

Reacciones Adversas más Frecuentes en los Anestésicos Locales

Andres Fernando Buendia Gomez¹

Andresfbg@msn.com

<https://orcid.org/0000-0001-7031-6578>

Universidad del Sinú, Colombia

José Luis Díaz Díaz

jose.diaz.diaz@correounivalle.edu.co

<https://orcid.org/0009-0007-5999-4133>

Universidad Egresado; Universidad Del Valle

Juan Sebastian Benavides Raillo

juan_ben_a@hotmail.com

<https://orcid.org/0009-0008-7760-8985>

Universidad del sinu, Elias Bechara Zainum,
Colombia

Leonardo Andres Osorio Martinez

mdleonardoosoriom@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0008-5034-7455>

Universidad Egresado; Universidad Del Sinu
Elias Bechara Zainum

William Alejandro Quessep Mendoza

wiqueme@hotmail.com

<https://orcid.org/0009-0005-7936-8362>

Universidad Simón Bolívar, Colombia

Marco Antonio Chacón Guerra

marcochaconmd@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0001-4624-0996>

Universidad Libre, Barranquilla, Colombia

Mario Andres uñates Quiroz

mario_andres_17@hotmail.com

<https://orcid.org/0009-0009-8957-0715>

Universidad del sinu elias bechara zainum,
Colombia

Jose Sebastián Díaz Pacheco

Josebastiandiazpacheco@hotmail.com

<https://orcid.org/0009-0002-0810-1618>

Universidad del Sinú, Colombia

RESUMEN

Los anestésicos locales son ampliamente usados en la práctica clínica en diferentes escenarios, de tal manera que el impacto de los fármacos anestésicos localizados actualmente corresponde a dos tipos: amidas y ésteres. El efecto de dichos fármacos se produce a través de su interacción con canales de sodio dependiente del voltaje, lo que previene la generación y propagación de potenciales de acción en los axones. Por consiguiente se ha realizado una búsqueda bibliográfica de artículos científicos en español e inglés, de diferentes casos donde se evidencia las reacciones adversas que estos anestésicos pueden llegar a ocasionar. Por lo tanto es fundamental saber que al momento de elegir un anestésico local, se debe administrar adecuadamente el medicamento, teniendo en cuenta aspectos como dosis y velocidad de administración, los cuales son factores esenciales para reducir el riesgo de eventos adversos.

Palabras Claves: reacciones adversas; anestésicos; toxicidad sistémica; acciones farmacológicas

¹ Autor principal.

Correspondencia: Andresfbg@msn.com

Most Common Adverse Reactions in Local Anesthetics

SUMMARY

Local anesthetics are widely used in clinical practice in different scenarios, such that the impact of localized anesthetic drugs currently corresponds to two types: amides and esters. The effect of these drugs occurs through their interaction with voltage-dependent sodium channels, which prevents the generation and propagation of action potentials in the axons. Consequently, a bibliographic search of scientific articles in Spanish and English has been carried out, of different cases where the adverse reactions that these anesthetics can cause are evident. Therefore, it is essential to know that when choosing a local anesthetic, the medication must be administered appropriately, taking into account aspects such as dose and speed of administration, which are essential factors to reduce the risk of adverse events.

