

# Determinación de la concentración plasmática de lidocaína con y sin vasoconstrictor, utilizando la técnica infiltrativa

## Plasmatic concentration of Lidocaine with and without vasoconstrictor by using infiltrative technique

Ramón A. Caviedes Martínez \*  
María del Carmen Vallejo \*\*

*Univ Odontol* 2003 Dic; 23(53):41-48

### RESUMEN

**PROPÓSITO:** Determinar la concentración plasmática de la lidocaína administrada con y sin vasoconstrictor mediante la técnica infiltrativa en los tejidos orales. **MÉTODOS:** Se seleccionaron 19 personas adultas sanas, cuya edad fluctuó entre 20-30 años y su peso entre 41-85 Kg. Como criterios de exclusión se tomaron la utilización de medicamentos 15 días previos al estudio y antecedentes de alergia a los componentes de la solución anestésica. Con un intervalo de 5 semanas, cada paciente recibió una dosis de 0.6 mg/kg de lidocaína, inicialmente sin vasoconstrictor y posteriormente con adrenalina al 1:80.000, aplicada mediante técnica infiltrativa en región de premolares superiores a una velocidad de 1 mL/min. A cada voluntario se le tomó una muestra de 5 mL de sangre 10, 20 y 30 minutos después de administrar lidocaína sin vasoconstrictor, y

20, 40 y 60 minutos después de administrar lidocaína con adrenalina. Posteriormente, se realizó el análisis cuantitativo de cada muestra mediante técnica de inmunoensayo. **RESULTADOS:** La concentración máxima (Cmax) promedio de lidocaína en plasma fue 0.34 µg/mL, 20 minutos después de su administración sin vasoconstrictor. Asimismo, después de su administración con vasoconstrictor, se obtuvo una Cmax promedio de 0,27 µg/mL de plasma, 30 minutos después de su inyección infiltrativa. **CONCLUSIONES:** La Cmax de lidocaína en plasma con y sin adrenalina, después de administrar 0.6 mg/Kg mediante técnica infiltrativa, indica su amplio margen de seguridad, si se la compara con las concentraciones que implican un riesgo creciente de toxicidad. Es fundamental para conservar un adecuado balance riesgo/beneficio la utilización de una correcta técnica anestésica.

### PALABRAS CLAVE

Lidocaína, adrenalina, anestesia infiltrativa

### ÁREAS TEMÁTICAS

Farmacología, terapéutica

### ABSTRACT

**OBJECTIVE:** The aim of this study was to determine the plasmatic concentration of lidocaine with and without vasoconstrictor, by using infiltrative technique in oral tissues. **METHODS:** The sample consisted of 19 healthy adult patients, 20-30 years of age, and weight 41-85 Kg. Patients who had received any medicament during the last 15 days before the study or suffering from allergies to any component of the anesthetic solution were excluded. Every patient received a dose of lidocaine 0,6 mg/Kg without vasoconstrictor and the same dose of lidocaine with adrenaline 1:80000 5 weeks later. The anesthetic was applied in the upper premolar region by using infiltrative technique 1 mL/min. Samples of blood 5 mL were taken at 10, 20 and 30 minutes when anesthetic without vasoconstriction was applied, and at 20, 40 and 60 minutes adrenaline was used with the anesthetic solution: Samples were analyzed through immunoassay. **RESULTS:** The average maximum concentration (Cmax) of lidocaine in plasma was 0,34 µg/ml at 20 min., without vasoconstrictor. The average Cmax with adrenaline was 0,27 µg/mL after 30 min. **CONCLUSIONS:** The Cmax in plasma with and without vasoconstrictor after the administration of lidocaine 0,6 mg/Kg, through infiltrative technique, showed these procedures are safety for the patient. The anesthetic technique is really important to minimize the patient's risk.

\* Profesor de farmacología y terapéutica. Universidad Nacional de Colombia, Pontificia Universidad Javeriana, Universidad El Bosque. Bogotá, D.C., Colombia.

\*\* Profesora de toxicología. Universidad Nacional de Colombia. Bogotá, D.C., Colombia.

**KEY WORDS**

Lidocaine, adrenaline, infiltrative technique

**THEMATIC FIELDS**

Pharmacology, therapeutics

**INTRODUCCIÓN**

Desde su aparición en 1948, la lidocaína se ubica como uno de los anestésicos locales de mayor utilización clínica, por cuanto logra sustituir ventajosamente a los diferentes compuestos que hasta ese momento representaban el *armamentarium farmacológico* de la anestesia local.

