

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO  
FACULTAD DE QUIMICA



DETERMINACION DE LA TOXICIDAD DE  
SOLUCIONES INYECTABLES DE LIDOCAINA

MARTHA ALICIA KOIRIF ARMENTA

QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

1978



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

TESIS 1978

LAS \_\_\_\_\_  
ABO M.T. ~~259~~  
FOMA \_\_\_\_\_  
FROO 240  
\_\_\_\_\_



PARA ALEJANDRO CON TODO MI AMOR  
POR EL APOYO QUE ME BRINDO



A MI MAMA FRANCISCA CON CARÍO Y AGRADECIMIENTO

A MIS TIOS ROBERTO Y ELODIO

A MIS HERMANOS JOVITA Y MANUEL

CON TODO MI AGRADECIMIENTO  
AL SR. Q. F. B. RAMON ULACIA ESTEVE  
POR SU VALIOSA DIRECCION

POR SU GRAN AYUDA A LA SRITA.  
Q. F. B. SOCORRO RECINAS PEREZ

JURADO ORIGINALMENTE ASIGNADO SEGUN EL TEMA:

PRESIDENTE: Q. F. B. IGNACIO DIEZ DE URDANIVIA.

VOCAL: Q. F. B. RAMON ULACIA ESTEVE.

SECRETARIO: Q. F. B. ETELVINA MEDRANO DE JAIMES.

PRIMER SUPLENTE: Q. F. B. ANA MARIA MENDEZ CHAVEZ.

SEGUNDO SUPLENTE: DR. RODOLFO RODRIGUEZ CARRANZA.

SITIO DONDE SE DESARROLLO EL TEMA:

LABORATORIOS RUDEFSA

SUSTENTANTE: MARTHA ALICIA KOIRIF ARMENTA

ASESOR DEL TEMA: Q. F. B. RAMON ULACIA ESTEVE.

SUPERVISOR TECNICO: Q. F. B. SOCORRO RECINAS PEREZ.

## CONTENIDO

<u>TEMA:</u>	Pág.
Introducción.....	1
Generalidades.....	3
Parte Práctica.....	11
Plan de Trabajo y Resultados.....	19
Discusión.....	31
Conclusiones.....	33
Resumen.....	35
Bibliografía.....	36

## INTRODUCCION

En los últimos años y como resultado del uso generalizado de anestésicos locales se ha despertado interés en el estudio de los efectos secundarios, de estas sustancias, y de los posibles efectos tóxicos al unirlos a los conservadores utilizados en la preparación de las soluciones.

Uno de los anestésicos locales más utilizados es el clorhidrato de lidocaina, el cual ha sido manejado no solamente buscando su efecto anestésico, sino con otros fines, por ejemplo, como agente antiarrítmico ventricular.

Se han descrito efectos tóxicos en los humanos que van desde manifestaciones discretas en el Sistema Nervioso Central como tendencia a la euforia e incoherencia en el pensamiento, hasta efectos graves como convulsiones, paro respiratorio y muerte.

Wirth y Crampton (8) al evaluar las convulsiones producidas por la lidocaina señalaron que este efecto tóxico puede deberse al conservador utilizado en las soluciones e identificado como p-hidroxibenzoato de metilo.

El propósito de este trabajo es tratar de sostener o rechazar la tesis propuesta por Wirthy Crampton y al mismo tiempo establecer las condiciones que deben cumplirse para determinar la toxicidad anormal de las soluciones de clorhidrato de lidocaína que contengan p-hidroxibenzoato de metilo.

Para alcanzar lo anterior se diseñó un esquema de investigación estructurado en 3 partes.

Parte I: Determinar el efecto de la velocidad de inyección sobre la DL 50 en ratones para las soluciones de clorhidrato de lidocaína.

Parte II: Determinar la DL 50 en ratones, para el - clorhidrato de lidocaína.

Parte III: Determinar la DL 50 en ratones de las solu-ciones inyectables de clorhidrato de lidocaína adicionadas de p-hidroxibenzoato de metilo.

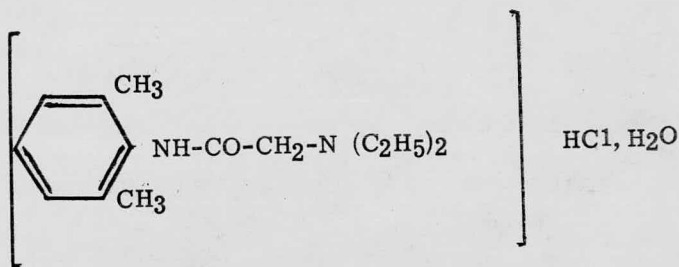
En el capítulo de generalidades se hace una descripción monográfica del clorhidrato de lidocaina y del p-hidroxibenzoato de metilo, describiendo al final las características de las soluciones inyectables de clorhidrato de lidocaína,

GENERALIDADES

CLORHIDRATO DE LIDOCAINA:

Es el Monohidrato del monoclorhidrato de 2-(Dietilamino)-2'. 6'-acetoxilidida.

Fórmula:  $C_{14}H_{22}N_2O$ , HCl,  $H_2O$ .



Deso molecular: 288.8

Descripción. Polvo cristalino blanco, inodoro, ligero sabor amargo seguido de una sensación de adormecimiento.

Solubilidad. Soluble en 0.7 partes de agua y en 1.5 partes de alcohol (95%); también es soluble en cloroformo; insoluble en éter.

Ensayos de identidad. A) Se disuelven 250 mg de clorhidrato de lidocaina en 10 ml de agua, alcalinizar la solución con solución reactivo de hidróxido de sodio, y filtrar. Lavar el residuo con agua, disolver 100 mg en 1 ml de alcohol, adicionar 0.5 ml de una solución al 10% w/v de cloruro de cobalto, agitar

por dos minutos: se produce un precipitado azul verdoso. B) Disolver 100 mg de clorhidrato de lidocaina en 10 ml de agua y adicionar 10 ml de solución de trinitrofenol. El punto de fusión del precipitado después de lavarlo con agua y secarlo es de 229°C - C) Da las reacciones características de los cloruros. Las soluciones de los cloruros dan con solución reactiva de nitrato de plata un precipitado voluminoso blanco el cual es insoluble en ácido nítrico, pero soluble en ligero exceso de hidróxido de amonio. -- Los cloruros secos cuando se mezclan con igual volumen de dióxido de magnesio, humedecido con ácido sulfúrico y calentados desprenden cloro el cual se reconoce por su olor y por la producción de color azul en un papel humedecido con almidón iodurado.

