

Estabilidad de la lidocaína con epinefrina al 2% al someterse a temperatura de 37 °c y 42 °c

Número Publicado el 05 de enero de 2017

DOI: 10.23857/dom.cien.pocaip.2017.3.1.35-49



Ciencias de la salud

Artículo Científico

Estabilidad de la lidocaína con epinefrina al 2% al someterse a temperatura de 37 ° c y 42 ° c

2% epinephrine Lidocaine stability exposed to a 37 ° C and 42 ° C temperature

*Estabilidade da lidocaína com epinefrina 2% ao ser submetida a temperaturas de
37°C y 42°C*

Katerine I. Núñez-Barragán¹
katerineisabelnb@gmail.com

Kleber A. Vallejo-Rosero^{II}
avallejo@uce.edu.ec

Recibido: 6 de noviembre de 2016 * **Corregido:** 19 de diciembre de 2016 * **Aceptado:** 4 de enero 2017

¹Odontóloga, Facultad de Odontología, Universidad Central del Ecuador, Quito, Ecuador.

^{II}Docente, Facultad de Odontología, Universidad Central del Ecuador, Quito, Ecuador.

Estabilidad de la lidocaína con epinefrina al 2% al someterse a temperatura de 37 °C y 42 °C

Resumen.

Objetivo: Determinar la estabilidad de la lidocaína con epinefrina al 2% al someterse a temperatura de 37 °C y 42 °C, a través de un análisis físico- químico. **Materiales y métodos:** Mediante un estudio experimental de tipo transversal en 45 muestras que cumplieron los criterios de inclusión a través de la cromatografía líquida de alta eficacia (HPLC), se analizó la concentración de lidocaína y epinefrina, pH a través del potenciómetro WTW modelo PH720 y las propiedades organolépticas se valoraron por los órganos de los sentidos, los resultados serán procesados con códigos en Microsoft Excel 2013 para facilitar el proceso estadístico. Se utilizará el programa SPSS versión 22 para el estudio estadístico a través de las fórmulas de ANOVA para la variable cualitativa y la prueba de Schefé. **Resultados:** La estabilidad de la lidocaína con epinefrina al 2% al someterse a 37 °C y 42 °C mantiene las propiedades químicas únicamente del clorhidrato de lidocaína, pero la epinefrina se ve alterada conforme aumenta la temperatura y dentro de las propiedades físicas el pH de la solución anestésica se altera. **Conclusión:** La estabilidad de la lidocaína con epinefrina tiende a disminuir conforme aumenta la temperatura.

Palabras clave: Lidocaína; epinefrina; aumento temperatura; estabilidad físico química.

Estabilidad de la lidocaína con epinefrina al 2% al someterse a temperatura de 37 °C y 42 °C

Abstract.

Objective: Determine lidocaine with 2% epinephrine stability when exposed to a temperature of 37 °C and 42 °C, through a physic-chemical analysis. **Materials and methods:** After inclusion criteria of 45 samples through high performance liquid chromatography (HPLC), a cross-sectional study measured the concentration of lidocaine and epinephrine, pH through the potentiometer WTW model PH720 and organoleptic properties through sense organs. Results were processed by Microsoft Excel 2013 SPSS version 22 program for an statistical study; ANOVA test was executed for qualitative variables and Scheffé test. **Results:** In Lidocaine with 2% epinephrine, when subjected to 37 °C and 42 °C, lidocaine hydrochloride maintains chemical properties but epinephrine's chemical properties are altered as temperature increases. Physical properties alterations show a variation in the anesthetics pH. **Conclusion:** The stability of lidocaine with epinephrine tends to decrease as temperature increases.

Key words: Lidocaine; epinephrine; temperature increase; physic-chemical stability.

Estabilidad de la lidocaína con epinefrina al 2% al someterse a temperatura de 37 °c y 42 °c

Resumo.