Esta posición de la lidocaína se debe, en buena parte, a su gran estabilidad en solución y a su favorable balance riesgo/beneficio. En la actualidad y a pesar de todo el tiempo transcurrido, continúa en primera línea en la clínica odontológica.<sup>1-2</sup> Además de su utilidad como anestésico local, surge su incorporación en la farmacoterapia de las arritmias ventriculares, campo en el cual también desarrolla una significativa evolución.<sup>3</sup>

Cuando la lidocaína se utiliza para la anestesia local en los tejidos orales, usualmente se administra asociada a un vasoconstrictor tipo adrenalina, con el fin de prolongar la duración e intensificar la profundidad de su efecto anestésico.

Como la dosis administrada para obtener el efecto anestésico generalmente ofrece un buen balance riesgo/beneficio, la lidocaína se considera un medicamento eficaz y seguro en esta indicación<sup>4</sup>, razón por la cual, las eventuales complicaciones que se pueden generar con su manejo clínico, dependen básicamente de una defectuosa técnica anestésica. Asimismo, y por contraste, su administración como antiarrítmico lleva implícito un reduci-

do margen de seguridad y obviamente un riesgo latente de complicaciones en el SNC, dada su aplicación IV y el requerimiento de altas concentraciones plasmáticas para la obtención del efecto terapéutico deseado.<sup>3, 5</sup>

Por otra parte y en relación con los aspectos farmacocinéticos de su administración en la clínica odontológica, es manifiesta la deficiente información disponible, tanto en su comportamiento en soluciones libres de vasoconstrictor como en aquellas que incorporan adrenalina en su composición.

Motivados por esta circunstancia, decidimos adelantar el presente estudio, con el cual se pretende aportar información actualizada sobre varios parámetros farmacocinéticos de la lidocaína, derivados de su administración con y sin vasoconstrictor en los tejidos orales, mediante la técnica infiltrativa.

**PACIENTES Y MÉTODO**

Se seleccionó un grupo de 19 personas adultas, sanas, cuya edad fluctuó entre 20 y 30 años, con un rango de peso entre 41 y 85 kg. Se obtuvo el consentimiento previo de cada participante y se exigió estar sin tratamiento medicamentoso desde 15 días antes de iniciar el estudio, descartándose además aquellos individuos con historia de alergia a los componentes de la solución anestésica.

El grupo de 19 pacientes se constituyó en su propio control, a efecto de valorar en 2 fases de administración, las variaciones cinéticas de la lidocaína con y sin vasoconstrictor.

Con intervalo de 5 semanas, cada paciente recibió dos dosis de lidocaína de 0.6 mg/Kg de peso, utilizando en la primera oportunidad el anestésico sin vasoconstrictor y posteriormente con

adrenalina al 1:80.000, siempre mediante técnica infiltrativa en región de premolares superiores, e inyectando la solución a una velocidad de 1 mL/min.

**Toma de muestras**

Fase I: A cada voluntario se le tomó por venopunción una muestra de 5mL de sangre a los 10, 20 y 30 minutos después de la administración de la lidocaína sin vasoconstrictor. Estas muestras fueron centrifugadas, separando y colocando el suero en viales de 5 mL, previamente esterilizados y rotulados. Si el análisis no se efectuaba de inmediato, se dejaban en refrigeración (2-8° C) hasta el momento de su valoración.

Fase II: A cada voluntario se le tomó por venopunción una muestra de 5 mL de sangre a los 20, 40 y 60 minutos después de la administración de la lidocaína con adrenalina. Estas muestras se procesaron de igual manera que en la Fase I.

**Procedimiento analítico**

Las muestras se analizaron por la técnica de inmunoensayo empleada para el microanálisis de fármacos específicos en fluidos biológicos. El inmunoanálisis enzimático está basado en conceptos de enlace competitivo de proteínas, usando una enzima como marcador y un anticuerpo como la proteína de enlace específico.

La actividad enzimática estará relacionada con la concentración del medicamento en la muestra, sin necesidad de un paso de separación. La actividad enzimática se mide convenientemente por espectrofotometría.

Al efectuar el análisis, la muestra de suero o plasma (50 µL), se mezcla con un reactivo A que contiene anticuerpos específicos para el fármaco determinado, junto con los

substratos enzimáticos y el NAD. Se añade un reactivo B, que contiene el fármaco marcado con la enzima.