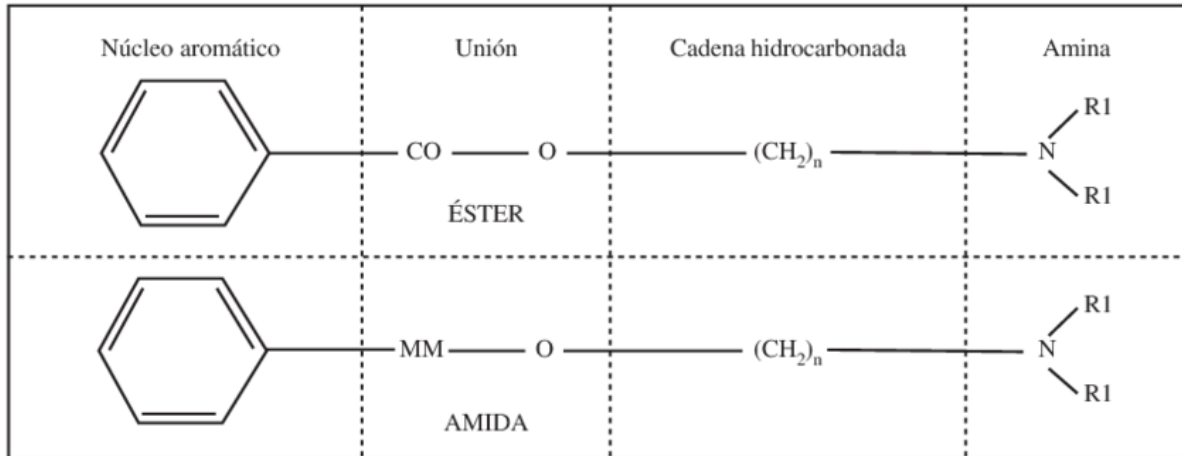
Keywords: adverse reactions; anesthetics; systemic toxicity; pharmacological actions

*Artículo recibido 18 noviembre 2023
Aceptado para publicación: 28 diciembre 2023*

INTRODUCCIÓN

Los anestésicos locales, son fármacos con capacidad de bloquear de manera reversible la conducción del impulso nervioso en cualquier parte del sistema nervioso a la que se apliquen, permitiendo así una pérdida de la sensibilidad proceso que finaliza con la recuperación de la función nerviosa completa (1). Tienen una impresionante historia de eficacia y seguridad en la práctica médica y odontológica, desde principios del siglo xx empezaron a ser habituales la incorporación de la jeringa (descubierta en su forma metálica 50 años antes en Irlanda y el Reino Unido) y la aguja para realizar técnicas de anestesia local, adicional a ello, para este siglo se empezaron a buscar otros preparados con menos efectos colaterales, es así como se descubre la procaína y posteriormente aparecen la tetracaína y la clorprocaína que se utilizan con mucha asiduidad en los años cincuenta. En esos años se descubre la lidocaína que hoy por hoy sigue siendo el anestésico local de referencia por su potencia, buena penetración y escasa toxicidad. A partir de ella se han desarrollado nuevos preparados como la mepivacaína, bupivacaína, prilocaína y otros (2). Actualmente, su uso es tan rutinario y los efectos adversos son tan infrecuentes que, comprensiblemente, los proveedores pueden pasar por alto muchos de sus principios farmacoterapéuticos (3). En cuanto a su estructura, las moléculas de los actuales anestésicos locales están integradas por tres elementos básicos: un grupo hidrofóbico, el cual es un anillo aromático, determinante de la liposolubilidad, difusión y fijación de la molécula. La potencia del fármaco está determinada por la liposolubilidad farmacológica: a mayor liposolubilidad mayor potencia. También cuenta con un grupo hidrofílico, constituido por una amina secundaria o terciaria, que modula la hidrosolubilidad y por consiguiente su difusión sanguínea e ionización. Y por último, una cadena intermedia que cuenta con un enlace de tipo éster o amida, el cual es responsable de la velocidad de metabolización del fármaco y, por tanto, determinante de la duración de la acción y su toxicidad [figura 1] (4).

