

## RELACION ENTRE LOS CAMBIOS DE PH DE LOS ANESTÉSICOS LOCALES Y SU EFECTIVIDAD CLINICA

*Jorge William Vargas*<sup>1</sup>, *Mabel Cristina Vásquez*<sup>2</sup>, *Ana María Sánchez*<sup>2</sup>, *Ana María Morillo*<sup>2</sup>

### RESUMEN

El uso de los anestésicos locales es una práctica rutinaria en odontología, para mejorar su actividad clínica se han planteado diferentes alternativas entre las que se encuentra la modificación del pH de la solución anestésica al adicionar sales alcalinizantes como el bicarbonato de sodio. La literatura reporta como el uso de estas sales puede mejorar la actividad clínica del anestésico local; esta revisión tiene como objetivo evaluar las ventajas terapéuticas, la compatibilidad, estabilidad y amortiguación de los anestésicos locales estabilizados con bicarbonato de sodio. Se realizó una búsqueda sistemática de artículos científicos presentando como resultado que la adición de bicarbonato de sodio para estabilizar el pH de los anestésicos locales tiene como beneficios; el aumento de la calidad y tiempo del inicio de la anestesia, la disminución del dolor de la punción, mayor duración del bloqueo anestésico y el tiempo de la analgesia posoperatoria es mejor. Aunque no hay estudios concluyentes sobre la estabilidad de la solución anestésica alcalinizada, se ha encontrado que es preferible estabilizarla justo antes de su administración. El cambio de la temperatura del anestésico es otro factor que puede ser evaluado y los estudios concluyen que se puede ver alterada la solución, dando como resultado la disminución o aumento del dolor durante la aplicación de la anestesia. **Palabras clave:** anestésicos locales, lidocaína, bicarbonato de sodio.

1. *Odontólogo y Farmacólogo. Profesor Facultad de Odontología Universidad de Antioquia.*

2. *Estudiantes Decimo semestre Facultad de Odontología Universidad CES*

## RELATIONSHIP BETWEEN PH MODIFICATION OF LOCAL ANESTHETICS AND THEIR CLINICAL EFFECTIVENESS

### ABSTRACT

The use of local anesthetics is routine in dental practice; different alternatives have been used to improve their clinical activity, among which we can find pH modification of the anesthetic solution using alkalizing salts as sodium bicarbonate. Literature reports how the use of these salts can improve clinical activity of the local anesthetic. This review has the objective of evaluate therapeutic advantages, compatibility, stability and buffering of local anesthetics stabilized with sodium bicarbonate. A systematic review was made through scientific articles giving as a result that the addition of sodium bicarbonate to stabilize the pH of local anesthetics has the benefit of increasing quality and onset time of anesthesia, lessening pain with the puncture, prolongation of the anesthetic blockade time and better time of postoperative analgesia. Although there are no conclusive studies about the stability of alkalized anesthetic solution, it has been found that is preferable to stabilize the solution just before its administration. More studies are needed about the stability of the alkalized solution. Modification of anesthetic temperature is another factor to be evaluated and studies conclude that the solution can be altered, increasing or decreasing pain during the application of anesthesia. **Key words:** local anesthetics, lidocaine, sodium bicarbonate

## INTRODUCCION

El uso de los anestésicos locales en el área de la odontología se ha convertido en una práctica rutinaria; de hecho se considera que estas sustancias pertenecen al grupo de fármacos más utilizados por los odontólogos clínicos durante el diagnóstico, la prevención y el manejo tanto del dolor agudo como del crónico.<sup>1-3</sup>

Su estudio y aplicación se remonta a los inicios del siglo XX con el descubrimiento de la cocaína y la posterior síntesis de los derivados del éster y las amidas, desde entonces y hasta ahora han sido varias las moléculas analizadas y puestas a disposición de la comunidad clínica, entre las que se incluyen de manera importante la lidocaína, la mepivacaina, la prilocaina y la bupivacaina, entre otras.<sup>1</sup>

