

DOI: 10.25237/revchilanestv5208031431

# Indicaciones off-label de la lidocaína en infusión en cuidados paliativos: Manejo de dolor neuropático y prurito refractario

## Off-label indications of lidocaine infusion in palliative care: Management of neuropathic pain and refractory pruritus

Melissa Reyes Rueda<sup>1,\*</sup>, Bilena Margarita Molina<sup>2</sup>, Carlos Rodríguez Martínez<sup>3</sup><sup>1</sup> Médica internista, fellow de Dolor y Cuidados Paliativos, Universidad Militar, Instituto Nacional de Cancerología.<sup>2</sup> Médica anesthesióloga, especialista en Dolor y Cuidados Paliativos.<sup>3</sup> Médico fisiatra, especialista en Dolor y Cuidados Paliativos, Jefe del Servicio de Dolor y Cuidados Paliativos del Instituto Nacional de Cancerología.

Protección de personas y animales: Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos: Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Financiación: Este trabajo no ha recibido ningún tipo de financiación.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener ningún tipo de intereses.

Fecha de recepción: 30 de agosto de 2022 / Fecha de aceptación: 22 de octubre 2022

### ABSTRACT

**Introduction:** Lidocaine is a local anesthetic agent, with intravenous route indications for use in contexts different from symptom control in oncologic patients. Evidence regarding its usefulness in neuropathic pain and refractory pruritus exists. This review aims to describe available evidence supporting its use in those aforementioned conditions. **Conclusion:** Lidocaine infusion has demonstrated effectiveness as a therapeutic intervention for neuropathic pain and refractory pruritus. It is required a larger body of evidence for its standardized application.

**Key words:** Lidocaine, infusion, neuropathic pain, cancer pain, pruritus.

### RESUMEN

**Introducción:** La lidocaína es un anestésico local con indicaciones para su administración intravenosa en contextos diferentes al manejo sintomático en pacientes oncológicos. Existe evidencia acerca de la utilidad de la infusión de lidocaína en pacientes con dolor neuropático y pacientes con prurito refractario. Esta revisión tiene como objetivo describir la evidencia que a lo largo del tiempo ha demostrado la efectividad de la lidocaína en infusión frente a estas dos condiciones. **Conclusión:** La infusión de lidocaína ha demostrado ser efectiva como parte del tratamiento del dolor neuropático y del prurito refractario. Se requiere mayor evidencia para poder estandarizar su aplicación.

**Palabras clave:** Lidocaína, infusión, dolor neuropático, dolor oncológico, prurito.

### Introducción

La lidocaína es un reconocido anestésico local con varias indicaciones terapéuticas en la práctica clínica diaria. Fue sintetizado por primera vez por Nils Löfgren en 1942, y

comercializado en 1948 bajo el nombre de Xylocaine®[1]. Las indicaciones aprobadas por la lidocaína intravenosa son como anestésico local y como antiarrítmico, sin embargo, se han descrito otros usos clínicos en varias condiciones, como en el manejo del dolor neuropático en diferentes contextos clínicos,

melireyesrueda@gmail.com

\*ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7781-9557>

entre estos el dolor oncológico mixto o no nociceptivo incluyendo patologías generadoras de dolor tipo prurito. En esta revisión se tiene como objetivo describir la evidencia científica de la infusión de lidocaína como parte del manejo de dolor en pacientes con cáncer y las descripciones de su uso en pacientes con prurito de difícil control.

## Metodología

Para esta revisión narrativa se realizó búsqueda de la literatura en Pubmed con los términos Mesh en inglés "lidocaine", "infusions parenteral", "cancer pain", "neuropathic pain" en julio de 2021, con la combinación de dichos términos se obtuvieron 49 resultados. Estos artículos fueron revisados por los autores y fueron elegidos los más relevantes para ser parte de la revisión. Adicionalmente, se complementó la búsqueda de la literatura a partir de las referencias de los estudios recuperados a través de la metodología bola de nieve.