Figura 1. Estructura química de los Anestésicos locales



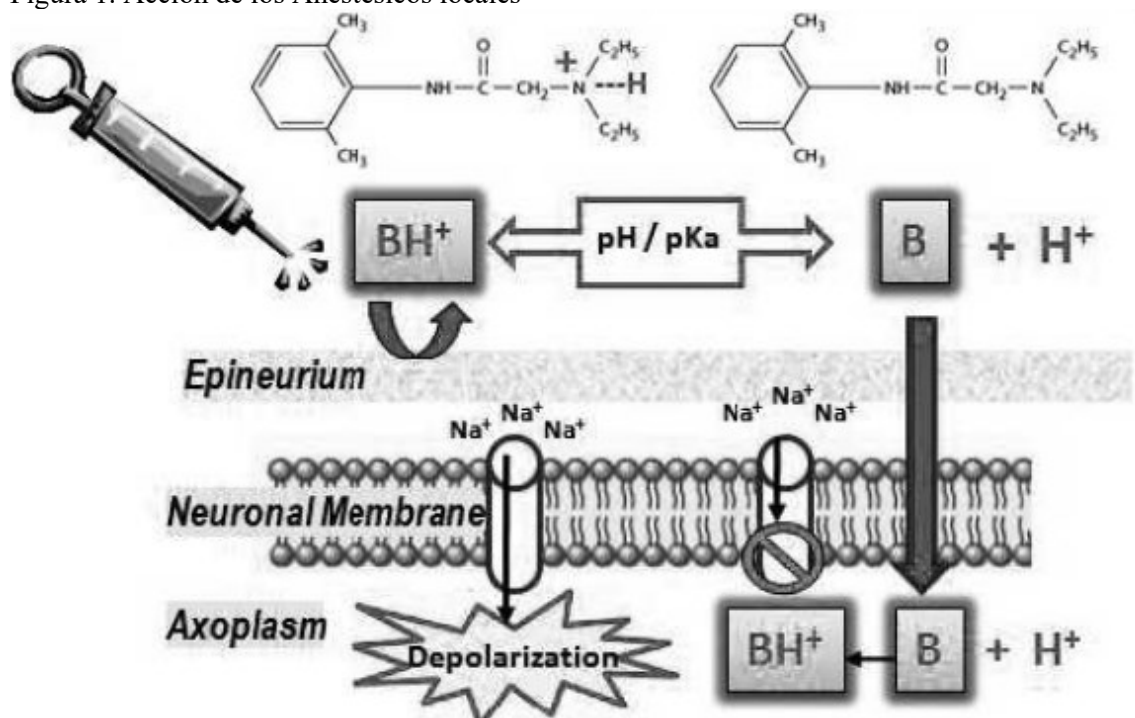
Tomado de: Smerilli, A. L., and N. J. Sacot. "Anestésicos locales: historia, acción farmacológica, mecanismo de acción, estructura química y reacciones adversas." Revista de la Facultad de Odontología (UBA) 19.46

En su mecanismo, los anestésicos locales tienen la capacidad de interrumpir la conducción neural mediante la inhibición de la entrada de iones de sodio a través de canales o ionóforos dentro de las membranas neuronales. Normalmente estos canales existen en estado de reposo, sin embargo, el sodio no ingresa. Cuando la neurona es estimulada, el canal asume un estado activo o abierto, en el que los iones de sodio se difunden hacia el interior de la célula iniciando la despolarización. Tras este cambio repentino del voltaje de membrana, el canal de sodio asume un estado de inactividad, durante el cual se niega una mayor entrada, los mecanismos de transporte activo devuelven iones de sodio al exterior. Después de esta repolarización, el canal asume su estado de reposo normal. Una apreciación de estos estados de los canales de sodio ayuda a explicar la sensibilidad preferencial de los anestésicos locales para diversas clases de fibras neuronales. Los anestésicos locales tienen mayor afinidad por los receptores dentro de los canales de sodio durante sus estados activados e inactivados que cuando están en reposo [Figura 2]. Por lo tanto, las fibras neurales que tienen más rápidas tasas de disparo son más susceptibles al anestésico local (5) (6).

Un anestésico local inyectado existe en equilibrio como una sal cuaternaria (BH⁺) y base terciaria (B). La proporción de cada uno está determinada por la pKa del anestésico y el pH del tejido. La base liposoluble (B) es esencial para la penetración tanto del epineuro como de la membrana neuronal. Una vez que la molécula alcanza el axoplasma de la neurona, la amina gana hidrógeno, y esta forma

cuaternaria ionizada (BH^+) es responsable para el bloqueo real del canal de sodio. El equilibrio entre (BH^+) y (B) está determinado por el pH del tejidos y el pKa del anestésico (pH/pKa) [Figura 2] (7) (8).