Así mismo se ha estudiado la farmacocinética y la farmacodinamia, tendientes a desarrollar estrategias que buscan mejorar su comportamiento, disminuir su toxicidad e identificar los factores que pueden modificar su actividad; en este sentido, la literatura describe varios aspectos que determinan la duración de acción del anestésico, la rapidez en la aparición del efecto y la eficacia final de la anestesia local. Entre estos factores se incluyen: dosis, volumen y la concentración de las soluciones anestésicas, los aditivos que complementan la actividad anestésica (vasoconstrictores y preservantes) y las condiciones del medio relacionadas con el grado de irrigación y del sitio en el cual se aplica el anestésico. Este último aspecto es de gran importancia debido a que son sustancias formadas por bases débiles que pierden actividad en un medio con pH ácido, algunas de ellas inclusive pueden llegar a irritar el tejido generando dolor e inflamación en el sitio de aplicación.<sup>1-3</sup>

Las investigaciones han orientado sus esfuerzos a evaluar el comportamiento de los anestésicos en presencia de otras sustancias que mejoren su eficacia y actividad clínica y disminuyan sus efectos adversos: La adición de aminas simpaticomiméticas vasoconstrictoras, tipo adrenalina, felipresina y

levonordefrina y adición de sales alcalinizantes.<sup>3</sup> El primer aspecto ha sido ampliamente reportado por la literatura y ha sido objeto de mucha discusión; el segundo aspecto ha sido menos estudiado y menos orientado hacia la práctica clínica odontológica.

La literatura reporta como el uso de sales alcalinizantes pueden eventualmente mejorar la actividad clínica del anestésico aumentando su forma no iónica y mejorando su paso a través de la membrana celular neuronal para llegar al sitio receptor, sin embargo estos estudios son poco concluyentes al momento de evaluar los resultados finales en relación a la disminución del dolor al aplicar la solución anestésica, la rapidez con la cual se podría lograr el efecto, o mucho más importante aún, la compatibilidad del anestésico y el vasoconstrictor para su estabilidad fisicoquímica en presencia de estas sales alcalinizantes.<sup>1</sup>

Esta revisión tiene como objetivo evaluar la literatura científica relacionada a la actividad clínica del anestésico local en presencia de sales alcalinizantes y valorar su eficacia, rapidez de acción y estabilidad de los componentes anestésicos y complementarios.

La literatura analizada proviene de artículos originales recopilados a partir de las siguientes bases de datos: Medline, Pubmed, Proquest, Hinari y Google Scholar; publicados en el periodo de tiempo comprendido entre 1986 hasta el 2008.

## **GENERALIDADES**

Un anestésico local es un fármaco que bloquea de manera reversible la conducción de impulsos eléctricos en la membrana celular de la fibra nerviosa y el músculo de forma transitoria; como resultado se produce una pérdida de la sensibilidad en una zona del cuerpo, sin pérdida del conocimiento y del control central de las funciones vitales.<sup>1</sup> Sus componentes son bases débiles lo que les da la característica de ser solubles en el agua, de presentar una baja difusión tisular y de ser inestable en solución, son electrolitos tipo bases débiles que se comportan como compuestos no ionizados en pH alcalinos y se ionizan en pH

ácidos lo cual determina su capacidad para atravesar la membrana celular mediante transporte pasivo, se solubilizan y por lo tanto tienen baja difusión tisular en el medio acuoso. Esto implica que se debe combinar con un ácido fuerte (por ejemplo HCl) para obtener una sal estable que la solubilice en el medio acuoso, permitiendo así su paso a través de la membrana celular con un pH que varía entre 3.5 y 7.<sup>2</sup>

### **Propiedades químicas y relaciones entre estructura y actividad**

Los anestésicos locales típicos son moléculas anfipáticas, es decir contienen fracciones hidrofílicas e hidrofóbicas que están separadas por un enlace tipo éster o amida intermedia. La porción hidrofílica suele ser una amina terciaria derivada del amonio que contiene formas neutras (bases) y formas cargadas (cationes). Su función es acoplarse a los canales de sodio e interrumpir la actividad neural de manera reversible.<sup>1,3</sup> La naturaleza del enlace determina el grupo al cual pertenece el anestésico local. Existen dos grandes grupos de anestésicos locales. El grupo amina-éster (NCOO), son hidrolizados en el plasma lo que los hace más tóxicos y en la actualidad son poco usados<sup>4-6</sup>. El otro grupo de anestésicos es el más utilizado y está formado por el amino-amida (NHCO); éstos son hidrolizados en el hígado por lo que son más confiables (por ejemplo la lidocaína).<sup>7,8</sup>