Objetivo: Determinar a estabilidade da lidocaína com epinefrina 2% ao ser submetida a temperaturas de 37°C e 42 °C, através duma análise físico-química. **Materiais e Métodos:** Mediante um estudo experimental de tipo transversal em 45 amostras que cumpriram com os critérios de inclusão através de cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC), analisou-se a concentração de lidocaína e epinefrina, valorou-se pH através do potenciômetro WTW modelo PH720 e as propriedades organolépticas foram avaliadas pelos órgãos dos sentidos, os resultados foram processados com códigos no software Microsoft Excel 2013 para facilitar o processo estatístico. Para o estudo estatístico foi utilizado o programa SPSS versão 22 através do teste ANOVA para a variável qualitativa e o teste de Schefé. **Resultados:** A lidocaína com epinefrina mantém as propriedades químicas unicamente do cloridrato de lidocaína, em tanto que as da epinefrina vem-se alteradas quando a temperatura ascende. Das propriedades físicas, pH da solução anestésica se viu alterado. **Conclusão:** A estabilidade da lidocaína com epinefrina tende a diminuir quando a temperatura ascende.

Palavras chave: Lidocaína; epinefrina; aumento da temperatura; estabilidade físico-química.

Introducción.

En el área Odontológica es imprescindible el uso de anestésicos locales para realizar distintos tratamientos, evitando molestias en los pacientes, ya que éstos juzgan al profesional por la eficiencia en el control del dolor durante el tratamiento dental.

La desagradable sensación dolorosa en la administración del anestésico local hace que el Odontólogo busque nuevos métodos para disminuir el dolor en la técnica anestésica. Dentro de los métodos para disminuir el dolor se encuentra la alcalinización de la solución anestésica como lo afirma Carrasco J. 2000, (1) el calentamiento del mismo como lo menciona Romero AR, 2004. (2)

El aumento de temperatura en una solución anestésica disminuye el Constante de Disociación Ácida (pKa) de la misma, con lo que aumenta la cantidad de fármaco no ionizado, por lo que disminuye la latencia y mejora la calidad de bloqueo. También se reduce el dolor a la infiltración si la temperatura de la solución se acerca a la temperatura corporal. (2)

Sin embargo estudios han demostrado mayor efectividad calentando la solución anestésica a una temperatura que supera la corporal 42°C, (3) así también se comprobó que el uso de anestesia a temperatura ambiente provoca un dolor promedio EVA (Escala Visual Análoga) de 34.2 ± 16.6 mm y la anestesia a 42 °C un dolor promedio EVA 15.7 ± 17.4 mm. (4)

A pesar de estos estudios que demuestran efectividad sobre el dolor en la infiltración de la solución anestésica no se ha considerado la alteración físico química que puede sufrir al someterse a altas temperaturas el anestésico, el fabricante de anestésicos recomienda mantener a temperatura ambiente que oscila entre 10°C - 30°C, conservar protegido de la luz y evitar su congelación. El alza

Estabilidad de la lidocaína con epinefrina al 2% al someterse a temperatura de 37 °c y 42 °c

térmica puede cambiar el tiempo de conservación del preparado anestésico lidocaína y aumentar el riesgo de contaminación e infección. (5)

En el interior de los cartuchos anestésicos pueden estar burbujas de 1 a 2 mm al ser de este tamaño no tienen trascendencia clínica pero si son más grandes, se debe al congelamiento o calentamiento exagerado de la solución, en este caso se considera que la solución interior ha perdido su esterilidad. (6)

El uso cotidiano de anestesia local por parte del profesional odontólogo debe estar acompañado de un conocimiento adecuado de los efectos farmacológicos de los anestésicos locales, así como los cuidados que se deben tomar antes y después de su aplicación, caso contrario toda esa eficacia y seguridad que presentan se convertirán en un verdadero problema para la atención de los pacientes. (7)

Para evitar todos estos inconvenientes, Malamed, S. 2013, (8) menciona que los cartuchos de solución anestésica no se puede calentar o llevarse hasta el punto de ebullición porque existen componentes del cartucho lábiles que se destruyen con facilidad como lo son vasoconstrictores y sellos del cartucho. (8) Tal vez el calentamiento de la solución anestésica previa a la administración es una de las razones por las que la eficacia del bloqueo anestésico disminuye y que además ventajas como el vasoconstrictor estén alteradas a pesar de tener una correcta técnica anestésica.