Una alta concentración del fármaco, en la muestra del paciente, hace que muchos sitios de unión de anticuerpos sean ocupados, dejando más fármaco marcado con enzima desligada y activa.

Recíprocamente, una menor cantidad de fármaco, en la muestra del paciente, permite que más fármaco marcado con enzima se una al anticuerpo, dando como resultado una actividad enzimática reducida. La enzima libre actúa como sustrato y convierte el NAD en NADH.

## RESULTADOS

Después de su administración sin vasoconstrictor, el nivel máximo de lidocaína en plasma se encontró 20 minutos después de su aplicación en región de premolares, mediante técnica infiltrativa, registrándose un promedio de 0,34  $\mu\text{g/mL}$  (gráfica 1), el cual desciende rápidamente y se ubica en 0,23  $\mu\text{g/mL}$ , 10 minutos más tarde, coincidiendo este hallazgo con el rápido proceso de absorción de la solución anestésica sin adrenalina y obviamente relacionado con el efecto vasodilatador de la lidocaína.

Cuando se evaluó el comportamiento de la lidocaína en asociación con adrenalina, se encontró que el nivel plasmático máximo se obtuvo 30 minutos después de su aplicación por infiltración en región de premolares superiores, con un registro promedio de 0,27  $\mu\text{g/mL}$  (gráfica 2), que, de acuerdo con lo previsto, desciende más lentamente que en el primer caso, debido a la reducción del flujo sanguíneo que ocasiona la acción de la adrenalina sobre los receptores alfa en los vasos sanguíneos de la zona.

El nivel plasmático de lidocaína se ubica en 0,19  $\mu\text{g/mL}$ , transcurridos 60 minutos, después de la inyección de la solución anestésica, y el aplanamiento de la curva de concentración (gráfica 2) indica en qué medida se afecta la cinética de absorción de la lidocaína con la presencia del vasoconstrictor adrenérgico; de igual manera, es factible colegir cómo su más lento paso a la circulación, disminuye el riesgo potencial de efectos tóxicos sistémicos.

## DISCUSIÓN

La presencia de la adrenalina, como vasoconstrictor incorporado en la solución anestésica, ha permitido mejorar la eficacia de la lidocaína como anestésico local, en tal forma que, salvo excepcionales situaciones, no existe justificación para utilizarla sin vasoconstrictor.

Los beneficios de una absorción lenta de la lidocaína son evidentes, pues no sólo significa una acción más prolongada, sino también una mayor profundidad en el efecto anestésico. A pesar de su amplia utilización clínica y de su favorable ubicación en la anestesia dental, realmente no se dispone de mayor información sobre su comportamiento cinético, con referencia especial a la determinación de sus niveles plasmáticos, valoración de su vida media plasmática y diferencias de concentración después de su administración con o sin vasoconstrictor mediante técnica infiltrativa.<sup>6-7</sup>

La consideración anterior motivó nuestro interés por la realización del presente estudio, cuyos resultados permiten afianzar conceptos previamente establecidos, y al mismo tiempo generan ciertas inquietudes sobre algunos factores de seguridad de la lidocaína, al comparar el riesgo de su administración IV accidental con el de su utilización terapéutica como antiarrítmico.<sup>3-4</sup>

Cuando se utilizó una dosis de 0,6 mg/Kg de lidocaína sin vasoconstrictor, se obtuvo una concentración máxima promedio de 0,34  $\mu\text{g/mL}$  de plasma, alrededor de los 20 minutos después de su inyección infiltrativa en región de premolares superiores. El mismo procedimiento, pero administrando lidocaína con adrenalina al 1:80.000, muestra una reducción en la concentración máxima promedio y un mayor tiempo para alcanzarla, con un valor aproximado de 0,27  $\mu\text{g/mL}$ , 30 minutos después de su aplicación.

Por su parte, Bruguierolle y colaboradores, con una dosis de lidocaína de 0,64 mg/Kg de peso, obtuvieron una concentración máxima promedio de 0,96  $\mu\text{g/mL}$  de plasma, 5 minutos después de su administración mediante técnica conductiva para el dentario inferior.<sup>6</sup> Este dato contrasta con los resultados de este estudio, tanto en el nivel plasmático como en el tiempo para obtenerlo; es probable que ello se relacione en parte con la técnica de aplicación, pues en él se utilizó la lidocaína mediante la infiltración, procedimiento que reduce la velocidad de absorción del anestésico con respecto a la técnica conductiva en el maxilar inferior, dado que en esta última, la mayor vascularización de la zona acelera el paso del medicamento a la circulación.