La porción hidrofóbica es la responsable de la potencia y reside en el anillo bencénico. En ésteres, el precursor es el ácido benzoico y en amidas el precursor es la anilina. Su función es facilitar el paso a través de la membrana celular. El incremento de la potencia se debe a que la vinculación del fármaco en los sitios hidrofóbicos (membranas celulares) intensifica la distribución del mismo hacia sus sitios de acción, y disminuye la tasa de metabolismo mediada por la esterasa plasmática y las enzimas hepáticas. Además, el sitio receptor para estos fármacos sobre los canales sodio se considera hidrofóbico, de modo que se incrementa la afinidad del receptor por los anestésicos más liposolubles, sin embargo esta característica aumenta también la toxicidad.<sup>1</sup> Por otra parte se ha

demostrado que la penetración del anestésico al interior de las células nerviosas en forma de base no ionizada es un factor fundamental en la latencia, la intensidad y la duración del efecto anestésico, por lo que es de gran importancia entender este mecanismo para hacerlo más útil en la práctica diaria.<sup>2</sup>

La actividad de un anestésico depende del equilibrio entre la forma ionizada y la no ionizada; la concentración de estas dos formas depende del pH del medio donde se encuentra el compuesto y del Pka del fármaco (constante de ionización). El Pka se define como aquel pH de la solución en donde existen 50% de formas ionizadas y no ionizadas.<sup>2,9</sup>

El desplazamiento del pH hacia el lado alcalino aumenta la concentración de la base libre (no ionizado), mientras que el desplazamiento del pH hacia el lado ácido aumenta la concentración de la forma catiónica (ionizada). Por otra parte se ha demostrado que la penetración del anestésico al interior de las células nerviosas en forma de base no ionizada es un factor fundamental en la latencia, la intensidad y la duración del efecto anestésico;<sup>2,3</sup> lo que nos marca la gran importancia de entender dicho mecanismo para hacerlo útil en la práctica diaria; la forma no ionizada pasa más fácil las membranas neurales, el porcentaje de formas no ionizadas puede ser predecible por el incremento en el pH, lo cual se concluye que si se incrementa el pH se da una mejor penetración en el nervio y más rápido el inicio del bloqueo.<sup>2, 10,11</sup>

Los anestésicos locales formados por aminas no protonadas tienden a ser ligeramente solubles. Por lo tanto, se encuentran en forma de sales hidrosolubles, por lo general clorhidratos, dado que los anestésicos locales son bases débiles sus clorhidratos son levemente ácidos. Esta propiedad incrementa la estabilidad de los anestésicos locales de tipo éster y de las catecolaminas, que se agregan como vasoconstrictores.<sup>1</sup> Para controlar la irritación por este compuesto, se ha recomendado combinar con sales alcalinizantes para disminuir la irritación y el dolor.

## **EVALUACION DE LOS ASPECTOS CLINICOS EN RELACIÓN CON LA ACTIVIDAD DEL ANESTESICO LOCAL**

Los estudios clínicos en relación al uso de los anestésicos locales han evaluado cuatro aspectos fundamentales que determinan no solo su eficacia sino también los efectos secundarios en relación a su aplicación. Estos aspectos tienen que ver con: dolor frente a la aplicación del anestésico, eficacia del anestésico alcalinizado según su pH y estabilidad de los componentes anestésicos.

