamida</i>	2B6 3A4	<i>Maprotilina</i>	2D6
<i>Imipramina</i>	1A2 2C19 2C9 2D6 3A4	<i>Maxilitina</i>	2D6
		<i>Ácido Mefenámico</i>	2C9

<i>Meperidina</i>	2D6	<i>Nifedipina</i>	3A4 3A5-7
<i>Mefenitoína</i>	2C19	<i>Nimodipina</i>	3A4
<i>Mefbarbital</i>	2C8	<i>Nisoldipina</i>	3A4
<i>Methadona</i>	1A2 2D6	<i>Nitrendipina</i>	3A4
<i>Mefentetamina</i>	2D6	<i>Nortritilina</i>	1A2 2D6
<i>Metoprolol</i>	2D6	<i>Olanzapina</i>	1A2
<i>Mexiletina</i>	2D6	<i>Omeprazole</i>	2C18 2C19 2C8
<i>Mibefradil</i>	3A4	<i>Ondansetron</i>	1A2 2D6 2E1 3A4
<i>Miconazole</i>	3A4	<i>Contraceptivos orales</i>	3A4
<i>Midazolam</i>	3A4	<i>Oxicodona</i>	2D6
<i>Mirtazapina</i>	1A2 2C9 2D6 3A4	<i>Paclitaxel</i>	2C8 3A4
<i>Morfina</i>	2D6	<i>Paroxetina</i>	2D6
<i>Naproxen</i>	2C18 2C9	<i>Perfenazina</i>	2D6
<i>Navelbina</i>	3A4	<i>Fenacetina</i>	1A2
<i>Nefazodona</i>	3A4	<i>Fenformin</i>	2D6
<i>Nelfinavir</i>	3A4	<i>Fenol</i>	2E1
<i>Nevirapina</i>	3A4	<i>Fenitoína</i>	2C19 2C9
<i>Nicardipina</i>	3A4		
<i>Nicotina</i>	2A6		

<i>Pimozida</i>	3A4	<i>Risperidona</i>	2D6
<i>Piroxicam</i>	2C18 2C9	<i>Ritonavir</i>	1A2 2A6 2C19
<i>Pravastatina</i>	3A4		2C9 2D6
<i>Prednisona</i>	3A4		2E1 3A4
<i>Progesterona</i>	3A4	<i>Ropivacaína</i>	1A2 2D6
<i>Proguanil</i>	2C18 2C19	<i>Salmeterol</i>	3A4
<i>Propafenona</i>	1A2 2D6 3A4	<i>Saquinavir</i>	3A4
<i>Propranolol</i>	1A2 2C18 2C19 2D6	<i>Selegilina</i>	2D6
<i>Quinidina</i>	3A4 3A5-7	<i>Sertindola</i>	2D6
<i>Quinina</i>	3A4	<i>Sertralina</i>	2D6 3A4
<i>R-Warfarina</i>	1A2 3A4	<i>Sevoflurane</i>	2E1
<i>Rapamicina</i>	3A4	<i>Citrato de sildenafil</i>	2C9 3A4
<i>Ácido retinoico</i>	2C18 2C8	<i>Simvastatina</i>	3A4
<i>Rifabutina</i>	3A4	<i>Sufentanil</i>	3A4
<i>Rifampina</i>	3A4	<i>Sulfametoxazol</i>	2C9
<i>Riluzola</i>	1A2	<i>Tacrine</i>	1A2
		<i>Tacrolimus</i>	3A4