## Dolor neuropático (DN)

El DN genera un alto impacto en la calidad de vida de los pacientes, tanto en su bienestar social, como psicológico y económico[2]. La prevalencia de dolor neuropático en la población general es variable, con registros desde el 1% hasta el 7%-8%[3], y en población con enfermedad neoplásica, puede ser de hasta 36%[4]. El abordaje terapéutico del dolor neuropático debe ser multidisciplinario, e involucrar medidas no farmacológicas, farmacológicas e intervencionistas. En el manejo farmacológico, la primera línea incluye varias opciones de medicamentos, como los antidepresivos tricíclicos (TCA, por sus siglas en inglés), los inhibidores de la recaptación de noradrenalina y serotonina (SNRI, por sus siglas en inglés), gabapentinoides y analgésicos tópicos; la segunda línea involucra la combinación de los anteriores, o el uso de tramadol. A partir de allí, las opciones incluyen la prescripción de anticonvulsivantes, agonistas NMDA, manejo intervencionista, o como último recurso, otros opioides y las terapias de neuroestimulación medular[1].

En relación a la farmacocinética de la lidocaína presenta unión a proteínas en 60%-80%, con un metabolismo mayoritariamente hepático (95%), que se explica por reacciones de alquilación hacia metabolitos que progresivamente pierden su actividad. La vida media de eliminación una vez administrada es de 120 minutos, y en infusión continua, alcanza una estabilidad farmacocinética en aproximadamente 8 h[5],[6]. Su excreción es urinaria, con 95% en forma de metabolitos y 5% como molécula intacta[7]. En términos de farmacodinámica, la principal acción de la lidocaína es su efecto anestésico, que involucra diversos mecanismos. El más descrito es el bloqueo de los canales de sodio dependientes de voltaje a nivel de membranas excitables, lo cual ocurre preferiblemente en el estado inactivo de los canales, con la consecuente interrupción en la entrada celular de  $\text{Na}^+$ [1]. Estudios han permitido corroborar que la lidocaína, al ejercer bloqueo reversible en la propagación del potencial de acción, disminuye las descargas ectópicas provenientes de las neuronas del asta dorsal, ganglios de la raíz dorsal y nervios periféricos lesionados[8]. Todo esto representa sus efectos benéficos en el manejo de dolor neuropático. Adicionalmente, la lidocaína ha demostrado ser efectiva en el alivio de la alodinia

mecánica y la hiperalgesia del dolor neuropático crónico[9].

Se han descrito otros efectos de la lidocaína en canales iónicos involucrados en el potencial de acción. Algunos incluyen la inhibición de los Canales de Potasio de Dominio Poro en Tandem (K2P), los cuales son reguladores del potencial de acción en reposo. Los canales de calcio dependientes de voltaje sufren desregulación en presencia de lesión nerviosa, y en modelos animales han demostrado ser inhibidos de forma exitosa con lidocaína[10],[11]. Otros canales iónicos involucrados incluyen canales iónicos de potencial receptor transitorio (TRP), canales activados por nucleótidos cíclicos activados por hiperpolarización (HCN), canales iónicos sensibles al ácido (ASIC). También ejerce acciones en receptores, como aquellos acoplados a proteína G (GPCR), receptores de acetilcolina, glutamato, serotonina, purina, GABA, e incluso receptores tipo Toll (TLR) [1],[12]. Adicionalmente, la lidocaína ejerce acciones antiinflamatorias potentes respecto a otros fármacos con acción anestésica, destacando hallazgos en modelos humanos acerca de la atenuación en la migración de células proinflamatorias de la inmunidad innata al sitio de la lesión[13]. Modelos animales han evidenciado la disminución en niveles de interleuquinas proinflamatorias, como IL-2, 6 y TNF-alfa[14],[15].

La incidencia del uso inadecuado de opioides ha crecido significativamente[14], de lo cual derivan complicaciones como adicción, abuso, tolerancia, modulación inmune, entre otras, como están estipuladas en el DSM5 (El manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales)[16]. Sin embargo, a pesar de los posibles efectos adversos conocidos de los opioides, estos son el pilar del manejo analgésico de pacientes con cáncer, y es aquí, donde la lidocaína en infusión presenta un papel protagónico como parte del manejo multimodal. De esta manera, la lidocaína tiene como ventajas, su bajo precio, su fácil administración, que no presenta tolerancia con administración repetida, no es dependiente de la fuente de dolor y permite la interrupción de otros medicamentos que puedan causar efectos secundarios[14],[17].