### **Dolor frente a la aplicación del anestésico**

El dolor causado por la infiltración de las soluciones anestésicas se atribuye en gran medida a su acidez, las soluciones con un pH inferior causan aumento del dolor por dos mecanismos diferentes, la acidez de la solución provoca una sensación de quemazón, a menor pH del anestésico se prolonga el tiempo del inicio de la anestesia, y la solución alcalinizada actúa con mayor rapidez y la infiltración es menos dolorosa.<sup>12,13</sup>

Los ensayos clínicos han demostrado que la alcalinización de la lidocaína por medio del bicarbonato de sodio disminuye significativamente la sensación dolorosa durante la punción.<sup>9,10,15-23</sup> Aunque no hay diferencia estadísticamente significativa es evidente que la amortiguación de la solución de lidocaína disminuyen el dolor de la infiltración debido a que las sustancias acidificantes irritan más fácil el tejido.<sup>14, 24 ,25</sup>

### **Eficacia del anestésico alcalinizado según su pH**

La concentración de la base fuera del nervio es el actor primordial para lograr la anestesia; la graduación en el tiempo de la anestesia puede alterarse estableciendo algunas variaciones en la concentración y el pH de la solución

anestésica. El pH debe estar entre 3.5 y 7 para evitar daño en los tejidos; este a su vez debe ser más bajo que el pH tisular, el cual está entre 7.35 y 7.45, con el fin de lograr una adecuada difusión.<sup>2, 26</sup> Trejo y cols, midieron el pH de varias casas comerciales de anestésicos locales y concluyeron que el pH varía según el fabricante; además el anestésico con el pH más bajo comienza su acción más rápidamente.<sup>27</sup>

Existen diferentes sustancias alcalinizadoras pero la más estudiada es el bicarbonato de sodio.<sup>9</sup> Al adicionarlo a un anestésico local se consiguen diferentes efectos: Incrementa el cubrimiento o expansión del anestésico local, la duración del bloqueo anestésico, disminuye el dolor de la inyección y el tiempo de inicio de la anestesia.<sup>9, 14, 28</sup>

La alcalinización del anestésico local podría incrementar las formas no ionizadas permitiendo una mayor permeabilidad del medicamento; en el estudio de Minasian y cols encontraron que hay mayor rapidez en el inicio cuando se inyectan anestésicos locales, y concluyen que hay una reducción rápida en el dolor con menor irritación;<sup>29,30</sup> Lo anterior se debe primero a la adaptación del anestésico a un pH fisiológico de 7.0 a 7.4 reduce la irritación del tejido; segundo, al incremento relativo en la concentración de las formas no ionizadas permite una rápida difusión por el tejido y puede bloquear de forma inmediata los nervios sensoriales. En tercer lugar se puede pensar que los receptores nociceptivos son menos sensibles a las formas no ionizadas. Por el contrario, una capacidad mayor de difusión de la forma no ionizada puede resultar en una mejor inhibición de la transmisión del dolor, lo que impide a partir de impulsos nociceptivos ser plenamente apreciada.<sup>29</sup>

Se ha demostrado que la adición de bicarbonato de sodio al clorhidrato de lidocaína sin epinefrina mejora la calidad del bloqueo mientras que la adición de bicarbonato de sodio (lidocaína con o sin epinefrina) no lo mejora.<sup>31</sup> Sin embargo, otros estudios han reportado resultados contradictorios y muestran que la

lidocaína con o sin epinefrina adicionándole bicarbonato de sodio no altera el resultado.<sup>9</sup>

Por otra parte estudios demuestran que la alcalinización del agente anestésico aumenta su efectividad, con un periodo de inicio de acción mas corto, disminuye la sensación de dolor de la punción, lo cual es una ventaja para el anestésico y se lograron niveles más altos de bloqueo anestésico a los grupos que se aplicó el anestésico con el pH modificado.<sup>9,10,14,18,30,32-35</sup> El incremento del pH en una solución anestésica local, hacia un rango fisiológico mejora la calidad del bloqueo neural.<sup>10,36</sup>