También es interesante señalar que en otro trabajo de Bruguierolle e Isnardon, se muestran variaciones en los niveles de lidocaína de acuerdo con la hora de administración. Así, indican que si la inyección del anestésico en dosis de 0.65 mg/Kg de peso se realizaba mediante técnica conductiva inferior y entre las 9:30 y 12:30, se obtenían concentraciones máximas promedio de 0.66  $\mu\text{g/mL}$  de plasma; pero, si el procedimiento tenía lugar hacia las 16:30, utilizando la misma técnica y dosificación, se alcanzaban niveles máximos de 0.90  $\mu\text{g/mL}$  de plasma.

Con base en estos resultados, los autores sugieren un ritmo circadiano en la absorción de la lidocaína.<sup>7</sup> No obstante, serían necesarios estudios adicionales, para consolidar una mejor fundamentación de estas afirmaciones.

Una de las inquietudes derivadas de la determinación de las concentraciones plasmáticas de lidocaína, es intentar una aproximación a lo que sería su margen de seguridad, si se compara su utilización en Odontología, con su administración IV en Cardiología para el control de las arritmias ventriculares.

Así, de una parte, siempre se ha planteado la inquietud relativa a las concentraciones plasmáticas que implican riesgo de toxicidad, después de su aplicación en anestesia local odontológica y obviamente, cuál podría ser el límite permisible de cápsulas que podría recibir un paciente en condiciones normales.

Sobre el particular, se pueden citar algunas referencias. En un estudio clínico realizado por Won y Hurwitz, se afirma que la concentración antiarrítmica de lidocaína no debe ser inferior a 1.5 µg/mL y que las reacciones tóxicas en sistema nervioso central son compatibles con niveles plasmáticos de 5 µg/mL. De allí se desprende por ejemplo, que las complicaciones leves con vértigo disartria y parestesias, se presentan cuando la concentración oscila entre 5 y 6 µg/mL de plasma, y a su vez se sugiere que efectos adversos más severos tipo convulsión, pueden ocurrir con valores superiores a los 6 µg/mL. En este mismo trabajo se reporta que la administración inicial de un bolo de 1.5 mg/Kg en 2.5 minutos y luego una infusión de 1-2 mg/min durante un promedio de 3.5 horas, determina una concentración de lidocaína que fluctúa entre 2-4 µg/mL, la cual se estima adecuada para la obtención del efecto antiarrítmico.<sup>8</sup>

De igual manera, en el estudio de Thomson y Melmon, se indica que en 10 individuos sanos, se alcanzó una concentración de 1.5 µg/mL después de administrar 50 mg de lidocaína al 1% en bolo IV durante un minuto.<sup>9</sup> Asimismo, en el estudio de Tam y colaboradores, se informa que la administración de lidocaína en bolo IV durante 5 segundos y en dosis de 1.5 mg/Kg logró proteger a los pacientes de la estimulación circulatoria derivada del estrés asociado a la intubación traqueal.<sup>10</sup>

De otra parte, en el Boletín de Medicamentos y Terapéutica (1983), se comenta que el rango terapéutico de la lidocaína como medicamento antiarrítmico se ubica entre 1.4 y 5 µg/mL de plasma. Opiniones similares se encuentran en otras publicaciones que abordan el mismo tema y que en esencia coinciden en señalar que el nivel máximo dentro de los límites terapéuticos estaría alrededor de los 5 µg/mL.

De acuerdo con estos datos sobre el riesgo de la lidocaína IV en el control de las arritmias ventriculares, es factible establecer puntos de comparación con los niveles que se obtienen después de su administración mediante técnica infiltrativa.

Así por ejemplo, si se valoran los resultados de este estudio, se encuentra que una dosis de 0.6 mg/Kg de peso, aplicada por infiltración, representa la utilización de 36 mg en un individuo de 60 Kg y equivale al contenido de una cápsula de 1.8 mL de lidocaína al 2%, cuya concentración en plasma se ubica en 0.27 µg/mL, después de su administración con adrenalina al 1:80.000. Si se relaciona este valor con el nivel asociado a la aparición de complicaciones leves después de su empleo como medicación antiarrítmica -5 µg/mL-, puede evidenciarse un amplio margen de seguridad para la técnica infiltrativa,

por cuanto la concentración obtenida es 18 veces menor que la requerida para inducir los efectos adversos asociados a la terapia antiarrítmica.