Históricamente, la lidocaína en infusión ha sido utilizada como intervención para el manejo del dolor en diferentes contextos, con evidencia creciente en los últimos años.

Un ensayo clínico aleatorizado doble ciego, con una muestra de 32 pacientes, evaluó la infusión de lidocaína durante seis horas a dosis de 1, 3 y 5 mg/kg/h contra placebo en pacientes con dolor neuropático, cuyo desenlace principal era evaluar el alivio en la intensidad del dolor[18]. En este ensayo clínico, la infusión de 5 mg/kg/h fue superior a placebo con un inicio del efecto a las 4 h de iniciada la infusión y una duración de hasta 4 h posteriores a la finalización de la misma. Otro ensayo clínico, aleatorizado, doble ciego, placebo controlado, evaluó en 42 pacientes la eficacia y seguridad de la infusión de lidocaína a dosis de 3 mg/kg en una hora con administración semanal durante cuatro semanas contra infusión de solución salina[19]. Este estudio fue realizado en pacientes con neuralgia postquirúrgica, síndrome doloroso regional complejo tipo II, y propuso como desenlace principal la diferencia en el cambio porcentual de la Escala Numérica Análoga (ENA) desde el inicio hasta el final de la infusión. El resultado fue una disminución de la ENA significativa en el grupo de infusión de lidocaína comparado con el grupo control, sin embargo, en este estudio no se mantuvo dicha diferencia después de cuatro semanas.

Un estudio retrospectivo de Przeklasa-Muszynska y colabo-

radores evaluó 85 pacientes con dolor neuropático de diversas etiologías como eran la neuralgia del trigémino, neuropatía inducida por quimioterapia, neuropatía diabética, entre otras, que recibieron de 3 a 25 infusiones de lidocaína intravenosa a dosis de 5 mg/kg de peso durante 30 min[20]. Los resultados de este estudio evidenciaron un efecto analgésico de la lidocaína mayor cuando la intensidad del dolor antes de la infusión era alta, con mayor efecto en adultos mayores y sin efectos adversos graves. En un estudio retrospectivo realizado a una población heterogénea, en la que el 80% tenían diagnóstico de dolor neuropático entre los que se encuentran síndrome doloroso regional complejo, neuropatía post-traumática o quirúrgica y postherpética, el 3% tenían dolor oncológico, y el 20% restante tenía etiologías de dolor no neuropático, se evaluó lidocaína en infusión a diferentes dosis. En las evaluaciones de seguimiento a 1 mes, había beneficio persistente en 41% de los pacientes (32%-58%, según diagnóstico, siendo más pronunciado en dolor neuropático post-traumático o post-quirúrgico, neuralgia del trigémino, y en dolor no neuropático relacionado con migraña y otras cefaleas)[21].

En pacientes con enfermedad oncológica, la evidencia se encuentra en construcción, pero los estudios publicados son favorables. Un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, crossover y fase II, realizado en 2009, evaluó 50 pacientes con dolor oncológico refractario a opioides, quienes recibieron, tanto la infusión de lidocaína (bolo de 2 mg/kg, seguido por infusión continua de 2 mg/kg por una hora), como la infusión de placebo separadas por un período de 2 semanas. La lidocaína demostró mejoría significativa en los puntajes de la ENA posterior a culminar la infusión, con efectos más pronunciados después de 40 minutos de la infusión, y con una duración mediana de duración de 9 días; además hubo mayor disminución del requerimiento de otros analgésicos, frente a placebo[22].