Figura 1. Acción de los Anestésicos locales



Tomado de: Daniel E. Becker, DDS* and Kenneth L. Reed, DMD, Local Anesthetics: Review of Pharmacological Considerations

De acuerdo a sus características químicas, los anestésicos locales se clasifican en dos tipos, los Ésteres donde se encuentran la procaína, tetracaína, clorprocaína, benzocaína, cocaína, dentro de las características de estos, está su inestabilidad en solución, en plasma son metabolizados por la pseudocolinesterasa y otras esterasas plasmáticas, uno de sus productos de la hidrólisis es el ácido paraaminobenzoico (PABA), que le confiere un alto poder de hipersensibilización. Por esta razón, cayeron dejaron de usarse. Por otro lado están las Amidas, dentro de este grupo se encuentran la lidocaína, mepivacaína, bupivacaína, prilocaína, etidocaína, ropivacaína. Son estables en solución y se metabolizan en el hígado. El uso de estas mostró un incremento notable de la seguridad en todas las intervenciones donde se utilizan anestésicos locales. En la tabla 1 se muestran los principales anestésicos locales junto con sus características más relevantes (9) (10).

Tabla 1. Principales anestésicos y sus características.

	Grupo	Inicio de acción	Duración	Propiedades. Efectos secundarios
Procaína	Éster	Lento	Corta	Alergénico, vasodilatación
Tetracaína	Éster	Lento (> 10 min)	Larga (> 60 min)	Elevada toxicidad sistémica
Lidocaína	Amida	Rápida (2-4 min)	Intermedia (40-60 min)	El más habitual. Vasodilatación moderada
Mepivacaína	Amida	Rápida (2-4 min)	Intermedia (40-60 min)	Similar a la lidocaína, vasodilatación leve
Prilocaína	Amida	Rápida (2-4 min)	Intermedia (40-60 min)	La amida con menor toxicidad sistémica.
Bupivacaína	Amida	Intermedia (> 10 min)	Larga (> 60 min)	Metahemoglobinemia a dosis altas Separación del bloqueo sensitivo del motor

Tomado de: Gosgot Yoplac, Jheyemi. "Anestésicos locales" 2017.

Pese a que los autores afirman que los anestésicos locales muy poco tienen efectos colaterales, hay evidencia importante que indica la capacidad de estos de producir reacciones adversas a diferentes niveles y de distintos grados, sin embargo, estas son menos graves en comparación con otros tipos de anestésicos, normalmente se asocian a la punción con aguja, manifestándose en forma de edema, prurito, isquemia, eritema y hematoma (11).

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó una búsqueda bibliográfica de artículos de revisión de información más relevante en las bases de datos pubmed, scielo, revistas en los temas tratados en el presente artículo de revisión. Posteriormente se utilizaron descriptores como: Reacciones adversas, anestésicos, toxicidad sistémica, acciones farmacológicas. Así mismo la búsqueda de artículos en español e inglés, en la que se utilizaron casos publicados desde 2000 a la actualidad, donde se enfatiza en las diversas reacciones adversas que se pueden manifestar el uso de anestésicos locales.

RESULTADOS

Las reacciones adversas más frecuentes a los anestésicos locales pueden variar según el tipo específico de anestésico local utilizado (éster o amida) y los factores individuales del paciente. La toxicidad sistémica con reflejo en los sistemas nervioso central, cardiovascular y la reacción anafiláctica son las reacciones adversas más temidas y preocupantes (12). Los tipo éster son descompuestos por enzimas (pseudocolinesterasa) y sus metabolitos se excretan por la orina. Uno de sus metabolitos es el ácido paraaminobenzoico (PABA) y es responsable del riesgo de desarrollar reacciones alérgicas, mientras que los tipo amida se metabolizan a nivel hepático y deben usarse con precaución en pacientes con enfermedad renal, mientras los tipo amida se metabolizan a nivel hepático y deben usarse con precaución en pacientes con enfermedad hepática. Habitualmente son amidas los anestésicos locales