Acidez. Disolver 100 mg de clorhidrato de lidocaina en 10 ml de agua libre de dióxido de carbono y titular de hidróxido de sodio 0.02 N usando solución indicadora de rojo de metilo. No se deben consumir más de 0.25 ml de hidróxido de sodio 0.02 N.

Temperatura de fusión. Entre 76 y 79°C sen secar previamente.

Cenizas sulfatadas. Humedecer 1 g de clorhidrato de lidocaina con ácido sulfúrico y poner a ignición en un crisol; volver a humedecer y calcinar a 800°C en la mufla. No más de 0.1%

Humedad. Determinada por el método de Karl Fischer.



De 5.0 a 7.5%.

Valoración. Disolver 0.600 g. de clorhidrato de lidocaina pesados con exactitud en 50 ml. de ácido acético glacial, calentar y enfriar si es necesario, adicionar 10 ml. de solución de acetato mercuríco al 5% en ácido acético glacial y titular con solución 0.1 N de ácido perclórico usando solución indicadora de violeta de genciana. Hacer un blanco en las mismas condiciones y corregir el volumen de la solución titulante. Cada ml. de ácido perclórico 0.1 N es equivalente a 0.02708 gramos de  $C_{14}H_{22}N_2O$ , HCl.

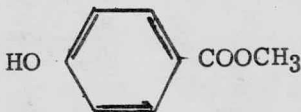
Contiene no menos de 99.0% de  $C_{14}H_{22}N_2O$ , HCl calculado sobre la base anhidra.

Preparaciones. Inyección de lidocaina y adrenalina, inyección de clorhidrato de lidocaina.

Usos. Anestésico local. antiarrítmico ventricular.

#### METILPARABENO:

Fué sintetizado por Ladénburg. Es el para hidroxibenzoato de metilo.



Peso molecular: 152.15

Descripción. Cristales pequeños incoloros, o polvo blanco cristalino. Es inodoro o tiene un débil olor característico.

Solubilidad. Ligeramente soluble en agua, en benceno, y en tetracloruro de carbono; fácilmente soluble en alcohol; soluble en éter; ligeramente soluble en agua caliente.

Identificación. Disolver 500 mg de p-hidroxibenzoato de metilo en 10 ml de solución reactiva de hidróxido de sodio y hervir durante 30 minutos, dejando evaporar la solución hasta un volumen de 5 ml. Enfriar, acidificar la solución con ácido sulfúrico diluido, filtrar los cristales y lavarlos varias veces con pequeñas porciones de agua, y secarlos sobre sílica gel durante 2 horas. El ácido p-hidroxibenzoico así obtenido funde entre 213 y 217°C.

Temperatura de fusión. Entre 125 y 128°C.

Acidez. Calentar 750 mg de p-hidroxibenzoato de metilo en 15 ml de agua a 80°C durante un minuto, enfriar, y filtrar.

El filtrado es neutro o ácido al litmus. A 10 ml del filtrado adicionarles 0.2 ml de una solución 0.1 N de hidróxido de

sodio y dos gotas de solución indicadora de rojo de metilo: La solución es amarilla.

**Pérdida al secado.** Pesar con exactitud de 1 a 2 g. de p-hidroxibenzoato de metilo, en un crisol o cápsula tarada previamente (secada durante treinta minutos sobre sílica gel). Distribuir la muestra para tener una altura uniforme de aproximadamente 5 a 10 mm. Colocar el crisol o la cápsula en un desecador, conteniendo sílica gel, durante 5 horas. Pierde no más de 0.5% de su peso.

**Cloruros.** Calentar 2 g de p-hidroxibenzoato de metilo con 100 ml de agua, enfriar, recuperar el volumen original y filtrar. A 50 ml del filtrado adicionarles 1 ml de ácido nítrico y 1 ml de solución reactivo de nitrato de plata, la turbidez producida no excede a la de un blanco tratado en las mismas condiciones y al cual se le ha adicionado 0.5 ml de ácido clorhídrico 0.02 N (350 partes por millón).

**Sulfatos.** Pasar 25 ml del filtrado de la prueba anterior a un tubo de Nessler de 50 ml; adicionar 1 ml de ácido clorhídrico diluido y 3 ml de solución reactivo de cloruro de bario y suficiente agua para hacer 50 ml. Mezclar, dejar reposar 10 minutos y comparar la turbidez producida, si la hay, con un blanco tratado en las mismas condiciones y al que se le ha adicionado 0.1 ml de ácido sulfúrico 0.02 N (200 partes por millón).

Valoración. Colocar 2 g de p-hidroxibenzoato de metilo exactamente pesados en un matraz de 250 ml. Erlenmeyer. Adicionarles 40 ml de solución de hidróxido de sodio 1 N, lavando las paredes del matraz con agua. Cubrir el matraz con un vidrio de reloj y hervir durante 1 hora. Enfriar y adicionar 5 gotas de solución indicadora de azul de bromotimol y titular el exceso de hidróxido de sodio con ácido sulfúrico 1 N hasta igualar el color al producido por una solución buffer de fosfatos de pH 6.6 (colocar 50 ml de solución de fosfato monobásico de potasio en un matraz aforado de 200 ml y 16.4 ml de solución de hidróxido de sodio 0.2 N; aforar a volumen con agua) conteniendo la misma cantidad de solución indicadora. - Llevar a cabo la determinación de un blanco. Cada ml de hidróxido de sodio 1 N es equivalente a 152.2 mg de  $C_8H_8O_3$  calculado sobre la base seca.

Almacenamiento y empaque. Se deben preservar en envases bien cerrados.