Un estudio publicado por Atayee y colaboradores, evaluó la infusión de lidocaína seguida de mexiletina oral en pacientes en seguimiento por dolor y cuidados paliativos[5]. Fueron 10 pacientes con cáncer los incluidos en el estudio, de 4 instituciones diferentes, que recibieron opioide potente al tiempo que la infusión de lidocaína y mexiletina, con atención de las dosis de los 3 medicamentos así como la disminución de la dosificación diaria a equivalente de morfina (MEDD por sus siglas en inglés). La dosis del bolo de lidocaína infusión fue de 1,6 mg/kg, un promedio de infusión de 24 min, con una tasa de infusión de 1,1 mg/kg/min y un promedio de 14,1 h; la dosis inicial de mexiletina fue de 400 mg/día y una final de 500 mg/día, dividida en 2 a 3 tomas. En este estudio se evidenció una reducción de 21% del MEDD. Un estudio describió la utilidad de la infusión de lidocaína en pacientes con neuropatía periférica inducida por quimioterapia (CIPN por sus siglas en inglés) en 9 pacientes con cáncer, de los cuales 7 pacientes presentaban neuropatía grado 4[23]. Se administró un bolo de lidocaína de 1,5 mg/kg en 10 min, seguidos de una infusión de 1,5 mg/kg durante 5 h, con un efecto de la lidocaína en 8 de los 9 pacientes incluidos, con una diferencia en la intensidad del dolor > 30%, con una ENA previa a la infusión de 7,7 con una media posterior de 3,3, con persistencia del efecto en 5 pacientes con un promedio de 23 días. Un estudio más reciente, de 9 pacientes con dolor neuropático de origen oncológico, evidenció la mejoría en la escala numérica análoga (ENA) en el 89% de los pacientes posterior a la infusión inicial del bolo de lidocaína[24].

El estudio más antiguo encontrado en la búsqueda realizada en pacientes con dolor relacionado con cáncer e infusión de lidocaína fue realizado por Bruera y colaboradores[25]. En este estudio se incluyeron 10 pacientes con dolor neuropático secundario a cáncer avanzado con invasión de plexo nervioso directamente por el tumor. Se aleatorizaron los pacientes a recibir infusión de lidocaína a dosis de 5 mg/kg por 30 min contra infusión de placebo. En este estudio se evidenció que una infusión de lidocaína a corto plazo no parece tener efecto analgésico significativo sobre el dolor oncológico en cáncer.

Se ha descrito la vía subcutánea como alternativa para la infusión de lidocaína. Se realizó un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, que buscaba evaluar la efectividad, seguridad, toxicidad e impacto en la calidad de vida de la infusión de lidocaína vía subcutánea *versus* placebo con solución salina, en pacientes con dolor oncológico crónico[26]. Se incluyeron 25 pacientes con una expectativa de vida de 3 meses o mayor, con dolor oncológico con un puntaje de al menos 4 (en la escala de 0 a 10) a pesar del manejo con opioides y adyuvantes. Sólo dos pacientes presentaron alivio del dolor, por lo que los autores consideran que una infusión subcutánea de lidocaína no alcanza los niveles sanguíneos suficientes para evaluar la respuesta de la lidocaína, y no descarta si dosis más altas de la infusión podrían ser más efectiva.

### Prurito refractario

El prurito se define como una sensación que provoca el deseo de rascado[27]. Sin embargo, no sólo se produce rascado, los pacientes pueden presentar frotos, pellizcos o daño de la piel con dispositivos por la severidad del síntoma percibido como dolorosa. El prurito crónico se define según el Foro Internacional para el Estudio del Prurito (IFSI por sus siglas en inglés) como aquel con una duración de 6 semanas o más[27],[28]. Las neoplasias hematológicas, son causa frecuente de prurito sistémico. En pacientes con linfoma de Hodgkin se estima que más del 30% de los pacientes presentan prurito crónico, mientras que en pacientes con linfoma no Hodgkin este puede llegar a ser hasta de 10%[29]. En pacientes con linfoma de células T cutáneas, el prurito se puede presentar en aproximadamente 62%-88% de los pacientes, siendo más frecuentes en estadios avanzados de micosis fungoide (MF), síndrome de Sézary (SS) y la micosis fungoide foliculotropa (MFF)[30].

Un estudio retrospectivo en 486 pacientes tuvo como objetivo evaluar la prevalencia y la severidad del prurito en pacientes con MF y SS[31]. Los resultados del estudio evidenciaron que la prevalencia del prurito en todos los pacientes fue de 66%, siendo la prevalencia de 86% en pacientes con enfermedad en etapa avanzada. Adicionalmente, en SS, la prevalencia de prurito específica fue de 94% y el valor promedio de la severidad del prurito fue 7,7 de 10 puntos. Un estudio con 100 pacientes demostró por escala visual análoga (EVA) y por Skindex-29, que la calidad de vida de pacientes con linfoma de células T cutáneas se ve afectada en todos los aspectos, siendo la enfermedad avanzada y el prurito severo los más relacionados con pobre calidad de vida[32].