dentales que se utilizan, por ejemplo, lidocaína, mepivacaína, bupivacaína, etidocaína, prilocaína y articaína (13). Las verdaderas reacciones alérgicas a los anestésicos locales de amida son extremadamente raras, pero han sido documentadas (14). Se ha reportado el caso de una mujer de 43 años que presentó anafilaxia durante la prueba de provocación de alergias con anestésicos tipo amida para la realización de un procedimiento dental ya que 5 años previos había sido diagnosticada con alergia a la Lidocaína (15). Se detectó la incidencia de alergia a la lidocaína en 17 sujetos de 100 dentistas (supuestos pacientes), en los cuales se diagnosticó hipersensibilidad tipo I en 13 casos y cuatro sujetos tenían alergia independiente de IgE (16). Se han informado 16 casos de dermatitis alérgica de contacto e hipersensibilidad retardada a la lidocaína (17)

Se estima que la toxicidad sistémica del anestésico local ocurre en 1 de cada 1000 administraciones de anestésico local y se presenta como entumecimiento oral, sabor metálico, mareos, somnolencia y desorientación. Además, la inyección intravascular accidental de grandes dosis de anestésico local es el desencadenante más importante de toxicidad cardíaca. Los anestésicos locales se unen a los canales de sodio dependientes de voltaje que los inhiben. Lo que lleva a alteraciones de la conducción, disfunción contráctil y arritmias ventriculares. Así mismo, la toxicidad del sistema nervioso que se manifiesta como convulsiones debido a los canales de K⁺ sensibles a los ácidos, estos canales sensibles al pH generan corrientes neuronales de "fuga" de potasio. La inhibición provoca la despolarización de la membrana y un aumento de la excitabilidad neuronal (18) (19). Un metanálisis reportó que las reacciones del sistema cardiovascular (27,83%) fueron las reacciones adversas sistémicas más involucradas y 7 eventos de muerte (3,54%) (20). Una revisión narrativa realizada entre marzo de 2014 y noviembre de 2016 se describieron 47 casos de toxicidad sistémica. Veintidós pacientes (47%) fueron tratados con emulsión lipídica intravenosa y dos pacientes (4,3%) murieron (21). Otro estudio realizado entre 2010 y 2018 reveló que tras el uso de anestésicos locales la necesidad de hospitalización o prolongación de la hospitalización fue necesaria en 7 casos (5,8%), y la incapacidad temporal de los pacientes se reveló en 5 casos (4,1%). De particular interés son 2 casos (1,6%) de desarrollo de muerte como resultado de la sospecha de shock anafiláctico (1 caso) y trastornos del sistema nervioso central (convulsiones, desarrollo de insuficiencia respiratoria) (22).

DISCUSIÓN

Las reacciones adversas a los anestésicos locales son generalmente poco frecuentes, pero es crucial estar consciente de sus posibles efectos secundarios. Entre las reacciones más comunes se encuentran las relacionadas con la toxicidad sistémica, que puede manifestarse como excitación del sistema nervioso central seguida de depresión, mareos, náuseas y, en casos más severos, convulsiones. Además, algunos pacientes pueden experimentar reacciones alérgicas locales o sistémicas, como prurito, urticaria o incluso anafilaxia. Es importante destacar que la elección del anestésico local y la administración adecuada, considerando las dosis y la velocidad de administración, son factores cruciales para minimizar el riesgo de estas reacciones adversas.

En su reporte de caso, *Alonso y colaboradores*, presentan el caso de un paciente masculino de 18 años de edad quien se realizó una endodoncia, en la que se le aplicó clorhidrato de articaína con epinefrina, y quien posterior a esto presentó ronchas y eritema papular ubicado en tórax, abdomen y brazos inicialmente, y luego angioedema en labios y faringe, y se determinó que se trataba de una reacción adversa a este anestésico. El paciente fue tratado en el servicio de urgencias inicialmente con esteroides endovenosos y antihistamínicos, y luego se continuó con esteroide sistémico durante 7 días y realización de pruebas cutáneas, en las cuales resultó a la prueba con articaína sin dilución. (23)

Por su parte, *Collado y colaboradores* presentan una serie de casos de alergias a anestésicos locales. El primer caso corresponde a una mujer de 45 años sin antecedentes relevantes, que experimentó prurito generalizado y lesiones urticariformes 15 minutos después de recibir lidocaína con mepivacaína durante un procedimiento odontológico para limpieza y colocación de resina en una pieza dental afectada por caries, por lo que el procedimiento fue interrumpido y la paciente fue remitida para un protocolo diagnóstico y terapéutico.