En un estudio comparativo donde se tomo como muestra 18 pacientes, observaron que hay una menor brevedad de inicio de la acción en el grupo de estudio al que se le aplicó bupivacaina al 0.5% con epinefrina y bicarbonato de sodio 0.1 mEq/10 ml, al igual que analgesia postoperatoria. La alcalinización de la bupivacaina aumenta el tiempo de duración, acorta el tiempo de inicio de la anestesia, hay efectos colaterales mínimos y se brinda adecuada analgesia postoperatoria.<sup>37,38</sup> Delgado y cols en un estudio comparativo con 40 pacientes divididos en dos grupos a quienes se les aplicó lidocaína al 2% con epinefrina y lidocaína al 2% con bicarbonato al 8% mas epinefrina resulto que el tiempo de inicio de acción de la lidocaína alcalinizada con bicarbonato fue mayor, lo que demuestra que la alcalinización del agente anestésico aumento su efectividad, pero la duración de la anestesia es similar en ambas soluciones anestésicas y las complicaciones postoperatorias son mas frecuentes cuando se utiliza lidocaína al 2% alcalinizada.<sup>33</sup> En contraste con estos resultados, Ocampo y cols, encontraron que las modificaciones del pH de la solución que contenía el grupo al que se administro lidocaína 2% con epinefrina 3 mg/kg mas bicarbonato de sodio para ajustar el pH de la solución a 7.39 dio lugar a la reducción de la latencia de dicho efecto, la modificación del pH inducida por el bicarbonato en la solución de lidocaína y epinefrina no cambio la duración del efecto anestésico.<sup>39,40</sup>

En un estudio aleatorizado doble ciego de 60 pacientes divididos en cuatro grupos a quienes se les suministro bicarbonato de sodio y/o clonidina a la mepivacaína, encontraron que al añadir la clonidina se prolongo la duración de la anestesia y la analgesia, pero al añadir bicarbonato de sodio se disminuyo el tiempo de latencia de la anestesia; al asociar ambos componentes si bien persiste la precocidad del inicio del bloqueo no se observa incremento en la duración de la anestesia y la analgesia.<sup>41,42</sup>

### **Estabilidad de los componentes anestésicos**

Los anestésicos locales comerciales se preparan como soluciones ácidas de sales que promueven la solubilidad y la estabilidad, no son fabricados con sustancias alcalinizantes debido a que se inestabilizan fácilmente y pierden su actividad; de esta manera se amplía su fecha de vencimiento <sup>14</sup>. La epinefrina adicionada a los anestésicos locales es ácida <sup>10</sup> y el bicarbonato de sodio puede usarse para incrementar el pH, lo cual se hace por un incremento en la relación entre el anestésico local ionizado y no ionizado que altera las propiedades farmacológicas del anestésico local y promueve su solubilidad y estabilidad.<sup>9, 43</sup>

En un estudio donde se midieron los valores de pH antes de la administración de 16 ml de lidocaína alcalinizada con bicarbonato de sodio una preparada inmediatamente antes de la inyección y otra una hora antes de la inyección encontró que no influyen en el inicio y la calidad de la anestesia,<sup>44</sup> Robinson y cols no recomiendan almacenar las soluciones alcalinizadas por un periodo prolongado antes de su uso clínico, el estudio mostró que la epinefrina es químicamente inestable en soluciones alcalinizadas con bicarbonato de sodio.<sup>45</sup> Por lo anterior, el uso de bicarbonato antes de la aplicación genera un mayor potencial de error en la mezcla. Peterfreund y cols. recomiendan mezclar 20 ml de lidocaína al 1%, 1.5% o 2% con 1.92mEq de bicarbonato de sodio una hora antes y a la temperatura ambiente.<sup>46</sup> Por otro lado Larson y cols encontraron que las concentraciones de epinefrina y lidocaína amortiguadas en el mercado contienen 3ml de bicarbonato de sodio (1mEq) a 30 ml de lidocaína al 2% con epinefrina 1:100000.<sup>47</sup> Cuando se

almacenan a temperaturas de refrigeración (0 a 4 °C) mantienen su concentración superior al 90% durante las 2 primeras semanas.<sup>14</sup> Sin embargo, contradice las recientes conclusiones de una disminución del dolor al calentar la solución a la temperatura corporal.

Los resultados muestran que no solo se debe tener en cuenta la alcalinización si no también el tamaño o proporción aire líquido, lo cual puede afectar el volumen relativo del anestésico local. Un estudio sugiere que la anestesia alcalinizada debe ponerse en un recipiente que minimice la interfase aire-líquido y así facilitar la manipulación en su administración;<sup>48</sup> sin embargo, según Jeffrey y cols. calentar el anestésico a 37 grados centígrados es aparentemente más efectivo que la alcalinización para reducir el dolor de la inyección.<sup>14,49-51</sup>

## CONCLUSIONES

1. La modificación del pH de los anestésicos locales resulta en aumento de la calidad y el tiempo de inicio de la anestesia, pero no produce cambios en el tiempo de latencia.
2. La adición de bicarbonato de sodio a los anestésicos locales más comúnmente usados en odontología (lidocaína, bupivacaína, mepivacaína y prilocaína) disminuye el dolor durante la infiltración. Sin embargo hay que tener en cuenta que son necesarios más estudios.
3. Respecto a la estabilidad de los anestésicos después de agregar la sustancia alcalinizante, es preferible estabilizar la solución justo antes de su administración hasta que no se disponga de estudios concretos sobre su estabilidad.