Se ha propuesto que el dolor neuropático y el prurito comparten características anatómicas, fisiopatológicas y clínicas similares, con aferencias compartidas de fibras polimodales amielínicas tipo C[33] y dentro de los mecanismos propuestos

de dolor neuropático se incluye el aumento en la expresión de canales sodio dependientes de voltaje, por ello el bloqueo de estos canales con lidocaína endovenosa es ampliamente utilizada y su uso podría impactar en el prurito de manera similar a como lo hace en dolor neuropático[34].

El prurito en pacientes con linfoma cutáneo está mediado por diferentes sustancias. En cuanto a los mediadores periféricos, se han identificado interleucinas como IL-5, IL-10 e IL-5 e IL-31, sustancia P y proteinasas[35]. Adicionalmente, se han descrito mecanismos centrales que también participan en la fisiopatología del prurito en estos pacientes. Dentro de estos se encuentra el péptido liberador de gastrina (por sus siglas en inglés GRP), cuyo receptor se encuentra ubicado en la lámina I del cordón espinal, lo que implica su rol en la sensación de prurito en la médula espinal[36].

La lidocaína ha demostrado en modelos animales, como antagoniza el rascado inducido en ratones[37]. Se encontró en la literatura, un reporte de caso de uso de lidocaína para manejo de prurito resistente a tratamiento en un paciente con SIDA (síndrome de inmunodeficiencia humana) con colangiopatía asociada a *cryptosporidium*[34]. En este paciente, la dosis de lidocaína IV fue de 100 mg en 5 min en 4 oportunidades, con una disminución considerable de la severidad del prurito. Villamil y colaboradores[38] describieron un estudio con 18 pacientes, lidocaína vs placebo, para el manejo del prurito resistente en pacientes con enfermedad colestásica. En este estudio, la dosis de lidocaína fue igual que en el reporte de caso nombrado anteriormente, 100 mg IV en bolo en 5 minutos, obteniendo una reducción significativa a favor de la infusión de lidocaína, con una EVA de  $39,1 \pm 23,4$  vs  $70,8 \pm 8,1$  al día 2 de tratamiento.

En 2015, se reportó el caso de una paciente adulta mayor, con linfoma de células T asociado a prurito refractario o de difícil manejo, que presentó deterioro clínico y alteración del estado de consciencia. En esta descripción, hacen alusión a una infusión de lidocaína subcutánea a una dosis de 0,5 mg/kg/h, sin dosis de carga, con una mejoría dentro de las 4 h desde el inicio de la misma[39]. Posteriormente, en 2019, se realizó la descripción de una serie de casos en donde se utilizó, al igual que en el estudio anterior, lidocaína en infusión subcutánea, en 19 pacientes con un total de 45 episodios en un rango de 1 a 70 días[40]. Las dosis inicial durante la titulación fue 0,12-0,89 mg/kg/h, con una titulación hasta 0,38-1,19 mg/kg/h. La tasa de respuesta completa (definido en el estudio como un EVA 0 a 2, humor y sueño normal) fue alcanzada en esta serie de casos en 26,7%, y una respuesta parcial (EVA 3 a 6, prurito presente pero tolerable, posibilidad de dormir, no reporta malestar) en 49,4%.

## Conclusiones

El dolor neuropático es una patología frecuente que requiere de un manejo multimodal. A la luz de la literatura actual, la infusión de lidocaína es una herramienta con amplia evidencia para el manejo del dolor neuropático y el dolor oncológico, que podría ser relevante como coadyuvante y por ende, para la disminución del consumo de opioides en estos casos de dolor oncológico crónico. Sin embargo, se requiere mayor homogeneidad en el diseño de los estudios y protocolos de aplicación, dosis y duración de la infusión, para lograr estandarizar su uso e incorporarla en los diferentes consensos de manejo del dolor.

El prurito es un síntoma frecuente en cuidado paliativo, y se requiere más evidencia para poder incluir a la lidocaína en las guías de manejo del mismo, más aún, conociendo los casos de refractariedad que se pueden presentar.