La urticaria aguda se resolvió después de la administración de antihistamínicos (loratadina) y los estudios de control revelaron un nivel sérico total de IgE de 48, sin uso de otros medicamentos durante el procedimiento odontológico, clasificando la reacción como una hipersensibilidad inmediata. Además, las pruebas cutáneas realizadas cuatro semanas después de la resolución del cuadro fueron positivas para lidocaína y mepivacaína, lo que llevó al diagnóstico de alergia a anestésicos locales. Sin embargo, para determinar una alternativa segura, se llevaron a cabo pruebas cutáneas adicionales con

aminas, siendo negativas para articaína y bupivacaína. Como resultado, se optó por utilizar articaína como anestésico local en un procedimiento dental posterior, el cual se llevó a cabo sin incidencias.

El segundo caso corresponde a una mujer de 54 años, con antecedentes médicos complejos y alergia a antiinflamatorios no esteroideos que sufrió anafilaxia intraoperatoria durante una cirugía de hernia inguinal. La reacción grave requirió adrenalina y la interrupción del procedimiento. En el Servicio de Alergia, se realizó un protocolo diagnóstico, incluyendo pruebas cutáneas para medicamentos utilizados en la cirugía. Resultó positiva para lidocaína y negativa para otros fármacos. El diagnóstico fue una reacción de hipersensibilidad tipo I severa a la lidocaína, resaltando la importancia de identificar alérgenos específicos en pacientes con historial médico complejo.

Y por último, se presenta el caso de una mujer de 40 años, sin enfermedades crónicas ni atópicas conocidas, experimentó anafilaxia durante una cirugía de plastia umbilical después de recibir anestesia local. Se diagnosticó alergia a látex y anestésicos locales (lidocaína). En un futuro procedimiento dental, se realizaron pruebas cutáneas a anestésicos alternativos, resultando negativas. Las pruebas in vitro confirmaron alergia al látex. El procedimiento dental posterior con mepivacaína y medidas sin látex transcurrió sin incidentes tres meses después de la reacción inicial. (24)

A su vez, existen reacciones sistémicas más severas que pueden ser desencadenadas por este tipo de fármacos, tal como se evidencia en el caso clínico presentado por *Lopez y colaboradores*, el cual se trata de un hombre de 44 años, programado para una artroplastia total de cadera, quien experimentó agitación, dolor lumbar y mioclonías después de la instilación intratecal de 15 mg de bupivacaína hiperbárica al 0,5%. A pesar de la sedación con propofol, desarrolló crisis tonicoclónicas generalizadas con criterios de estado epiléptico y experimentó inestabilidad hemodinámica. Se le administró diazepam sin mejoría, y posteriormente se aplicó una infusión intravenosa de levetiracetam y ácido valproico, junto con midazolam de rescate. Se sospechó toxicidad por anestésico local, iniciándose emulsión lipídica intravenosa y antibioterapia de amplio espectro, sin embargo, los análisis del líquido cefalorraquídeo resultaron normales.

Posterior a esto, el paciente evolucionó favorablemente y estaba asintomático a las 12 horas. Las pruebas de neuroeje y electroencefalograma no mostraron hallazgos patológicos, por lo que fue dado de alta a las 48 horas, se retiraron los antiépilépticos al mes y, tras 30 meses de seguimiento, no ha

presentado nuevas crisis ni otras manifestaciones neurológicas, así que dada la relación temporal, la ausencia de antecedentes, la normalidad de las pruebas y la evolución positiva, se atribuyó el cuadro a toxicidad sistémica por anestésico local. (25)

Finalmente, es posible que se desencadenen reacciones más complejas como la necrosis de ciertos tejidos, tal como ocurre en el caso de un hombre de 31 años, presentando por *Rocafuerte y colaborador*, quien experimentó dolor severo en el paladar una semana después de una cirugía periodontal, donde se utilizó lidocaína para la anestesia. Se le diagnosticó necrosis palatina aséptica post-anestesia, manifestada por una úlcera dolorosa con características inflamatorias en la mucosa palatina.