Este comportamiento cinético de la lidocaína permite reafirmar su amplio margen de seguridad en la anestesia dental, especialmente, cuando se administra en asociación con adrenalina al 1:80.000 (0.022 mg/1.8 mL), la cual, gracias a su efecto vasoconstrictor local, determina un lento proceso de absorción del anestésico y por ende un menor riesgo de complicaciones sistémicas.

También y en atención a la información registrada y consultada, podría plantearse la inquietud sobre la verdadera dimensión del riesgo que implica la inyección IV accidental de la lidocaína cuando se utiliza para la anestesia dental. Esto es, si se asume que la dosis común en un paciente adulto es de 36 mg (1 cápsula de 1.8 mL al 2%), se encuentra que aún cuando se esté administrando inadvertidamente por vía IV, la concentración en plasma sería inferior a la referenciada por varios autores como compatible con efectos indeseables en sistema nervioso central, pero, siempre y cuando la inyección se esté realizando lentamente (1 mL/min).

En otras palabras, es previsible que el factor determinante de las posibles complicaciones de la inyección IV accidental de la lidocaína, sea la velocidad de administración, aspecto que infortunada y frecuentemente no se toma en la práctica odontológica con la importancia que realmente merece.<sup>2,4</sup> Consideramos que una mayor atención a la velocidad de aplicación de las soluciones anestésicas, podría reducir significativamente el riesgo de los efectos sistémicos relacionados con la anestesia local.

## CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

La rápida aparición del máximo nivel plasmático de lidocaína después de su aplicación sin vasoconstrictor, es indicativa de su acelerado proceso de absorción en relación directa con su efecto vasodilatador.

La presencia de la adrenalina en la solución anestésica, condiciona tanto un período más lento de absorción, como una menor  $C_{max}$  de lidocaína en plasma.

Dadas las concentraciones máximas obtenidas, es evidente el amplio margen de seguridad de la lidocaína, siempre que se utilice una técnica anestésica correcta y se conserve una lenta velocidad de inyección (1 mL/min).

## BIBLIOGRAFÍA

1. Jastak T, Yagiela J. Vasoconstrictor and local anesthesia: A review and rationale for use. *J Am Dent Assoc* 1983 Oct; 107: 623-30.
2. Ritchie J. Anestésicos Locales. En: Goodman LS. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 7a. ed. México: McGraw-Hill Interamericana, 1986; 300-17.
3. Hall RJ. Efectos adversos no cardíacos de los medicamentos antiarrítmicos. *Adverse drug reaction Bulletin* 1983 Dec.
4. Concepcion M, Covino B. Rational use of local anesthetics. *Drugs* 1984; 27: 256-70.
5. Ochs H, Knuchel M. Dose –independent pharmacokinetics of intravenous Lidocaine in humans. *J Clin Pharmacol* 1983; 23: 186-88.
6. Bruguerolle B. Taux plasmatique de Lidocaine et Anesthésie Dentaire. *Therapie* 1981; 26: 593-98.
7. Bruguerolle B, Isnardon R.. Concentrations plasmatiques de la Lidocaine en fonction de L. 'heure d' administration. *La Presse Medicale* 1984 Oct; 13(35): 2151-52.
8. Wong B, Hurwitz A. Simple Method for maintaining serum lidocaine levels in the therapeutics range. *Arch Intern Med* 1985 Sep; 145: 1588-91.
9. Thomson P et al. Lidocaine pharmacokinetics in advanced heart failure, liver disease an renal failure in humans. *Ann Int Med* 1973 Apr; 78: 499-508.
10. Tam S, Chung F, Campbell M. Intravenous Lidocaine: optimal time of injection before tracheal intubation. *Int Anesthesia Res Soc* 1987; 66: 1036-38.