4. El cambio de la temperatura del anestésico es una de las variables que se pueden ver alteradas, dando resultados como disminución o aumento del dolor durante la aplicación del anestésico alcalinizado.
5. El uso de anestésicos alcalinizados se da predominantemente en procedimientos largos como cesáreas, bloqueos epidurales, entre otras. En la práctica odontológica no se usan, ya que los procedimientos son muy cortos, pero se ve la necesidad de realizar estudios clínicos que permitan determinar el uso de esta combinación en procedimientos de rutina en cirugía oral y máxilofacial.

### **Agradecimientos:**

A nuestro asesor, por su apoyo y disponibilidad para ayudarnos en todo momento, a nuestros padres por su apoyo incondicional.

### **REFERENCIAS**

1. Goodman G. Las bases farmacológicas de la terapéutica: Anestésicos locales. Vol 1. 2003: 375-391.
2. Ciancio S, Bourgault P. Farmacología clínica para odontólogos. 3ra ed. México: Manual Moderno 1994;:2:21-39.
3. Subramaniam S, Tennant M. A concise review of the basic biology and pharmacology of local analgesia. Aust Dent J 2005;50 Suppl 2:S23-30.
4. De Carlos J, Viamonte MA. Farmacología de los anestésicos locales. Suplemento 2;1999: 1-10.
5. Pizarro H. Anestesia Curso de Odontopediatría VI. 1995;2:25-36.

6. Bautista C, García S, García LA, Lucio N, López I, Sánchez G, et al. Eficacia de la lidocaína vs prilocaina en estudiantes de odontología de la clínica de cuatepec. 1989 disponible en: URL: [http://odontologia.iztacala.unam.mx/instrum\\_y\\_lab1/otros/ColoquioXVII/contenido/marco\\_indice.htm](http://odontologia.iztacala.unam.mx/instrum_y_lab1/otros/ColoquioXVII/contenido/marco_indice.htm).
7. Milam SB. Anestésicos locales en la Práctica Dental, Clínicas Odontológicas de Norteamérica, 1984;3:484.
8. González ML, Galindo AS. Lidocaína y prilocaina para procedimientos dentales con anestesia locorregional. Rev ADM. 1997;54:4 200-202.
9. McKay W, Morris R, Mushiln P. Sodium bicarbonate attenuates pain on skin infiltration with lidocaine, with or without epinefrine. International anesthesia Research Society. 1987; 66; 572-574.
10. DiFazio CA, Carron H, Grosslight KR, Moscicki JC, Bolding WR, Johns RA. Comparison of the pH lidocaine solutions for epidural anesthesia. Anesth analg. 1986;65:760-764.
11. Moore D. The pH of local anesthetic solutions. Anesthesia and analgesia 1981; 60(3) 833-834.
12. Davidson JAH. Warming lignocaine to reduce pain associated with injection. Br Med J. 1992;305:617-618.
13. Burns CA, Ferris G, Feng C, Cooper J, Brown MD. Decreasing the pain of local anesthesia: A prospective, double-blind comparison of buffered, premixed 1% lidocaine with epinephrine versus 1% lidocaine freshly mixed with epinephrine. J Am Acad Dermatol 2006;54:128-31.
14. Erramouspe J. Buffering local anesthetic solutions with sodium bicarbonate; literature review and commentary. Hospital Pharmacy. 1996;31(10):1275-1282