## Referencias

- Hermanns H, Hollmann MW, Stevens MF, Lirk P, Brandenburger T, Piegeler T, et al. Molecular mechanisms of action of systemic lidocaine in acute and chronic pain: a narrative review. *Br J Anaesth*. 2019 Sep;123(3):335–49. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2019.06.014> PMID:31303268
- Bates D, Schultheis BC, Hanes MC, Jolly SM, Chakravarthy KV, Deer TR, et al. A Comprehensive Algorithm for Management of Neuropathic Pain. *Pain Med*. 2019 Jun;20 Suppl 1:S2–12. <https://doi.org/10.1093/pm/pnz075> PMID:31152178
- Bouhassira D, Lantéri-Minet M, Attal N, Laurent B, Touboul C. Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in the general population. *Pain*. 2008 Jun;136(3):380–7. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2007.08.013> PMID:17888574
- Torrance N, Smith BH, Bennett MI, Lee AJ. The epidemiology of chronic pain of predominantly neuropathic origin. Results from a general population survey. *J Pain*. 2006 Apr;7(4):281–9. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2005.11.008> PMID:16618472
- Atayee RS, Naidu D, Geiger-Hayes J, Sapphire ML, Hausdorff J, Edmonds KP. A Multi-Centered Case Series Highlighting the Clinical Use and Dosing of Lidocaine and Mexiletine for Refractory Cancer Pain. *J Pain Palliat Care Pharmacother*. 2020 Jun;34(2):90–8. <https://doi.org/10.1080/15360288.2019.1704339> PMID:32091938
- Buchanan DD, J MacIvor F. A role for intravenous lidocaine in severe cancer-related neuropathic pain at the end-of-life. *Support Care Cancer*. 2010 Jul;18(7):899–901. <https://doi.org/10.1007/s00520-010-0864-3> PMID:20429016
- Bennett PN, Aarons LJ, Bending MR, Steiner JA, Rowland M. Pharmacokinetics of lidocaine and its deethylated metabolite: dose and time dependency studies in man. *J Pharmacokinetic Biopharm*. 1982 Jun;10(3):265–81. <https://doi.org/10.1007/BF01059261> PMID:7175699
- Sotgiu ML, Biella G, Castagna A, Lacerenza M, Marchettini P. Different time-courses of i.v. lidocaine effect on ganglionic and spinal units in neuropathic rats. *Neuroreport*. 1994 Apr;5(8):873–6. <https://doi.org/10.1097/00001756-199404000-00005> PMID:8061286
- Koppert W, Ostermeier N, Sittl R, Weidner C, Schmelz M. Low-dose lidocaine reduces secondary hyperalgesia by a central mode of action. *Pain*. 2000 Mar;85(1-2):217–24. [https://doi.org/10.1016/S0304-3959\(99\)00268-7](https://doi.org/10.1016/S0304-3959(99)00268-7) PMID:10692621
- Kindler CH, Paul M, Zou H, Liu C, Winegar BD, Gray AT, et al. Amide local anesthetics potentially inhibit the human tandem pore domain background K+ channel TASK-2 (KCNK5). *J Pharmacol Exp Ther*. 2003 Jul;306(1):84–92. <https://doi.org/10.1124/jpet.103.049809> PMID:12660311
- Oyama Y, Sadoshima J, Tokutomi N, Akaike N. Some properties of inhibitory action of lidocaine on the Ca<sup>2+</sup> current of single isolated frog sensory neurons. *Brain Res*. 1988 Mar;442(2):223–8. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(88\)91507-7](https://doi.org/10.1016/0006-8993(88)91507-7) PMID:2453248
- van der Wal SE, van den Heuvel SA, Radema SA, van Berkum BF, Vaneker M, Steegers MA, et al. The in vitro mechanisms