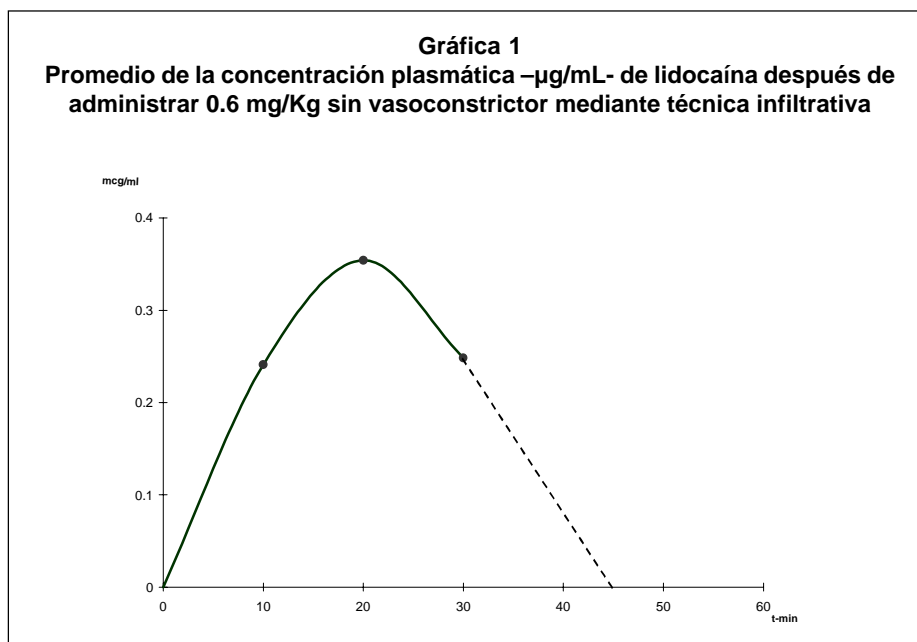
## CORRESPONDENCIA

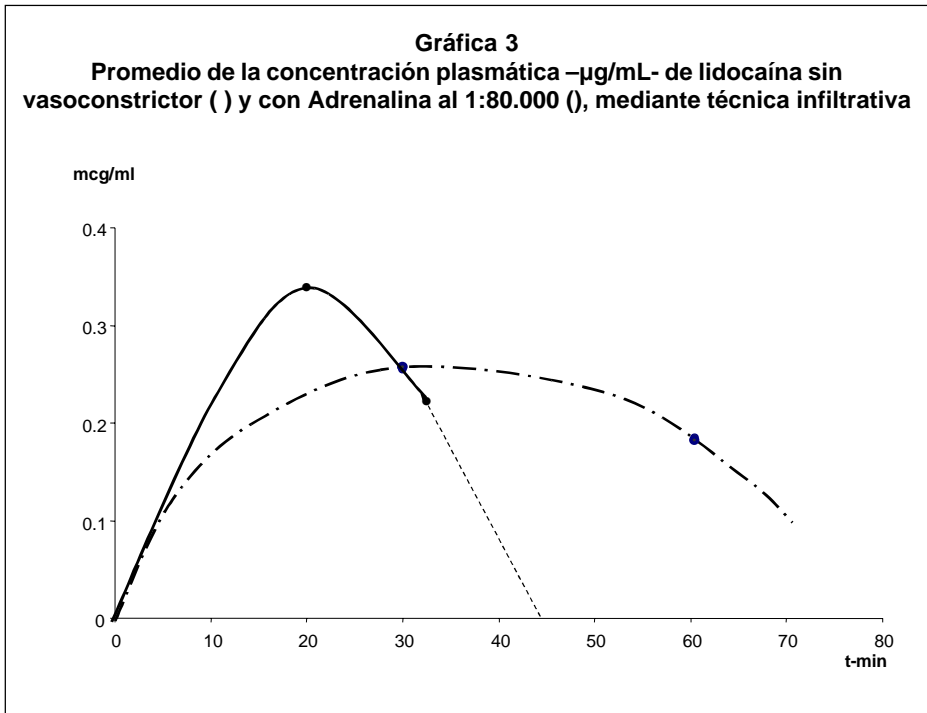
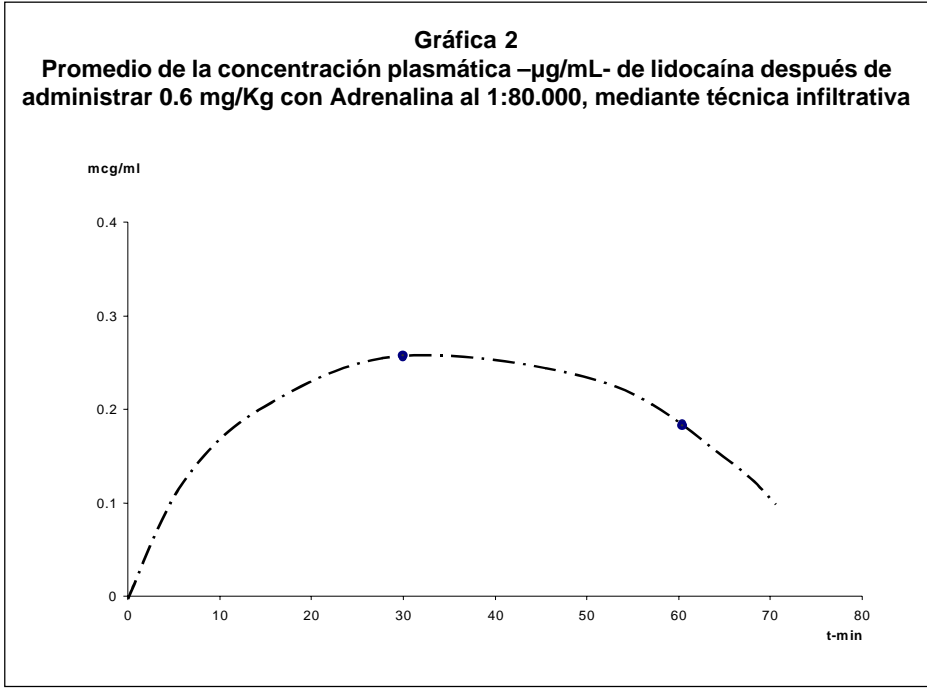
Ramón Caviedes  
Pontificia Universidad Javeriana  
Facultad de Odontología,  
Departamento del Sistema Bucal  
Carrera 7 # 40-62, Edificio 26  
Teléfono: +57-1-3208320,  
extensión 2880  
Bogotá, D. C., Colombia.