Para el tratamiento, se optó por una férula palatina de acrílico con cemento quirúrgico para aislar la herida de posibles irritantes externos. Además, se recetó un anestésico local tópico y colutorios de clorhexidina al 0.05%, administrados dos veces al día durante dos semanas. En las evaluaciones de seguimiento a los 7, 15 y 30 días, se observó una evolución positiva del paciente, destacando la efectividad del tratamiento y la importancia de una gestión cuidadosa de las complicaciones postoperatorias. (26)

Por lo tanto, las reacciones alérgicas atópicas, la toxicidad sistémica y la necrosis de ciertos tejidos corresponden a las reacciones adversas a los anestésicos más frecuentes, por lo que es imprescindible que el personal sanitario evalúe e individualice cada caso en el que se utilicen este tipo de fármacos, con el fin de evitar este tipo de reacciones y su evolución a estados más complejos y peligrosos para la salud de los pacientes.

CONCLUSIÓN

Los anestésicos locales comúnmente son utilizados en el ámbito médico por su capacidad de producir pocos efectos colaterales, sin embargo, muchos autores han reconocido y estudiado en los últimos años posibles reacciones adversas asociadas de las cuales pueden ser leves como mareos, náuseas y otras de mayor gravedad donde se incluye la anafilaxia, hipersensibilidad tipo 1, dermatitis alérgica de contacto, hipersensibilidad retardada a la lidocaína, toxicidad sistémica con mayor afectación cardíaca, arritmias ventriculares, convulsiones, insuficiencia respiratoria, necrosis, shock anafiláctico e incluso muerte. Por lo tanto, debido al aumento del mal uso de estos anestésicos se le recomienda a los trabajadores del sector de la salud como método preventivo, que evalúe cada caso y se lleve a cabo un

correcto control con tal de prevenir cualquier tipo de reacción adversa que pueda ocurrir durante un procedimiento.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lorenzo Velázquez B. Farmacología básica y clínica. 18.^a ed. Madrid: Médica panamericana; 2008
2. Hodgson PS, Liu SS. New developments in spinal anesthesia. *Anesthesiol Clin North America*. 2000 Jun;18(2):235-49. Review
3. Blanco, JM Arribas, et al. "Anestesia local y locorreional en cirugía menor." *SEMERGEN-Medicina de Familia* 27.9 (2001): 471-481.
4. Smerilli, A. L., and N. J. Sacot. "Anestésicos locales: historia, acción farmacológica, mecanismo de acción, estructura química y reacciones adversas." *Revista de la Facultad de Odontología (UBA)* 19.46 (2004): 19-24.
5. Berde CB, Strichartz GR. Local anesthetics. In: Miller RD, Eriksson LI, Fleisher LA, et al, eds. *Miller's Anesthesia*. 7th ed. Philadelphia, Pa: Elsevier, Churchill Livingstone; 2009.
6. Katzung BG, White PF. Local anesthetics. In: Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ, ed. *Basic and Clinical Pharmacology*. 11th ed. New York, NY: McGraw-Hill Companies Inc; 2009
7. Vincent, A., L. Bernard, and M. Léone. "Farmacología de los anestésicos locales." *EMC-Podología* 21.4 (2019): 1-19.
8. Daniel E. Becker, DDS* and Kenneth L. Reed, DMD, Local Anesthetics: Review of Pharmacological Considerations Multitalleres cirugía menor. Arribas JM et al. Grupo de Trabajo de Cirugía Menor en Medicina de Familia. Madrid, 2001.
9. Gosgot Yoplac, Jheymi. "Anestésicos locales en estomatología." (2017).
10. Díaz-Mendoza, Arab, and Jorge Arturo Nava-López. "Toxicidad sistémica por anestésicos locales." *Revista Mexicana de Anestesiología* 38.S1 (2015): 290-292.
11. Miranda1a, Pablo, et al. "Actualización en el manejo de intoxicación sistémica por anestésicos locales." *Rev Chil Anest* 49 (2020): 98-113.
12. Park K.K., Sharon V.R. A review of local anesthetics: minimizing risk and side effects in cutaneous surgery. *Dermatol Surg*. 2017;43:173–187