Teniendo en cuenta lo anterior, se recomienda almacenar los cartuchos a temperatura ambiente, tampoco es preciso calentar los cartuchos antes de usarlos, comprobar que los cartuchos no estén agrietados y revisar la integridad de todo su contorno. (8)

Estabilidad de la lidocaína con epinefrina al 2% al someterse a temperatura de 37 °c y 42 °c

Según la literatura los primeros en calentar el anestésico previo a la infiltración son en el área médica sobre todo en especialidades como oftalmología concluyendo que el aumento de temperatura de la lidocaína a 37° C disminuye significativamente el dolor durante la inyección, (9) en dermatología, afirman que el calentamiento de la solución anestésica produce disminución del 30 % del dolor durante su aplicación. (10) Actualmente en Odontología dentro de las recomendaciones antes de aplicar la técnica anestésica, recomiendan calentar el anestésico a la temperatura corporal. (11)

Las reacciones adversas a los anestésicos locales se atribuyen generalmente al conservante y la adrenalina que está presente en la solución anestésica. (12) Teniendo en cuenta citas anteriores que indican que la solución anestésica puede verse alterada a la luz y calor, en la consulta al usar técnicas de calentamiento estaremos manipulando sus estructuras físicas químicas elevando la posibilidad que el paciente presente una reacción adversa.

Con estos antecedentes el presente estudio tiene la finalidad de demostrar la estabilidad de la lidocaína con epinefrina al someterse a temperaturas 37°C y 42 °C y alteraciones del anestésico que puedan darse en su composición química y física. Estudio in vitro que determinará, si el aumento de temperatura del anestésico es seguro para la aplicación in vivo, sin que presente reacciones adversas, por la alteración química del mismo.

Materiales y métodos.

Se realizó un estudio experimental in vitro, descriptivo, de tipo trasversal, a través del cual se comprobó la estabilidad de la lidocaína con epinefrina al 2 % al aumento de temperatura.

Estabilidad de la lidocaína con epinefrina al 2% al someterse a temperatura de 37 °C y 42 °C

Al ser un estudio *in vitro*, el universo se considera como infinito, por lo que fue necesario estimar un tamaño muestral, para lo cual se empleó la fórmula estadística que definió un tamaño muestral de 45 unidades que corresponderá a 15 cartuchos para cada uno de los grupos.

Los datos serán procesados a través del software EZC CromElite® correspondiente al High-Performance Liquid Chromatography (HPLC) que permite cuantificar los compuestos por medio del área y en los que solo se tomó en cuenta al clorhidrato de lidocaína y epinefrina. Mediante observación directa para las propiedades macroscópicas organolépticas del cartucho anestésico y medición de pH a través del potenciómetro WTW modelo PH720®.

Con la recolección de datos y el informe emitido por parte del laboratorio serán procesados con códigos en Microsoft Excel® 2013 para facilitar el proceso estadístico. Se utilizará el programa SPSS (Statistical Packaged for the Social Sciences) versión 22. Para el estudio estadístico a través de las fórmulas de ANOVA para la variable cualitativa y la prueba de Scheffé para verificación de la misma.

Resultados.

Los resultados dan cuenta de la caracterización físico – química de las distintas muestras sometidas a experimentación. En cuanto a la determinación de la estabilidad química se valoró la concentración de lidocaína y epinefrina a partir de las curvas de calibración que se indican a continuación.

1. Estabilidad Química de la Lidocaína con epinefrina al 2%, análisis concentración de lidocaína a TA 23 °C, 37 °C y 42 °C.

Estabilidad de la lidocaína con epinefrina al 2% al someterse a temperatura de 37 °c y 42 °c

A partir de estas concentraciones se procedió a estimar los resultados estadísticos descriptivos como se indican en la (*Tabla N° 1*).