- and in vivo efficacy of intravenous lidocaine on the neuroinflammatory response in acute and chronic pain. *Eur J Pain*. 2016 May;20(5):655–74. <https://doi.org/10.1002/ejp.794> PMID:26684648
13. Hollmann MW, Gross A, Jelacin N, Durieux ME. Local anesthetic effects on priming and activation of human neutrophils. *Anesthesiology*. 2001 Jul;95(1):113–22. <https://doi.org/10.1097/0000542-200107000-00021> PMID:11465548
  14. Kandil E, Melikman E, Adinoff B. Lidocaine infusion: A promising therapeutic approach for chronic pain [Internet]. *J Anesth Clin Res*. 2017 Jan;8(1):697. <https://doi.org/10.4172/2155-6148.1000697> PMID:28239510
  15. Taniguchi T, Shibata K, Yamamoto K, Mizukoshi Y, Kobayashi T. Effects of lidocaine administration on hemodynamics and cytokine responses to endotoxemia in rabbits. *Crit Care Med*. 2000 Mar;28(3):755–9. <https://doi.org/10.1097/00003246-200003000-00025> PMID:10752826
  16. Ballantyne JC, Mao J. Opioid therapy for chronic pain. *N Engl J Med*. 2003 Nov;349(20):1943–53. <https://doi.org/10.1056/NEJMra025411> PMID:14614170
  17. McClean G. Intravenous lidocaine: an outdated or underutilized treatment for pain? *J Palliat Med*. 2007 Jun;10(3):798–805. <https://doi.org/10.1089/jpm.2006.0209> PMID:17592992
  18. Tremont-Lukats IW, Hutson PR, Backonja MM. A randomized, double-masked, placebo-controlled pilot trial of extended IV lidocaine infusion for relief of ongoing neuropathic pain. *Clin J Pain*. 2006;22(3):266–71. <https://doi.org/10.1097/01.ajp.0000169673.57062.40> PMID:16514327
  19. Kim YC, Castañeda AM, Lee CS, Jin HS, Park KS, Moon JY. Efficacy and Safety of Lidocaine Infusion Treatment for Neuropathic Pain: A Randomized, Double-Blind, and Placebo-Controlled Study. *Reg Anesth Pain Med*. 2018 May;43(4):415–24. <https://doi.org/10.1097/AAP.0000000000000741> PMID:29381569
  20. Przeklasa-Muszynska A, Kocot-Kepska M, Dobrogowski J, Wiatr M, Mika J. Intravenous lidocaine infusions in a multidirectional model of treatment of neuropathic pain patients. *Pharmacol Rep*. 2016 Oct;68(5):1069–75. <https://doi.org/10.1016/j.pharep.2016.06.010> PMID:27552062
  21. Iacob E, Hagn EE, Sindt J, Brogan S, Tadler SC, Kennington KS, et al. Tertiary Care Clinical Experience with Intravenous Lidocaine Infusions for the Treatment of Chronic Pain. *Pain Med*. 2018 Jun;19(6):1245–53. <https://doi.org/10.1093/pm/pnx167> PMID:29016948
  22. Sharma S, Rajagopal MR, Palat G, Singh C, Haji AG, Jain D. A phase II pilot study to evaluate use of intravenous lidocaine for opioid-refractory pain in cancer patients. *J Pain Symptom Manage*. 2009 Jan;37(1):85–93. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2007.12.023> PMID:18599258
  23. van den Heuvel SA, van der Wal SE, Smedes LA, Radema SA, van Alfen N, Vissers KC, et al. Intravenous Lidocaine: Old-School Drug, New Purpose-Reduction of Intractable Pain in Patients with Chemotherapy Induced Peripheral Neuropathy. *Pain Res Manag*. 2017;2017:8053474. <https://doi.org/10.1155/2017/8053474> PMID:28458593
  24. Website [Internet]. Available from: <https://doi.org/10.5554/22562087.e1004>.
  25. Bruera E, Ripamonti C, Brenneis C, Macmillan K, Hanson J. A randomized double-blind crossover trial of intravenous lidocaine in the treatment of neuropathic cancer pain. *J Pain Symptom Manage*. 1992 Apr;7(3):138–40. [https://doi.org/10.1016/S0885-3924\(06\)80004-7](https://doi.org/10.1016/S0885-3924(06)80004-7) PMID:16967580
  26. Hawley P, Fyles G, Jefferys SG. Subcutaneous Lidocaine for Cancer-Related Pain. *J Palliat Med*. 2020 Oct;23(10):1357–64. <https://doi.org/10.1089/jpm.2019.0621> PMID:32343918
  27. Weisshaar E, Szepletowski JC, Dalgard FJ, Garcovich S, Gieler U, Giménez-Arnau AM, et al. European S2k Guideline on Chronic Pruritus. *Acta Derm Venereol*. 2019 Apr;99(5):469–506. <https://doi.org/10.2340/00015555-3164> PMID:30931482
  28. Ständer S, Weisshaar E, Mettang T, Szepletowski JC, Carstens E, Ikoma A, et al. Clinical classification of itch: a position paper of the International Forum for the Study of Itch. *Acta Derm Venereol*. 2007;87(4):291–4. <https://doi.org/10.2340/00015555-0305> PMID:17598029
  29. Weisshaar E, Dalgard F. Epidemiology of itch: adding to the burden of skin morbidity. *Acta Derm Venereol*. 2009;89(4):339–50. <https://doi.org/10.2340/00015555-0662> PMID:19688144
  30. Serrano L, Martínez-Escala ME, Zhou XA, Guitart J. Pruritus in Cutaneous T-Cell Lymphoma and Its Management. *Dermatol Clin*. 2018 Jul;36(3):245–58. <https://doi.org/10.1016/j.det.2018.02.011> PMID:29929596
  31. Vij A, Duvic M. Prevalence and severity of pruritus in cutaneous T cell lymphoma. *Int J Dermatol*. 2012 Aug;51(8):930–4. <https://doi.org/10.1111/j.1365-4632.2011.05188.x> PMID:22788808
  32. Wright A, Wijeratne A, Hung T, Gao W, Whittaker S, Morris S, et al. Prevalence and severity of pruritus and quality of life in patients with cutaneous T-cell lymphoma. *J Pain Symptom Manage*. 2013 Jan;45(1):114–9. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2012.01.012> PMID:22917715
  33. Lynn B. Capsaicin: actions on C fibre afferents that may be involved in itch. *Skin Pharmacol*. 1992;5(1):9–13. <https://doi.org/10.1159/000211010> PMID:1575983
  34. Fishman SM, Caneris OA, Stojanovic MP, Borsook D. Intravenous lidocaine for treatment-resistant pruritus. *Am J Med*. 1997 Jun;102(6):584–5. [https://doi.org/10.1016/S0002-9343\(97\)00057-0](https://doi.org/10.1016/S0002-9343(97)00057-0) PMID:9217675
  35. Ahern K, Gilmore ES, Poligone B. Pruritus in cutaneous T-cell lymphoma: a review. *J Am Acad Dermatol*. 2012 Oct;67(4):760–8. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2011.12.021> PMID:22285672
  36. Sun YG, Zhao ZQ, Meng XL, Yin J, Liu XY, Chen ZF. Cellular basis of itch sensation. *Science*. 2009 Sep;325(5947):1531–4. <https://doi.org/10.1126/science.1174868> PMID:19661382
  37. Inan S, Dun NJ, Cowan A. Inhibitory effect of lidocaine on pain and itch using formalin-induced nociception and 5 $\alpha$ -guanidinonal-trindole-induced scratching models in mice: behavioral and neuroanatomical evidence. *Eur J Pharmacol*. 2009 Aug;616(1-3):141–6. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2009.06.026> PMID:19549515
  38. Villamil AG, Bandi JC, Galdame OA, Gerona S, Gadano AC. Efficacy of lidocaine in the treatment of pruritus in patients with chronic cholestatic liver diseases. *Am J Med*. 2005 Oct;118(10):1160–3. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2005.05.031> PMID:16194649
  39. McDonald JC, Spruyt O, Alhatem A. Control of intractable pruritus in a patient with cutaneous T-cell lymphoma using a continuous subcutaneous infusion of lidocaine. *J Pain Symptom Manage*. 2015 Apr;49(4):e1–3. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2014.12.005> PMID:25623922
  40. Norris J, Barker J, Buelens O, Spruijt O. Does continuous subcutaneous infusion of lignocaine relieve intractable pruritus associated with advanced cutaneous T-cell lymphoma? A retrospective case series review. *Palliat Med*. 2019 May;33(5):552–6. <https://doi.org/10.1177/0269216319828189> PMID:30712496