Recibido para publicación:  
febrero 12 de 2003.

Aceptado para publicación:  
noviembre 4 de 2003.

## Anexos





**Tabla 1**  
**Concentración plasmática de lidocaína 10, 20 y 30 min. Después de su inyección infiltrativa sin vasoconstrictor**

Paciente	10 min - µg /mL	20 min —µg/mL	30 min — µg /mL-
1	0.18	0.20	0.24
2	0.28	0.40	0.32
3	0.30	0.40	0.32
4	0.28	0.31	0.25
5	0.20	0.51	0.28
6	0.20	0.43	0.33
7	0.20	0.33	0.20
8	0.14	0.29	0.21
9	0.32	0.37	0.23
10	0.25	0.41	0.25
11	0.26	0.43	0.26
12	0.10	0.20	0.20
13	0.16	0.28	0.25
14	0.20	0.24	0.10
15	0.33	0.42	0.30
16	0.28	0.30	0.25
17	0.16	0.28	0.15
18	0.36	0.48	0.28
19	0.38	0.45	0.30

**Tabla 2**  
**Concentración plasmática de lidocaína 20, 40 y 60 min. Después de su inyección infiltrativa con Adrenalina al 1: 80.000**

Paciente	10 min - µg /mL	20 min —µg/mL	30 min — µg /mL-
1	0.17	0.15	0.14
2	0.16	0.15	0.15
3	0.22	0.21	0.20
4	0.28	0.15	0.10
5	0.30	0.37	0.31
6	0.30	0.25	0.18
7	0.11	0.10	0.05
8	0.23	0.16	0.12
9	0.33	0.30	0.20
10	0.12	0.08	0.06
11	0.27	0.25	0.19
12	0.18	0.25	0.18
13	0.15	0.16	0.16
14	0.20	0.20	0.18
15	0.21	0.22	0.20
16	0.21	0.16	0.13
17	0.10	0.16	0.15
18	0.11	0.23	0.11
19	0.25	0.20	0.20

**Tabla 3**  
**Relación de edad, peso y dosis de lidocaína utilizada en cada paciente**

Paciente	edad años	peso Kg	dosis mg
1	26	58	35
2	24	54	32
3	30	58	35
4	23	44	26
5	23	48	29
6	24	55	33
7	29	60	36
8	26	59	35
9	23	49	29
10	20	47	28
11	29	81	49
12	30	66	40
13	24	69	41
14	23	85	51
15	20	71	43
16	24	69	41
17	22	53	32
18	24	65	39
19	20	49	29