Temperatura	Estadístico	Lidocaína mg/1.7 ml
Original temperatura ambiente (23 °C)	Mínimo	32,79
	Mediana	35,23
	Máximo	36,52
	Desviación estándar	1,16
37°C	Mínimo	32,02
	Mediana	33,66
	Máximo	35,65
	Desviación estándar	1,02
42°C	Mínimo	32,96
	Mediana	34,6
	Máximo	35,24
	Desviación estándar	0,63

Tabla N° 1.- Medidas descriptivas para la concentración de lidocaína

Los datos son bastante consistentes, especialmente a 42°C, el valor mediano parece más alto en el grupo control, con tendencia a disminuir conforme aumenta la temperatura.

La concentración inicial en promedio fue de 34,84 mg/ml, disminuyó a 34 mg/ml a los 37°C, pero luego sube ligeramente a 34,36 mg/ml hacia los 42°C. Estos resultados permiten inferir que no existe estabilidad de este componente, debido a que si se presentaron variaciones en la concentración.

2. Estabilidad Química de la Lidocaína con epinefrina al 2 %, concentración de epinefrina

Otro de los criterios para determinar la estabilidad química, fue la del análisis de las variaciones en epinefrina, a partir de estas concentraciones se procedió a estimar los estadísticos descriptivos como se indica en las (*Tabla N° 2*).

Estabilidad de la lidocaína con epinefrina al 2% al someterse a temperatura de 37 °c y 42 °c

Temperatura	Estadístico	Epinefrina mg/1.7 ml
Original	Mínimo	0,023
	Mediana	0,024
	Máximo	0,025
	Desviación estándar	0,001
37°C	Mínimo	0,021
	Mediana	0,024
	Máximo	0,025
	Desviación estándar	0,001
42°C	Mínimo	0,022
	Mediana	0,023
	Máximo	0,025
	Desviación estándar	0,001

Tabla N° 2.- Medidas descriptivas para la concentración de Epinefrina

En el caso de la epinefrina la dispersión es ligeramente superior en comparación a la de la lidocaína, adicionalmente se observa una concentración bastante baja, situación lógica en función de la relación de composición.

A nivel de los valores promedio se observó una tendencia bastante marcada, la concentración de epinefrina disminuye con la temperatura, así pasó de 0,0241 mg/ml a temperatura ambiente a un valor de 0,0236 mg/ml a temperatura de 37°C y luego disminuye aún más al calentarlo hasta 42°C, dando un valor de 0,0230 mg/ml a temperatura.

Al realizar la prueba ANOVA se determinó una significancia $p = 0,065$ para la concentración de lidocaína, lo que indica que no existe diferencia significativa en la concentración de este componente al incrementar la temperatura, en tanto que la significancia $p = 0,010$ se estimó para la concentración de epinefrina, como se muestra en la (**Tabla N° 3**), por lo que puede concluirse que si existió variación de la composición de este componente al incrementar la temperatura.

Estabilidad de la lidocaína con epinefrina al 2% al someterse a temperatura de 37 °c y 42 °c

Concentración	Fuente	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Significancia (valor de p)
Lidocaína	Entre grupos	5,392	2	2,696	2,916	0,065
	Dentro de grupos	38,832	42	,925		
	Total	44,225	44			
Epinefrina	Entre grupos	,000	2	,000	5,129	0,01
	Dentro de grupos	,000	42	,000		
	Total	,000	44			

Tabla N° 3.- Resultados de la prueba ANOVA

Y en la prueba Scheffè se observa que existió variación del valor original solo respecto al valor obtenidos a los 42°C, es decir a los 37°C se mantuvo la concentración de epinefrina. En tanto que la concentración de lidocaína se mantuvo constante en las dos temperaturas distintas a la ambiental como se muestra en la (*Tabla N° 4*).