<i>Tamoxifeno</i>	1A2 2A6 2B6 2D6 2E1 3A4	<i>Triazolam</i>	3A4 3A5-7
<i>Temazepam</i>	3A4	<i>Troleandomicina</i>	3A4
<i>Teniposide</i>	3A4	<i>Tropisetron</i>	2D6
<i>Terfenadina</i>	3A4 3A5-7	<i>Ácido Valproico</i>	2C19
<i>Testosterona</i>	3A4 3A5-7	<i>Venlafaxina</i>	2D6
<i>Teofilina</i>	1A2 2E1 3A4	<i>Verapamilo</i>	1A2 3A4
<i>Tioridazina</i>	2D6	<i>Vinblastina</i>	3A4
<i>Tiagabina</i>	3A4	<i>Alcaloide Vinca</i>	3A4
<i>Timolol</i>	2D6	<i>Vincristina</i>	3A4
<i>Tolbutamida</i>	2C8 2C9	<i>Warfarina</i>	3A5-7
<i>Torseimida</i>	2C9	<i>Yohimbina</i>	2C9 2D6
<i>Tramadol</i>	2D6	<i>Zafirlukast</i>	2C9
<i>Trazodona</i>	2D6	<i>Zileuton</i>	1A2 2C9 3A4
<i>Tretinoína</i>	3A4		

CONCLUSIONES

Mucho se ha escrito sobre las implicaciones de la lidocaína en las pacientes sometidas a liposucción; algunos reportes han determinado que los niveles elevados de lidocaína podrían ser los causantes de las complicaciones. Pero si se tiene en cuenta que la causa de la mortalidad más frecuente es el tromboembolismo pulmonar, probablemente existen otros condicionantes como lo determinó la Sociedad Americana de Cirugía Plástica: cirugías extensas, varias cirugías dentro del mismo procedimiento (especialmente en la abdominoplastia), las grandes infiltraciones y la selección del paciente, pues es fundamental hacer una historia clínica completa haciendo énfasis en sus hábitos alimenticios, dietéticos y farmacológicos.

En caso de sospechar que la causa de fallecimiento en una paciente sometida a liposucción, pudo haber sido la lidocaína aconsejamos tomar muestras de corazón, hígado, sangre y cerebro con el propósito de dosificar por electroforesis sus niveles y el de sus metabolitos(MGX). ■

REFERENCIAS

1. Klein JA, Kassardjian N. Lidocaine toxicity with tumescent liposuction. *Dermatol Surg.* 1997;23:1169-1174.
2. Nelson DR, Kamataki DJ. The P450 superfamily: update on new sequences, gene mapping, accession numbers, early trivial names of enzymes, and nomenclature. *DNA Cell Biol.* 1993;12:1-51.
3. Guengerich, F. P., Distlerath, L. M., Reilly, P. E. B. Human-liver cytochromes P-450 involved in polymorphisms of drug oxidation. *Xenobiotica* 1986; 16: 367-378.
4. Tantcheva-Poor, I. Zaigler, M. Rietbrock, S. Fuhr, U. Estimation of cytochrome P-450 CYP1A2 activity in 863 healthy caucasians using a saliva-based caffeine test. *Pharmacogenetics* 1999; 9: 131-144.
5. Yamazaki H, Inui Y, Yun CH. Cytochrome P450 2E1 and 2D6 enzymes as major catalysts for metabolic activation of N-nitrosodialkylamines and tobacco-related nitrosamines in human liver microsomes. *Carcinogenesis.* 1992;13:1789-1794.
6. Klein JA, Kassardjian N: Lidocaine Toxicity with Tumescent Liposuction. *Dermatol Surg* 1997; 23: 1169-1174.
7. Rao R., Ely S., Hoffman R. Death related to liposuction. *Eng J Med.* 1999; 130: (19)1471-1475.
8. Klein JA: Anesthetic Formulation of Tumescent Solutions. *Dermatol Clin* 1999; 17: 751-759.
9. Perry AW, Petti C, Rankin M: Lidocaine is not Necessary in Lipoplasty. *Plast Reconstr Surg* 1999; 104: 1900-1906.
10. Schroter J, Wandel C, Boehrer H, et al. Lidocaine metabolite formation: an indicator for liver dysfunction and predictor of surgical intensive care patients. *Anesthesia* 1995; 50:850-854.

11. Christie JL. Fatal consequences of local anesthesia report of five cases and a review of the literature. *J. Forensic Sci* 1976; 21: 671-679.
12. Stenson RE, et al.. Interrelationship of hepatic blood flow, cardiac output and blood levels lidocaine in man. *Circulation*. 1971; 48: 205-211.