Usos: En la industria farmacéutica, agente fungicida y bacteriostático.

#### CARACTERISTICAS DE LAS SOLUCIONES INYECTABLES DE LIDOCAINA CLORHIDRATO

Preparación:

Las soluciones inyectables de clorhidrato de lidocaina -

en agua destilada; o bien por adición de ácido clorhídrico a lidocaina base en agua destilada.

Cuando las soluciones inyectables de clorhidrato de lidocaina son envasadas en recipientes para múltiples aplicaciones llevan un conservador y un antioxidante. Además todas las soluciones inyectables de clorhidrato de lidocaina llevan cloruro de sodio para que sean isotónicas.

Aspecto:

Las soluciones inyectables de clorhidrato de lidocaina son transparentes y no deben tener partículas en suspensión.

pH:

El pH de las soluciones inyectables de clorhidrato de lidocaina debe estar comprendido entre 6.0 y 7.0

Envasado:

Las soluciones inyectables de clorhidrato de lidocaina son envasadas en recipientes de vidrio Tipo 1 de la U.S.P. también conocido como vidrio de Boro-Silicato, es vidrio neutro que no tiene óxidos migratorios, además es resistente al posible ataque de las soluciones que contiene, lo cual permite que éstas no tengan alteraciones posteriores. La capacidad de los recipientes es de 50 ml cuando son de múltiples aplicaciones.

**Esterilización:**

Las soluciones inyectables de lidocaina clorhidrato son termorresistentes lo cual permite que sean esterilizadas por calentamiento en autoclave, pero también se pueden esterilizar por filtración.

Las soluciones inyectables de clorhidrato de lidocaina se mantienen sin deterioro durante meses.

## PARTE PRACTICA

### Método:

La investigación se diseñó en tres partes:

Parte I. - Determinar el efecto de la velocidad de inyección sobre la DL 50 en ratones para las soluciones de clorhidrato de lidocaina.

Parte II. - Determinar la dosis letal media del clorhidrato de lidocaina utilizando la metodología propuesta por Luduena, y con referencia a Berry y Vourinen.

Parte III.- Determinar la DL50 en ratones de las soluciones inyectables de clorhidrato de lidocaina adicionadas de p-hidroxibenzoato de metilo.

El estudio se basó en las siguientes premisas:

1. - Necesidad de comprobar si el p-hidroxibenzoato de metilo, aumenta la toxicidad de las soluciones inyectables de clorhidrato de lidocaina.

2. - Determinar la dosis letal media de las soluciones inyectables de clorhidrato de lidocaina adicionadas de p-hidroxibenzoato de metilo a una concentración de 0.1%.

3. - La determinación de la toxicidad se debería realizar utilizando ratones por considerar que el uso de estos animales

tiene las siguientes ventajas:

- a) simplifica el método.
- b) es menos costoso que cuando se utiliza otro tipo de material biológico.
- c) existe información abundante en diferentes publicaciones.

4. - Solamente se utilizaría la vía intravenosa por considerar que:

- a) la valoración de sus efectos se puede hacer con más precisión.
- b) como agente antiarrítmico la lidocaína se aplica por vía intravenosa.

Material:

- agujas hipodérmicas de 25 X 25.
- autoclave.
- balanza analítica.
- balanza granataria.
- bureta de 25 ml.
- cronómetro.
- horno.
- jeringas de 1 ml tipo de insulina o tuberculina.
- matraz erlenmeyer de 250 ml
- matraces aforados de 100 ml 50 ml y 25 ml
- pipetas volumétricas de 5 ml



- matraces erlenmeyer de 500 ml
- vasos de precipitados de 100 ml

El material de vidrio se esterilizó en horno a 200°C, durante 1 hora. Las jeringas y agujas se esterilizaron en autoclave a 1.0kg/cm<sup>2</sup> durante 20 minutos.

Reactivos:

- cloruro de sodio.
- lidocaina base.
- ácido clorhídrico.
- p-hidroxibenzoato de metilo.
- sulfito de sodio.

Material biológico:

Ratones con las siguientes características:

- de una misma cepa.
- albinos.
- peso de 20 g
- ratones adultos.
- de un mismo sexo, de preferencia machos.

Preparación de soluciones:

En la preparación de la solución de clorhidrato de lidocaina al 2% se utilizó la fórmula y el control de calidad que a continuación se describen:

Fórmula por ml:

Clorhídrico Q. P.

0.006 ml 0.6

Lidocaina base.

2.44g 0.0174 g - 0.0244g

Para hidroxibenzoato de metilo.

0.1 0.0010 g

Sodio cloruro.

0.6 0.0060 g

Sodio sulfito.

0.01 0.0001 g

Agua destilada c. b. p.

1.000 ml

$f = \frac{M}{V}$   
 $1.18 = \frac{M}{V}$   
 $(1.18)(0.006) =$

El método de control comprende las siguientes determinaciones:

- a) aspecto de la solución.
- b) identificación.
- c) determinación del pH.
- d) valoración del clorhidrato de lidocaina.
- e) valoración de p-hidroxibenzoato de metilo.
- f) valoración de cloruros.
- g) prueba de esterilidad.

a) Aspecto de la solución: Es completamente transparente. Cuando se observa sobre fondo oscuro y con luz lateral no debe presentar partículas en suspensión ni cristales adheridos a las paredes del recipiente.

b) Identificación: Colocar en un embudo de separación un volumen de solución inyectable de clorhidrato de lidocaina, equivalente a 300 mg de clorhidrato de lidocaina, adicionar 4 ml de hidró

xido de amonio S.R., y extraer con cuatro porciones de 15 ml de cloroformo cada una. Combinar los extractos clorofórmicos, y evaporar con la ayuda de una corriente de aire caliente hasta que esté completamente seco. Redisolver los cristales en hexano, evaporar con la ayuda de aire caliente, y secar el residuo sobre silica gel a vacío durante 24 horas: la lidocaina así obtenida funde a una temperatura de 66 a 69 °C. A 100 mg de este residuo se le agrega 1 ml de alcohol para disolverlo y después se le adicionan 10 gotas de S.R. de cloruro de cobalto; se agita la solución durante dos minutos: aparece una coloración verde brillante y se forma un precipitado fino.