13. Decloux D., Ouanounou A. Anestesia local en odontología: una revisión. En t. Mella. J. 2021; 71 : 87–95. doi: 10.1111/idj.12615.
14. Gall H, Kaufmann R, Kalveram CM. Adverse reactions to local anesthetics: analysis of 197 cases. *J Allergy Clin Immunol.* 1996 Apr;97(4):933-7. doi: 10.1016/s0091-6749(96)80067-4. PMID: 8655888.
15. Bina B, Hersh EV, Hilario M, Alvarez K, McLaughlin B. True Allergy to Amide Local Anesthetics: A Review and Case Presentation. *Anesth Prog.* 2018 Summer;65(2):119-123. doi: 10.2344/anpr-65-03-06. PMID: 29952645; PMCID: PMC6022794
16. Janas-Naze A., Osica P. La incidencia de la alergia a la lidocaína en dentistas: una evaluación de 100 odontólogos generales. En t. J. Ocupar. Medicina. Reinar. Salud. 2019; 32 : 333–339. doi: 10.13075/ijomeh.1896.01235.
17. Amado A., Sood A., Taylor JS Alergia de contacto a la lidocaína: informe de dieciséis casos. *Dermatitis.* 2007; 18 : 215–220. doi: 10.2310/6620.2007.06059
18. Mahajan A, Derian A. Local Anesthetic Toxicity. [Updated 2022 Oct 3]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499964/>
19. Haskins SC, Tanaka CY, Boublik J, Wu CL, Sloth E. Focused Cardiac Ultrasound for the Regional Anesthesiologist and Pain Specialist. *Reg Anesth Pain Med.* 2017 Sep/Oct;42(5):632-644
20. Liu W, Yang X, Li C, Mo A. Adverse drug reactions to local anesthetics: a systematic review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2013 Mar;115(3):319-27. doi: 10.1016/j.oooo.2012.04.024. Epub 2012 Sep 6. PMID: 22959146.
21. Gitman M, Fettiplace MR, Weinberg GL, Neal JM, Barrington MJ. Local Anesthetic Systemic Toxicity: A Narrative Literature Review and Clinical Update on Prevention, Diagnosis, and Management. *Plast Reconstr Surg.* 2019 Sep;144(3):783-795. doi: 10.1097/PRS.0000000000005989. PMID: 31461049.
22. Matveev AV, Krashennnikov AE, Yagudina RI, Egorova EA, Konyaeva EI. Nezhelatel'nye reaktsii na mestnye anestetiki pri ikh primenenii v stomatologii [Adverse drug reactions of local anesthetics used in dentistry]. *Stomatologiya (Mosk).* 2020;99(6):82-88. Russian. doi:

10.17116/stomat20209906182. PMID: 33267550.

23. Alonso, C. Castañeda, V. Castrejon, M. Allergic reaction to articaine with tolerance to lidocaine. *Acta Med GA*. 2022; 20 (3): 269-271.
24. Collado, R. Cruz, R. Hernandez, J. Leon, C. Velasco, A. Velazquez, G. Chavez, S. Allergy to local anesthetics: case series and literature review. 2019. Vol. 42. No. 4. pp 296-301
25. Lopez, R. Guerra, J. Garcia, J. Sanchez, F. Ruiz, M. Eichau, S. Toxicidad sistémica secundaria a infiltración con anestésico local. *Rev Neurol* 2022; 75: 123-5
26. Rocafuerte, M. Garcia, G. Necrosis de mucosa palatina por aplicación de anestésico local (reporte de caso). *RCOE* 2022;27(3): 270-273