Variable dependiente		Diferencia de medias (I-J)		Sig.
Lidocaína	Original	37°C	,84467	,066
	TA 23°C	42°C	,48667	,391
	37°C	42°C	-,35800	,598
Epinefrina	Original	37°C	,00049	,316
	TA 23°C	42°C	,00103*	,010
	37°C	42°C	,00053	,262

Tabla N° 4.- Resultados de la prueba de Scheffé

3. Propiedades físicas y pH de la lidocaína con epinefrina al 2% TA 23 °C, 37 °C, 42°C.

	Grupo Control T.A. 23 °C	Grupo 37 °C	Grupo 42 °C
Olor	solución inodora	solución inodora	solución inodora
Color	solución incolora	solución incolora	solución incolora

Cuadro N° 1.- Análisis de las propiedades físicas del compuesto en relación a la temperatura

Estabilidad de la lidocaína con epinefrina al 2% al someterse a temperatura de 37 °c y 42 °c

En la valoración de las propiedades organolépticas se pudo apreciar que no existe ningún tipo de variación en relación al color y olor.

Temperatura	23 °C	37 °C	42 °C
23 °C	3,60 pH		
37 °C	3,90 pH	3,82 pH	
42 °C	4,06 pH		3,88 pH

Cuadro N° 2.- Análisis de la variación de pH del compuesto en relación a la temperatura

El pH de la solución a temperatura ambiente (23°C) fue de 3,6, a la temperatura de 37°C ascendió a 3,82, y luego al enfriarla hasta los 23°C presentó un nuevo ascenso a 3,9°C, muy diferente al valor original. Finalmente se estimó el pH a los 42°C obteniéndose un pH de 3,88 °C, y al llevar la solución a los 23°C se midió un pH de 4,06, muy superior a los valores anteriores. Por lo que decimos que agentes estabilizadores de la solución anestésica después de calentada no retorna a su pH original.

Discusión.

Malamed, S. 2013, (8) sugiere no calentar los anestésicos por la posibilidad de degradación del fármaco y sobre todo del vasoconstrictor disminuyendo su efectividad. En la investigación demostró que la epinefrina, tuvo variación al incrementar la temperatura, tiende a disminuir.

Considerando que la epinefrina cumple roles importantes dentro de la solución anestésica como es: aumenta la duración de la anestesia pulpar, (13) retarda la absorción del anestésico local hacia el sistema cardiovascular, disminuye la toxicidad general y controla la hemorragia en el lugar de administración. (8) También autores mencionan que la epinefrina en una solución acuosa, se racemifica, proceso por el cual un isómero puro se transforma en un racémico por calentamiento,

Estabilidad de la lidocaína con epinefrina al 2% al someterse a temperatura de 37 °c y 42 °c

valores altos de pH y exposición a la luz que dentro de la solución anestésica es una sustancia biológicamente inactiva. (14) Dato comparado con nuestro estudio in vitro donde demostramos que la epinefrina se ve alterada conforme aumenta la temperatura y que estadísticamente es influyente, por lo tanto todas las ventajas clínicas de la epinefrina pueden verse alteradas.

En cuanto a las propiedades organolépticas macroscópicas de la lidocaína más epinefrina se mantuvo constante en la valoración del grupo control versus grupos experimentales, así también en ningún grupo hubo precipitados macroscópicos, resultados que podemos comparar en el estudio de estabilidad donde se revisaron características organolépticas de 3 lotes de lidocaína más epinefrina a temperatura ambiente y protegidos de la luz, que fueron valorados recién elaborados y posterior a 6, 12, 24 meses dando como resultado soluciones incoloras, el lote expuesto a 50° C es una solución carnelita clara cabe recalcar que fue un estudio netamente para determinar su fecha de vencimiento, por lo que se la realiza a largo plazo. (15) Sin embargo nuestro estudio in vitro refleja que las soluciones anestésicas no pierden sus propiedades organolépticas a 37 °C y a 42° C desde el punto de vista macroscópico y por la cantidad mínima de 0,025 mg de epinefrina dentro del cartucho no se ven cambios inmediatamente pero si estamos acelerando la vida útil del anestésico local.