c) Determinación del pH: El pH de la solución medido en un potenciómetro con electrodos de vidrio y calomel, debe estar comprendido entre 6.0 y 7.0.

d) Valoración del clorhidrato de lidocaina. En un embudo de separación colocar un volumen exactamente medido de solución inyectable de clorhidrato de lidocaina, equivalente a 50 mg de clorhidrato de lidocaina; adicionar 1 ml de S.R. de hidróxido de amonio y extraer con cuatro porciones de 20 ml cada una de cloroformo. Combinar los extractos clorofórmicos, y evaporar con la ayuda de una corriente de aire caliente; adicionar 25.0 ml de ácido sulfúrico 0.01 N justamente antes de que las últimas trazas de cloroformo sean expelidas. Completar la evaporación del cloroformo, y titular el exceso de ácido con hidróxido de sodio 0.01 N, determinando el punto final potenciométricamente.

Cada ml de ácido sulfúrico 0.01 N es equivalente a 2.708 mg de  $C_{14}H_{22}N_2O$  HCl

El contenido de clorhidrato de lidocaina por ml deberá ser de 0.018 g a 0.022 g.

e) Valoración de p-hidroxibenzoato de metilo. En un tubo de ensayo colocar 1 ml exactamente medido de solución inyectable de clorhidrato lidocaina, adicionar 5 gotas de S.R. de ácido nítrico, añadir 2 ml de S.R. de Millon y calentar a baño maría durante 5 minutos. Preparar al mismo tiempo y bajo las mismas condiciones un patrón de p-hidroxibenzoato de metilo. La solución patrón de p-hidroxibenzoato de metilo deberá tener por ml un mg de p-hidroxibenzoato de metilo.

Dejar enfriar y llevar a un volumen de 25 ml en un matraz aforado con agua destilada. Leer en un colorímetro con filtro verde. (420 nm).

El contenido de p-hidroxibenzoato de metilo por ml deberá ser de 0.85 mg a 1.15 mg.

f) Valoración de cloruros. Esta consiste en la titulación argentométrica de los cloruros; utilizando un potenciómetro con electrodos de platino y vidrio para determinar el punto final. Descontando de esta titulación los cloruros correspondientes al clorhidrato de lidocaina.

Colocar en un vaso de precipitados 1 ml de la solución inyectable de clorhidrato de lidocaina exactamente medido, y acidi

ficarlo ligeramente con ácido sulfúrico S.R., se agrega un poco de agua destilada y se titula con nitrato de plata 0.01 N, utilizando el potenciómetro en la escala de milivolts.

El contenido de cloruro de sodio en 1 ml inyectable de clorhidrato de lidocaina estará dado por el cálculo siguiente: --  
 $1.648 (V \times N \times 0.0355 - (0.131 \times A)) = \text{g de cloruro de sodio en 1 ml de solución inyectable de clorhidrato de lidocaina.}$

En donde:

1.648 es el factor de conversión de cloruros a cloruro de sodio.

V es el número de mil de la solución de nitrato de plata utilizados.

N es la normalidad de la solución de nitrato de plata.

0.0355 es el miliequivalente del ión cloruro.

0.131 es el factor de conversión de clorhidrato de lidocaina a ión cloruro.

A es el valor obtenido de la determinación de clorhidrato de lidocaina por ml de solución inyectable de clorhidrato de lidocaina.

g) Prueba de esterilidad: Para esta prueba es necesaria una muestra representativa de todo un lote envasado en el día.

Se pasa el contenido de los envases a través de un filtro estéril con membrana de poro de 0.22 micras. Después se lava

la membrana varias veces con agua peptonada estéril.

La membrana se divide en dos partes; una parte se siembra en un tubo de 50 ml de tioglicolato y la otra en un tubo con 50 ml de sabouraud.

El tubo con tioglicolato se incuba a una temperatura de 37°C durante un mínimo de siete días, y el tubo con sabouraud se incuba a una temperatura de 25°C durante un mínimo de diez días. Ningún tubo presentará desarrollo en el lapso y temperatura indicada.

Plan de Trabajo:

PARTE I

DETERMINAR EL EFECTO DE LA VELOCIDAD DE INYECCION SOBRE LA DL 50 EN RATONES PARA LAS SOLUCIONES DE CLORHIDRATO DE LIDOCAINA

Esta primera parte, se basa en la premisa siguiente:

"El tiempo de aplicación, cuando se utiliza la vía intravenosa, - modifica la toxicidad de las soluciones de lidocaina".

Preparación de soluciones para aplicación.

Una solución preparada con 12.5 ml de solución de clorhidrato de lidocaina al 2% y 87.5 ml de solución salina, con lo cual se obtuvo una concentración de 2.5 mg/ml

Los animales de prueba de 20 g, (previamente pesados - en la balanza granataria y excluidos los que no llenaron el requisito de peso), se dividieron en 5 grupos de 10 ratones cada uno de ellos, esta división se hizo tomando en cuenta el tiempo de aplicación.

CUADRO 1

Grupo	Tiempo de inyección Seg
A	30
B	20
C	15
D	10
E	7.5

Utilizando el esquema de aplicación sugerido por Luduena (19), quien señala que se debe inyectar un volumen de 0.01 ml/g de peso corporal, se inyectó 0.2 ml a cada uno de los ratones, - ya que su peso fué de 20 g

### RESULTADOS

En el grupo A todos los ratones vivieron.

En el grupo B 1 ratón murió y 9 quedaron vivos.

En el grupo C 3 ratones murieron y 7 quedaron vivos.

En el grupo D 5 ratones murieron y 5 quedaron vivos.

En el grupo E 8 ratones murieron y 1 vivo.

CUADRO 2

Grupo	Tiempo Seg.	% Mortalidad
A	30	00
B	20	10
C	15	30
D	10	50
E	7.5	80

Como se observa, mientras más corto es el tiempo de aplicación, mayor es el porcentaje de mortalidad.

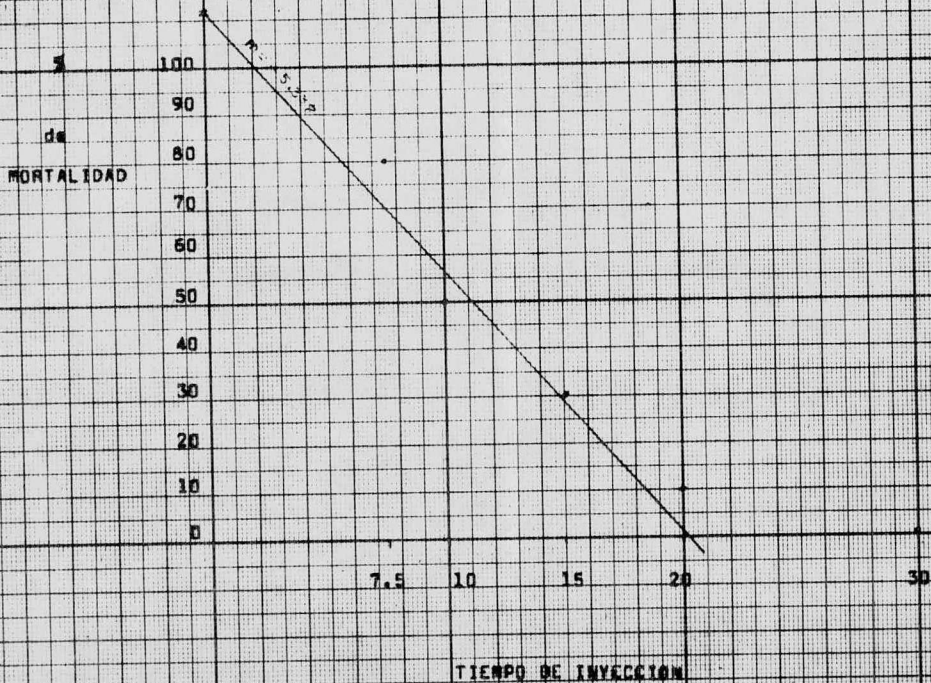
En la gráfica No. 1 se aprecia que utilizando un tiempo más largo de 21 segundos la influencia del tiempo desaparece -



cuando se inyecta una concentración de 0.5 mg/ dosis para animales de 20 g.

G R A F I C A N ° I

MORTALIDAD A DOSIS IGUAL/TIEMPO DE INYECCION



## PARTE II

### DETERMINAR LA DL 50 EN RATONES PARA LAS SOLUCIONES DE CLORHIDRATO DE LIDOCAINA

En esta parte del trabajo se tomaron en cuenta las siguientes bases:

"La utilización de dosis logarítmicas igualmente espaciadas permite una mayor precisión en el método".

"La dosis inicial de clorhidrato de lidocaina fué de 20 mg/kg de peso que corresponde a la DL 50 reportada por Lueduena". Continuándose con dosis logarítmicas igualmente espaciadas.

"Para determinar la DL 50, es conveniente utilizar un volumen equivalente a la centésima parte del peso corporal". Por tanto a ratones de 20 gr se les aplicará 0.2 ml de la solución.

Se utilizó un tiempo de aplicación uniforme de 12 segundos.

Preparación de soluciones de clorhidrato de lidocaina.

Se prepararon 6 diferentes concentraciones, con una cantidad variable de lidocaina base, a la que se adicionaron 25 ml de solución salina estéril y unas gotas de ácido clorhídrico concentrado hasta disolución. Ya formado el clorhidrato se ajustó el pH a 6.0, agregándose nuevamente solución salina hasta obtener un volumen de 100 ml.

La cantidad de lidocaina base utilizada y la concentración obtenida en cada solución, aparecen en el cuadro No. 3

CUADRO 3

Lidocaina base mg	Concentración mg/ml
200.0	2.000
220.0	2.200
231.5	2.315
243.6	2.436
256.4	2.564
270.0	2.700

Cada solución se aplicó a un grupo de ratones, que se denominaron 1, 2, 3, 4, 5 y 6 (Cuadro No. 4).

CUADRO 4

Grupo	Concentración de la solución mg/ml	Dosis por animal mg
1	2.000	0.4000
2	2.200	0.4400
3	2.315	0.4630
4	2.436	0.4872
5	2.564	0.5128
6	2.700	0.5400

## RESULTADOS

El porcentaje de mortalidad obtenido con cada una de las dosis utilizadas, aparece en el cuadro No. 5.

CUADRO 5

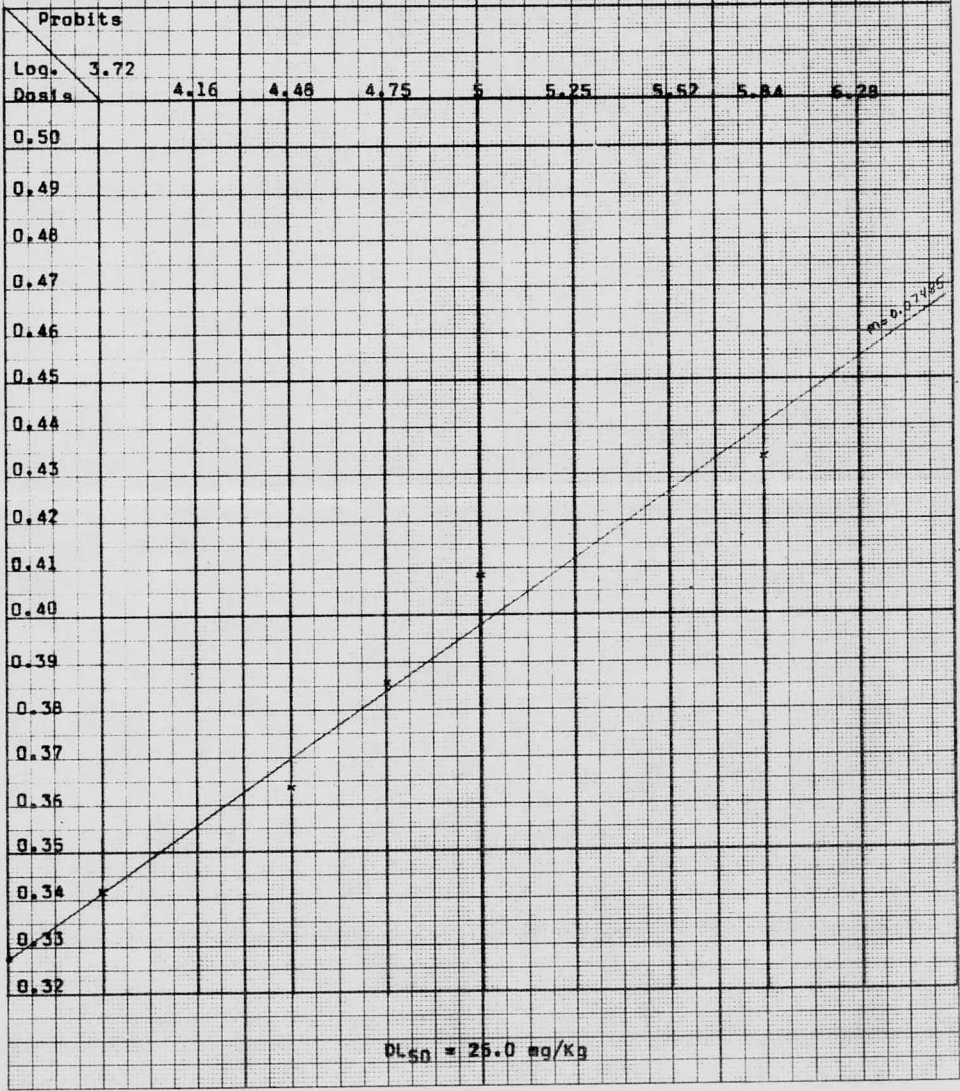
Grupo	Dosis Utilizada mg/kg	% Mortalidad
1	20.00	0
2	22.00	10
3	23.15	30
4	24.36	40
5	25.64	50
6	27.00	80

Se utilizó para graficar los resultados, papel logarítmico/probabilidad, siguiendo el método utilizado por Miller y Tainter - (21):

- 1.- Se convirtió el % de mortalidad a probits.
- 2.- Se graficó el logaritmo de las dosis contra los probits. Gráfica No. 2.

En la gráfica se muestra que la DL 50 es de 25 mg/kg de peso.

GRAFICA N° 2



### PARTE III

#### DETERMINAR LA DL 50 EN RATONES DE LAS SOLUCIONES INYECTABLES DE CLORHIDRATO DE LIDOCAINA ADICIONADAS DE p-HIDROXIBENZOATO DE METILO

En esta parte de la investigación los volúmenes utilizados, el tiempo de aplicación y la secuencia de las dosis se manejaron con los mismos lineamientos de la parte II.

#### Preparación de las soluciones.

Se prepararon 6 soluciones con clorhidrato de lidocaina al 2% adicionada de p-hidroxibenzoato de metilo y solución salina estéril.

Al volumen de clorhidrato de lidocaina utilizado en cada solución se agregó solución salina para completar 100 ml.

Los volúmenes de clorhidrato de lidocaina utilizados, así como la concentración obtenida en cada solución, aparecen en el cuadro No. 6.

CUADRO 6

Solución No.	Solución de clorhidrato de lidocaina al 2%	Concentración de clorhidrato de lidocaina mg/ml
1	11.00	2.20
2	12.10	2.42
3	12.65	2.53
4	13.30	2.66
5	13.95	2.79
6	14.60	2.92

Cada solución se aplicó a un grupo de 10 ratones, denominados 1, 2, 3, 4, 5 y 6. Cuadro No. 7.

CUADRO 7

Grupo 1	Concentración de la solución mg/ml	Dosis por animal mg
1	2.20	0.440
2	2.42	0.484
3	2.53	0.506
4	2.66	0.532
5	2.79	0.558
6	2.92	0.584



## RESULTADOS

El porcentaje de mortalidad obtenido con cada una de las dosis utilizadas, aparece en el cuadro No. 8.

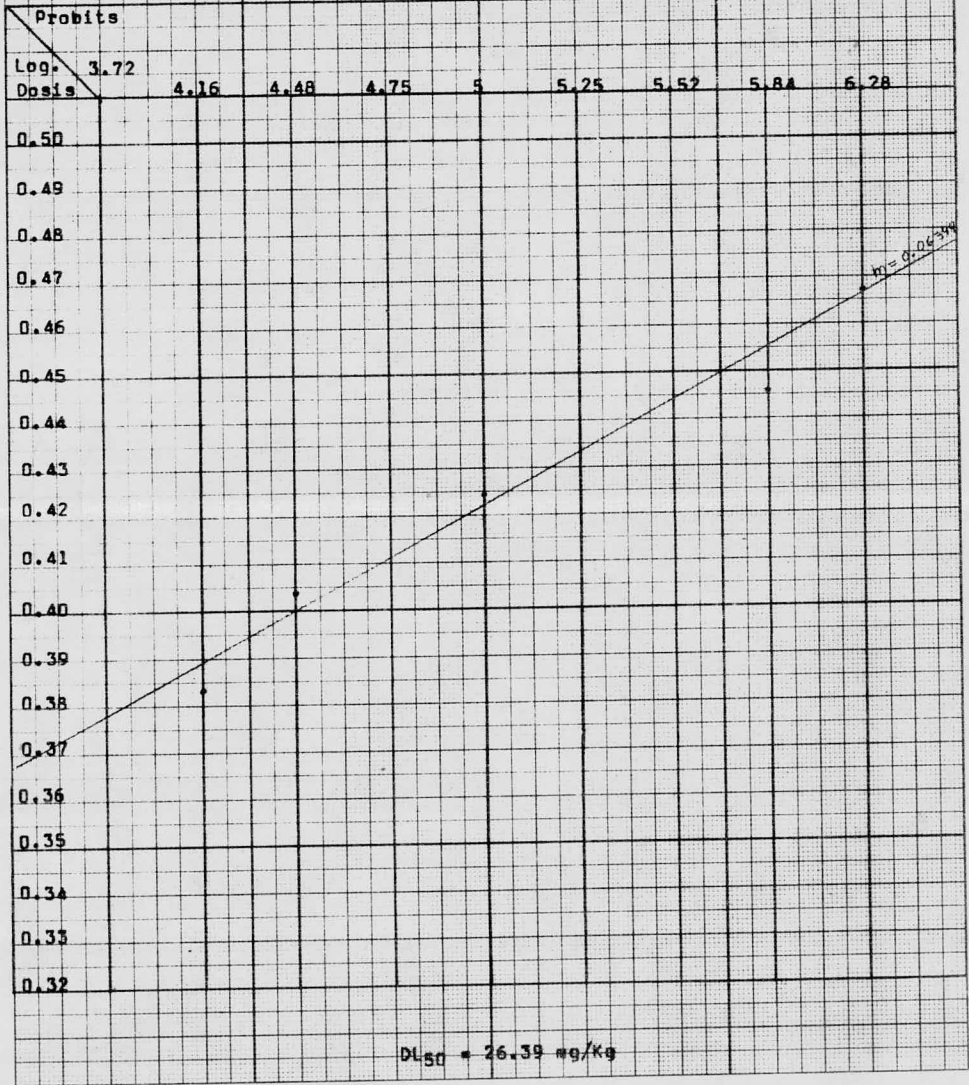
CUADRO 8

Grupo	Dosis Utilizada mg/kg	% Mortalidad
1	22.000	0
2	24.200	20
3	25.350	30
4	26.625	50
5	27.920	80
6	29.290	90

Para graficar los resultados se utilizó el método de Miller y Tainter. Gráfica No. 3

En la gráfica No. 3 se observa que el valor de la DL 50 encontrado fué de 26.39 mg/kg.

GRAFICA N° 3



## DISCUSION

Un grupo numeroso de investigaciones han atribuido el efecto tóxico observado en la utilización de la Lidocaina a diversos factores no incluyendo la toxicidad de la Lidocaina misma ni la de los conservadores que se usan en la elaboración de las soluciones, entre ellos se encuentran:

Amouroux (2), Klein (17) y Selden (22), que han reportado efectos tóxicos cardiacos y en el Sistema Nervioso Central de los pacientes cuando se utiliza el Clorhidrato de Lidocaina por vía intravenosa para prevenir trastornos del ritmo cardiaco, estos autores atribuyen tal fenómeno a la incapacidad del paciente para metabolizar la Lidocaina, considerando Selden que se trata de pacientes con insuficiencia hepática.

Grimes (13) reporta 3 muertes de pacientes a quienes se les aplicó Lidocaina en la anestesia paracervical señalando que este efecto tóxico se debió a la administración de una sobredosis.

Dietz (10), Heinonen (14), han encontrado que la toxicidad de la Lidocaina se potencializa por promazina, morfina, meperidina, reserpina, diazepam, pentazasina, fosfato de iproniazida, clorhidrato de feniprazina, clorhidrato de pargilina, isoniazida, succinato de sodico de cloramfenicol.

Otro autor Vuorinen (25) ha discutido inhibición de las enzimas metabolizantes de los microsomas hepáticos de ratones y ratas cuando el etanol es dado en forma aguda, señalando que a través de esta acción el etanol potencializa el efecto tóxico de la lidocaina.

En otra dirección, Foldes, Molloy, Mc Nall y Koukal - (11) señalan que la toxicidad en el hombre de los anestésicos locales depende de su concentración en plasma.

En este trabajo no se confirmó la tesis de Wirth y -- Crampton, quienes indican que la toxicidad de las soluciones de Lidocaina depende del efecto potencializador del p-hidroxibenzoato de metilo, en cambio se observó que la velocidad de inyección - tiene un efecto acentuado sobre la mortalidad de los ratones cuando se aplica la solución de lidocaina por vía intravenosa.

## CONCLUSIONES

### PARTE I:

- a) La velocidad de inyección tiene un efecto notable sobre la mortalidad de los ratones. Si el tiempo de inyección es por abajo de 21 seg inyectando una concentración de 0.5 mg por dosis para animales de 20 g
- b) El tiempo de inyección no influye en el resultado de la prueba, si el tiempo de inyección es superior a 21 seg inyectando una concentración de 0.5 mg por dosis para animales de 20 g

### PARTE II:

La DL 50 para el clorhidrato de Lidocaina que se determinó - en ratones a través de este trabajo es de: 25 mg/kg cifra muy cercana a la reportada por Luduena: 20 mg/kg por Berry: 27 mg y por Vourinen: 22.

### PARTE III:

- a) No se encontró ningún efecto potencializador de la toxicidad de la Lidocaina al utilizar el p-hidroxibenzoato de metilo como conservador.
- b) En este trabajo se está de acuerdo con la determinación de la dosis letal media hecha por Matthens para el p-hidroxibenzoato de metilo, que es de  $170 \pm 8.4$  mg/kg para ratones por vía --

intravenosa, en virtud de que no se encontró efecto tóxico del conservador, a la concentración utilizada.

La DL 50 para las soluciones inyectables al 2% de clorhidrato de Lidocaina adicionadas de 0.1% de p-hidroxibenzoato de metilo que se determinó en ratones a través de este trabajo fué de 26.39 mg/kg

Es recomendable establecer como prueba de rutina la determinación de toxicidad anormal en el control de calidad de las soluciones de clorhidrato de lidocaina adicionadas de p-hidroxibenzoato de metilo.

"A 10 ratones de 20 g de peso inyectar por vía cauda 0.2 ml de una solución que contenga 2.5 mg/ml de clorhidrato de lidocaina en un tiempo no menor de 30 seg".

## RESUMEN

Se señala la necesidad de establecer las normas para determinar la toxicidad anormal de las soluciones de clorhidrato de lidocaina que contengan p-hidroxibenzoato de metilo.

Se hace una revisión monográfica del clorhidrato de Lidocaina y del p-hidroxibenzoato de metilo, utilizando ratones como material biológico, se describen los pasos para determinar el efecto de la velocidad de inyección sobre la DL 50 para las soluciones de clorhidrato de Lidocaina. En una segunda parte se determina la DL 50 del clorhidrato de Lidocaina. En la tercera parte se determina la DL 50 en ratones de las soluciones inyectables de clorhidrato de Lidocaina adicionadas de p-hidroxibenzoato de metilo.

Se concluye que: no se observó efecto potencializador del p-hidroxibenzoato de metilo en la toxicidad de la Lidocaina.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Abrams William B., M. D., Bagdon Robert E., Ph. D., and Zbinden Gerhard, M. D.: "Techniques of Animal and Clinical Toxicology".  
Animal and Clinical Pharmacologic Techniques in Drug Evaluation.  
Nodine John H. and Siegler Peter E.
- 2.- Amouroux B. C. du Estanove Gres S.: "Accidents a la Lignocaïne.  
Annals of Anesthesiology Franc.: XVI (I): pp 13-19 Jan-Feb. 1975.
- 3.- Bartlett, M. S., Suppl. J. Roy. Stat. Soc., 4:137, 1937.  
Citado por Miller L. C. and Tainter M. L. (20).
- 4.- Berry Charles A., Sanner John H., and Keasling H. H.: "A Comparison of the Anticonvulsant Activity of Mepivacaine and Lidocaine".  
The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics. -  
133:357, 1961.
- 5.- Bliss, C.I.: Quart. J. Pharm. and Pharmacol., II:192, 1938.  
Citado por Miller L. C. and Tainter M. L. (20).
- 6.- Camougis George and Takman Bertil H.: "Toxicity Methods.  
Methods in Pharmacology": Vol. I p. 22.
- 7.- Crampton Richard S. M.D. and Oriscello R. G.: "Petit and Grand



- Mal Convulsiones During Lidocaine Hydrochloride Treatment of Ventricular Tachycardia". Journal The American Medical Association. 204:201, 1968.
8. - Crampton Richard S.M.D.: "EEG Evaluation of Lidocaine Convulsions". Journal The American Medical Association. 205:803, 1968.
9. - Chen T. O. and Wadhwa.: "Sinus Standstill Following Intravenous Lidocaine Administration". Journal of The American Medical Association. 223: 790, 1973.
10. - Dietz Albert J. Jr., M.D., Ph. D., and Dobbs Edward C., D.D.S.: "Potentiation of Local Anesthetic Toxicity I: Effects of Various Preanesthetic and Therapeutic Agents on the CNS Toxicity of Lidocaine and Prilocaine". J. Baltimore Coll. Dent. Surg. 29 (I): pp. 29-34, 1974.
11. - Foldes Francis F.M.D., Molloy Robert M.B., Mc Nall Pearl G.M.D. and Koukal Ludwig R.M.D.: Comparison of Toxicity of Intravenously Given Local Anesthetic Agents in Man. Journal of the American Medical Association. 172:89/1493, 1960.
12. - Goldstein Avram. Biostatistics: An Introductory Text. The Mac Millan Company, New York. pp. 147-156, 263, sixth printing, 1968.
13. - Grimes David A.M.D., and Cates Willard Jr. M.D., M.P.H.: "Deaths from Paracervical Anesthesia Used for First-Trimester Abortion". 1972-2975. The New England Journal of Medicina. 295:1397, 1976.

14. - Heinonen Jussi: "Influence of Some Drugs on Toxicity and Rate of Metabolism of Lidocaine and Mepivacaine". Experimental Study on Mice and Rats Ann. Med. Exptl. Biol. Fenniae (Helsinki), Suppl. 44, 43 pp. 1966 (Eng.).
15. - Hollunger G.: "On The Metabolism of Lidocaine: II. The Biotransformation of Lidocaine. Acta Pharmacol 17:365 (Jan) 1960. Citado por Selden Richard (21).
16. - Inniss Charles, M. D., Pearson Robert E., R. Ph., and Salter Fred R. Ph. "Lidocaine vs Parabens as Convulsants". Journal The American Medical Association. 206:2743, 1968.
17. - Klein Herman O., Jutrin Itzhak, and Kaplinsky Elieser: "Cerebral and Cardiac Toxicity of a Small Dose of Lidocaine". British Heart Journal. 37:775, 1975.
18. - Litchfield, J. T. Jr., and Fertig, J. W.: Bull. Johns Hopkins Hosp., 69:276, 1941. Citado por Miller L. C. and Tainter M. L. (20).
19. - Luduena F. P. and Hoppe J. O. : "2-Alkoxibenzoate and Thiobenzoate Derivatives as Local Anesthetics. The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics". 117:89, 1956.
20. - Matthews C.: "Hydroxibenzoic Acid Esters as Preservatives II" Journal The American Medical Association. 45:260, 1956. Citado

- por Inniss Charles, Pearson Robert and Salter Fred. (15).
21. - Miller Lloyd C. and Tainter M. L.: "Estimation of The ED 50 and Its Error by Means of Logarithmic-Probit Graph Paper". Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 57: 261, 1944.
  22. - Selden, Richard. M. D. and Sasahara Arthur A. M. D. "Central Nervous System Toxicity Induced by Lidocaine". Report of A. Case in a Patient. with liver disease. Journal the American Medical Association. Vol. 202: 908, 1967.
  23. - The British Pharmacopeia. pp 265-266, 301-302. Edition 1973.
  24. - The United States Pharmacopeia. pp. 282-284.
  25. - Vuorinen Ilona, Heinonen J. and Rosenberg P.: "The Effects of Etanol on The Duration of Toxic Action of Lidocaine: An Experimental Study on Rats an Mice". Acta Pharmacol. et Toxicol. 38:31, 1976.

TESIS POR  
COMPUTADORA  
UNICO SISTEMA  
EN MEXICO  
MEDICINA 25 LOCAL 3  
550-72-57  
CIUDAD UNIVERSITARIA  
MEXICO