15. Parham SM, Pasioka JL. Effect of pH modification by bicarbonate on pain after subcutaneous lidocaine injection, Canadian journal of surgery, Feb 1996;31-35.
16. Yun X, Chen E, Tibbits DL, Reilley TE, McSweeney TD. Comparison of effects of lidocaine hydrochloride, buffered lidocaine, diphenhydramine, and normal saline alter intradermal injection. Journal of clinical Anesthesia 2002; 14:339-343.
17. Sarvela JP. Comparison of regional ophthalmic anesthesia produced by pH-adjusted 0.75% and 0.5% bupivacaine and 1% and 1.5% etidocaine, all with hyaluronidase. Anesth Analg 1993;77:131-134.
18. Casajús G, Mañas A, Aris MJ, Colomera M, Costa J, Fabra R, et al. Anestesia local con lidocaína alcalinizada previo a la cateterización cardiaca. Rev. Enfermería en cardiología. 20 (2) cuatrimestre 2000;19-21.
19. Masumoto AH, Reifsnnyder AC, Hartwell GD, Angle JF, Selby JB, Tegtmeyer CJ. Reducing the discomfort of lidocaine administration through pH buffering. J Vasc Interv Radiol. 1994;5:171-175.
20. Barnett TA, Kapp DS. Reduction of pain local complications when buffered lidocaine solution is used as a local anesthetic in conjunction with hyperthermia treatments: Results of a randomized trial. Int J Radiation Oncology Biol Phys. 1992;23:585-591.
21. Manka RL, Gast TJ. Sodium bicarbonate reduces pain associated with ophthalmic nerve blocks. Refract Corneal Surg. 1991;7:186-187
22. Milner QJW, Guard BC, Allen JG. Alkalinization of amide local anaesthetics by addition of 1% sodium bicarbonate solution. European Journal of Anaesthesiology. 2000;17:38-42.

23. Bartfield JM, Gennis P, Barbera J, Breuer B, Gallagher EJ. Buffered vs plain lidocaine as a local anesthetic for simple laceration repair. *Ann Emerg Med* 1990;19:1387-1389.
24. Tran S, Middlenton RK. Buffered lidocaine in local anesthesia. *Ann pharmacother*. 1990;24:1180-1181.
25. Doolan KL. Buffering lidocaine with sodium bicarbonate. *Am J Hosp Pharm*. 1994;51:2564-2565.
26. Thackrey M, Arora P, Cepeda MS, Hudcova J, Schumann R. Adjusting the pH of lidocaine for reducing pain on injection. (Protocol) *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007;3:1-7.
27. Trejo C. pH como factor de irritación e inicio de la acción anestésica en la lidocaína. Primer foro de experiencias PAEA. Diciembre 5 de 2001. Disponible en: URL: <http://www.iztacala.unam.mx/temas/foropaea/07TCD061a.htm>.
28. Curatolo M, Petersen-Felix S, Arendt-Nielsen, Lauber R, Högström H, Scaramozzino P, et al. Adding Sodium bicarbonate to lidocaine enhances the depth of epidural blockade. *Anesth Analg* 1998;86:341-347.
29. Minasian MC, Ionides AC, Fernando R, Davey CC. Pain perception with pH buffered peribulbar anaesthesia: a pilot study. *Br. J. Ophthalmol*. 2000;84:1041-1044.
30. Hodgkins PR, Luff AJ, Morrell AJ. Current practice of cataract extraction and anaesthesia. *Br J Ophthalmol* 1992; 76:323-326.
31. Sinnott CJ, Garfield JN, Thalhammer JG, Strichartz GR. Addition of sodium bicarbonate to lidocaine decreases the duration of peripheral nerve block in the rat. *Anesthesiology* 2000; 93:1045-52.