En el análisis de la variación de pH de la solución anestésica, obtuvo un dato adicional, las soluciones experimentales no regresaron al pH original por lo que decimos que la acción del agente estabilizador también se ve afectada.

Si bien existe evidencia clínica de estudios sobre el efecto del calentamiento en la disminución del dolor y periodo de latencia pero la falta de reportes en la base de datos electrónicos de estudios in vitro o los mismos estudios clínicos que comprueben la estabilidad de la solución anestésica a diferentes temperaturas literatura sugiere no calentar los anestésicos por la posibilidad

Estabilidad de la lidocaína con epinefrina al 2% al someterse a temperatura de 37 °c y 42 °c

de degradación del fármaco y sobre todo del vasoconstrictor disminuyendo su efectividad, (8) por los resultados obtenidos en nuestro estudio sugerimos que no se debe calentar la solución anestésica porque se altera el pH y la epinefrina poniendo en riesgo las bondades de ésta.

Conclusiones.

Se determinó que la lidocaína con epinefrina al 2% al someterse a temperatura de 37°C y 42 ° C se alteran propiedades físico químicas, disminuyendo la estabilidad de la solución anestésica como tal. Dentro de las propiedades físicas organolépticas macroscópicas olor y color se mantiene estable, el pH se modifica y al volver a temperatura ambiente no regresa a su valor original, concluyendo que el agente estabilizador se vio alterado como consecuencia existe aceleración en la degradación del producto.

Bibliografía.

1. Carrasco Jimenez S, De Paz Cruz JA. Tratado de Emergencias Médicas Madrid: Arán Ediciones S.A.; 2000.
2. Romero-Márquez A, Fernández-Hermoso I. Manual de Cirugía Menor en Atención Primaria Alicante: Ergón; 2004.
3. Alonso PE, Perula LA, Rioja I. Pain-temperature relation in the application of local anaesthesia. Br J Plast Surg. 1993; 46(1): p. 76-8.
4. Aravena P, Barrientos C, Troncoso C. Efecto del calentamiento del anestésico sobre el dolor durante la inyección dental. Ensayo clínico aleatorio. J Oral Res. 2015; 4(5): p. 306-312.
5. Liu F, Liou J, Day J, Li A, Yu H. Effect of warm lidocaine on the sensory onset of epidural anesthesia: a randomized trial. Chang Gung Med J. 2010 dic; 32(6): p. 643-649.
6. Escoda Gay C, Berini Avtés L. Tratado de Cirugía Bucal Madrid: Ergón; 2004.
7. Macouzet Olivar C. Anestesia local en Odontología. Segunda ed. México D.F.: El Manual Moderno; 2008.
8. Malamed SF. Manual de Anestesia Local Barcelona: Elsevier; 2013.

Estabilidad de la lidocaína con epinefrina al 2% al someterse a temperatura de 37 °c y 42 °c

9. Dugald Bell R, A Butt Z. Warming lignocaine reduces the pain of injection during peribulbar local anaesthesia for cataract surgery. *British Journal Of Ophthalmology*. 1995; 79: p. 1015-1017.
10. Krathen R, Donnelly H. Warmed Local Anesthetic For DERMatologic Surgery. *Dermaatology Surgery*. 2008; 34: p. 1239-1240.
11. Donado M, Martínez JM. *Cirugía Bucal patología y Técnica*. 4th ed. Barcelona: Elsevier; 2014.
12. Nettis E, Napoli G, Ferrannini , Tursi A. The Incremental Challenge test in the diagnosis of adverse reactions to local anesthetics. *Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology*. 2000 oct; 91(4).
13. Calatayud J. *Farmacos Esenciales en Odontología Madrid: Pues, S.L.*; 2012.
14. Rodger W, Griffin J. *Química Orgánica Moderna*: Reverté; 1981.
15. Ramos-Picos D, Martínez-Miranda L, Rodriguez H, Betancourt E, Izquierdo J. Desarrollo Tecnológico de Lidocaína 2 % epinefrina 1:50 000 cartuchos dentales. *Rev Cubana Farm*. 2003 ago; 37(2).