32. McMorland GH, Douglas MJ, Axelson JE, Kim JHK, Blair I, Ross PLE. The effect of pH adjustment of bupivacaine on onset and duration of epidural anaesthesia for caesarean section. *Can j Anaesth* 1988;35:5 457-461.
33. Delgado Y, Pérez RA, Castro J, Gonzales L. Anestesia peridural alcalinizada estudio comparativo. *Rev 16 de Abril*. 2002: 41(1)1-6.
34. García S. Resultados de la anestesia epidural con bupivacaina alcalinizada en la safenectomía, *Rev Cubana Angiol y Cir Vasc* 2001;2(1):16-21.
35. Chistoph RA, Buchanan L, Begalla K, Schuartz S. Pain reduction in local anesthetic administration through pH buffering. *Annals of Emergency Medicine* 1988;17(2):117-120.
36. Galindo A. pH-Adjusted local anesthetics: Clinical experience. *Reg Anaesth* 1983;;8:35-36.
37. Crosby E, Sandler A, Finucane B, Writer D, Reid D, McKenna J, et al. Comparison of epidural anaesthesia with ropivacaine 0.5% an bupivacaine 0.5% for caesarean section. *Can J Anaestn* 1998;45(11):1066-1071.
38. Almaguer SA, Morúa-Delgado M, Orizondo D, Machado MC. Resultados de la anestesia epidural con bupivacaina alcalinizada en safenectomía. Estudio comparativo. *Rev Cubana Angiol y Cir Vas*. 2001;2(1):16-21.
39. Ocampo AA, Cervantes M, Chavez I, Sanchez R, Alvarez GE. Anestesia epidural con lidocaína y epinefrina, efectos de la adición de fentanilo y/o bicarbonato de sodio. *Rev. Mex. Anest*. 1988;11:15-20.
40. Murakami CS, Odland PB, Ross BK. Buffered local anesthetics and epinephrine degradation. *J. of Derm Surg Onc*. 1994; 20(3):192-195.

41. Contreras V, Carbonell P, Sanzana E, Ojeda A . Adición de bicarbonato de sodio y/o clonidina a la mepivacaina. Influencia sobre las características del bloqueo del plexo braquial por vía axilar. *Rev. Esp. Anestsiol Reanim.* 2006;53:532-537.
42. Orhan ME, Yüksel U, Bilgin F, Dogrul A. Comparison of the local anesthetic effects of chlorpheniramine, midazolam, lidocaine, and normal saline after intradermal injection. *Med Sci Monit* 2007;13(4):7-11.
43. Tuleu C, Allam J, Gill H, Yentis SM. Short term stability of pH-adjusted lidocaine-adrenaline epidural solution used for emergency caesarean section. *Int J of Obs Anesth* 2008;17:118-122.
44. Gaggero G, Meyer O, Van Gessel E, Rifat K. Alkalinization of lidocaine 2% does not influence the quality of epidural anaesthesia for elective caesarean section. *Can J Anaesth* 1995; 42:(12)1080-1084.
45. Robinson J, Fernando R, Sun Way WYS, Reynolds F. Chemical stability of bupivacaine, lidocaine and epinephrine in pH-adjusted solution. *Anaesthesia* 2000;55:853-858.
46. Peterfreund RA, Datta S, Ostheimer GW. pH adjustment of local anesthetic solutions with sodium bicarbonate: Laboratory evaluation of alkalinisation and precipitation. *Reg Anest.* 1989;14:265-270.
47. Larson PO, Ragi G, Swandby M, Darcey B, Polzin G, Carey P. Stability of buffered lidocaine and epinephrine used for local anesthesia. *J Dermatol Surg Oncol.* 1991;17:411-414.
48. Ackerman WE, Ware TR, Juneja M. The air liquid interface and POC2 of alkalinized local anaesthetic solutions, *Can J Anaesth.* 1992;39(4):387-389.
49. Capogna G, Celleno D, Laudano D. Alkalinization of local anesthetics: Which block, which local anesthetic?. *Reg Anesth* 1995;20:369-377.

50. Jones J, Plzak C, Wynn B, Martin S. Effect of temperature and adjustment of bubivacaine for intradermal anesthesia. American journal of emergency medicine. 1998;16(2):117-120.

51. Hinshaw KD, Fiscella R, Sugar J. Preparation of pH-adjusted local anesthetics. Ophthalmic surg 1995;26:194-199.

**Correspondencia:**

[jwilliamvf@gmail.com](mailto:jwilliamvf@gmail.com)

[anitampalacio@hotmail.com](mailto:anitampalacio@hotmail.com)

[anamsanchezs@hotmail.com](mailto:anamsanchezs@hotmail.com)

[mcristina18@gmail.com](mailto:mcristina18@gmail.com)

Recibido para publicación: Noviembre 2008

Aprobado para publicación: