



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

HIDROCLORATO DE LIDOCAÍNA: HISTORIA, MECANISMO
DE ACCIÓN Y REACCIONES ADVERSAS AL MISMO.

TRABAJO TERMINAL ESCRITO DEL DIPLOMADO DE
ACTUALIZACIÓN PROFESIONAL.

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

CIRUJANO DENTISTA

P R E S E N T A:

LUIS ALEJANDRO PÉREZ JAIMES

TUTOR: Esp. HERNÁN CASTILLA CANSECO



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.

Índice	Pag.
1. Introducción	3
2. Contenido Temático.	
Historia de la Anestesia	4
Mecanismo de acción de los agentes anestésicos.	5
Tipos de anestesia local.	6
Hidroclorato de Lidocaína.	7
3. Conclusión.	18
4. Referencias bibliográficas	19

Introducción

El uso de los anestésicos locales en la práctica odontológica es piedra angular en el manejo del dolor debido a que aquellos pacientes que acuden a la consulta, prácticamente lo hacen cuando su situación de salud se encuentra comprometida, siendo su primera preocupación el dolor, por lo tanto esto compromete al odontólogo a tener muy presente el conocimiento del mecanismo de acción de estos agentes.

El presente trabajo de investigación bibliográfica tiene como objeto recopilar la información más reciente respecto al uso de la lidocaina como anestésico local así como el conocer tras el paso de los años, el uso del mismo, sus cualidades en la práctica dental, las posibles reacciones adversas que pongan en riesgo el equilibrio salud-enfermedad de los individuos en quienes es aplicado el fármaco, el periodo de latencia de esta molécula en diversos procedimientos dentales, la duración del efecto de inhibición del impulso doloroso en tejido duro y blando así como la fisiopatología de la reacción alérgica a esta molécula.

Estos temas serán tratados a través del presente trabajo con la finalidad de reportar al lector los hallazgos a nivel mundial de pros y contras de la molécula anestésica de mayor uso en la odontología para con esto generar mejores prácticas clínicas en su aplicación diaria.

Historia de la anestesia

El manejo del dolor es un tema que forma parte de la práctica diaria en el área de la medicina. Desde la primera aplicación de anestesia general por el Dr. T.G. Morton en 1846 padre de la anestesia moderna, los avances en esta rama de la medicina han dado pasos agigantados; dando como resultado el desarrollo de nuevas moléculas^{1, 2, 3}.

El método científico ha sido el mecanismo de aprendizaje y tecnificación que se ha empleado para lograr la estandarización y, como resultado final, el empleo de estas sustancias. Es evidente que en el camino recorrido se han encontrado grandes beneficios en su uso, sin embargo los hallazgos en cuanto a fracasos, ventajas y desventajas, peligros, dosis letales, dosis tóxicas, efectos adversos se refiere, se han hecho presentes debido al comportamiento biológico de cada individuo en particular, manifestándose de forma aguda o crónica en forma de lesiones en los tejidos blandos hasta reacciones mortales, y a pesar del paso de las décadas de su descubrimiento se siguen encontrando bondades o complicaciones en su empleo o en definitiva el desuso de algunas de estas.

Específicamente en el área de la odontología los anestésicos locales se usan mundialmente para abordar procedimientos de manera segura y cómoda para el paciente.

Su objetivo primordial es la supresión del dolor mediante una pérdida total o parcial de la sensibilidad, acompañada o no de pérdida de consciencia en el transcurso de las intervenciones quirúrgicas^{4,5, 6, 7,8}.

Mecanismo de acción de los agentes anestésicos

Los anestésicos locales se caracterizan por ser compuestos orgánicos liposolubles que actúan sobre receptores de membrana disminuyendo la permeabilidad del canal de Na voltaje-dependiente, lo cual produce un bloqueo reversible de la capacidad de formación del potencial de acción y por consiguiente de la transmisión del impulso nervioso (estimulo doloroso). Este bloqueo no se acompaña de alteraciones en la repolarización o en el potencial de reposo. La acción anestésica se aprecia sobre cualquier membrana excitable, ya sea neurona, centro o grupo neuronal e incluso en la membrana muscular y en el miocardio.

Durante un potencial de acción los canales de sodio se abren brevemente y permiten la entrada de una pequeña cantidad de iones sodio al interior de la célula lo cual despolariza la membrana plasmática mientras que una corriente más lenta se desarrolla hacia afuera permitiendo el flujo de iones potasio al exterior de la membrana celular y eso repolariza la membrana y restaura la neutralidad eléctrica. Posteriormente durante el periodo de reposo las enzimas se encargan de restaurar la composición iónica facilitando la salida de sodio y la entrada de potasio

El canal de sodio es una glicoproteína grande compuesta por cuatro dominios que se repiten y cada uno de ellos contiene una secuencia de 6 a 8 aminoácidos que probablemente formen una estructura alfa-helicoidal que atraviesa la membrana nerviosa. El sitio al cual se une el anestésico local es la subunidad alfa muy cerca del poro por donde se difunden los iones de sodio

Tipos de anestesia local

Dentro de los anestésicos locales encontramos dos grupos:

Derivados de ésteres:

Estos prácticamente no se utilizan en la actualidad debido a que su efecto tiene menor duración y su potencial citotóxico es de mayor impacto produciendo así mayores complicaciones biológicas, la hidrólisis de los anestésicos de tipo éster por la enzima pseudocolinesterasa plasmática ⁽¹²⁾, dan como producto metabólico al ácido para aminobenzóico, un muy conocido alergeno, por lo que este espectro de anestésicos solo se mencionara como antecedente.

Dentro de este grupo podemos listar los siguientes fármacos: cocaína, benzocaína, procaína, tetracaína y cloroprocaína, por mencionar algunos.

Derivados de amidas:

Los anestésicos locales del grupo amida, representan una fracción de fármacos con múltiples ventajas respecto a los anteriores, son metabolizados en el hígado ⁽¹²⁾ y sus estructuras fisicoquímicas les confieren cualidades tales como un periodo de acción prolongado y mínimo periodo de latencia así como una menor incidencia en temas relacionados a reacciones alérgicas debido a su diversidad molecular y su interacción celular.

Pertenecientes a este grupo encontramos: lidocaína, mepivacaína, prilocaína, articaína, bupivacaína, y la ropivacaína.

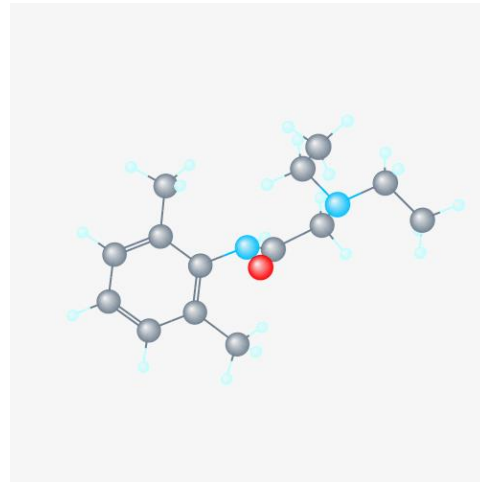
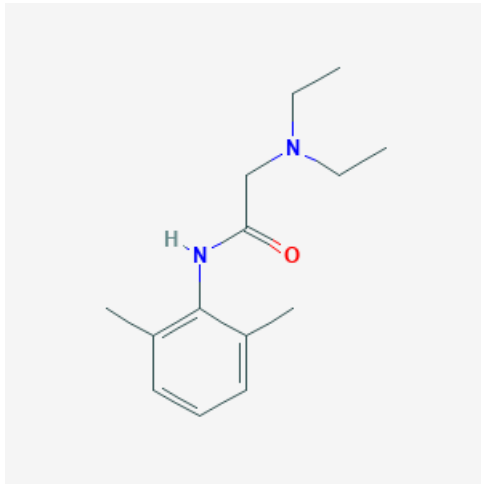
Hidroclorato de Lidocaina.

Lidocaína

Sinonimia:

- 1.- 2-(Diethylamino)-N-(2,6-Dimethylphenyl)Acetamide
- 2.- 2-2EtN-2MePhAcN
- 3.-Dalcaína
- 4.-Lidocaina
- 5.-Carbontao de lidocaina
- 6.-Carbonato de lidocaina (2:1)
- 7.-Hidrocarbonato de lidocaina
- 8.-Hidroclorato de lidocaina
- 9.-Monoacetato de lidocaina
- 10.-Monohidroclorato de lidocaina
11. Monoclorato de lidocaina, monohidratado
12. Sulfato de lidocaina (1:1)
13. lignocaina
14. Octacaina
15. Xilestecina
16. Xilocaina
17. Xilocitina
18. Xyloneural

Formula molecular [C₁₄H₂₂N₂O](#)



<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/lidocaine#section=3D-Conformer>

La lidocaína es una molécula perteneciente al grupo de las amidas, se introdujo en la práctica clínica en 1946 en diversas formas farmacéuticas desde cremas y supositorios hasta ampollitas inyectables; estadísticamente es la molécula anestésica mayormente empleada en el mundo en la práctica dental. Esta molécula descubierta por los químicos suecos Nils Lofgren y Lundqvist en 1943 es un anestésico local que actúa además de su inhibición del potencial de acción, como un depresor cardíaco que se emplea como un agente anti arrítmico perteneciente a la clase IB de la clasificación VAUGHAN-WILLIAMS de fármacos antiarrítmicos⁽¹⁰⁾. A pesar de que este agente químico es generalmente bien tolerado, existen reportes de reacciones adversas al mismo (Ball, 1999; Rood, 2000; Berkun et al., 2003).

En la práctica clínica diaria, las reacciones adversas posteriores a la infiltración de la anestesia local se atribuyen a eventos de toxicidad, factores psicogénicos, idiosincráticos o alergias al agente anestésico o las sustancias que le constituyen como los antioxidantes y vasoconstrictores (ya sea per se o por la presencia de metabisulfitos que son su antioxidante) ^(12,16), pudiendo desencadenar una reacción de hipersensibilidad tipo I o IV. Sin embargo las reacciones alérgicas francas son extremadamente raras para esta molécula.

Este farmaco se ha considerado como un gold estándar en los anestésicos locales debido a su baja toxicidad ^(12,14,15,19). Sin embargo a pesar de presentar mayores ventajas, también tiene incidencia, en menor porcentaje, de eventos de toxicidad o alergia a diferentes concentraciones del mismo así como también el hecho de requerir mayores volúmenes para obtener el efecto deseado en ciertos individuos y determinados procedimientos dentales⁽⁹⁾.

Por mencionar algunos casos en el año 2015, Bushara P. et al.⁽⁹⁾ de la Facultad de Odontología de Cambodia se apoyó dos grupos de estudio con terceros molares impactados con un total de 31 sujetos y con dos concentraciones de lidocaina: uno al 4% con 1:100,000 de epinefrina y otro al 2% con 1:100,000 de epinefrina. Obteniendo como resultado que el grupo con concentración de lidocaina al 2% con 1:100,000 de epinefrina requirió de mayores volúmenes de anestésico y su control del dolor nunca fue suficiente contrario a la concentración al 4%.

La relación entre la hipersensibilidad Tipo I y ciertos síntomas deben investigarse con el objetivo de observar alguna correlación clínica que nos permita dar manejo a futuras reacciones .

En el año 2019 Janas-Naze y col⁽¹⁰⁾ Publican un estudio de la incidencia de alergias a la lidocaina en un grupo de 100 dentistas de práctica general, en algunos de ellos las reacciones adversas de tipo anafilaxis ocurrieron después de la infiltración del anestésico a través de una prueba de punción cutánea. El resultado final de esta prueba arrojó que 17 individuos fueron alérgicos a la lidocaina, la hipersensibilidad de tipo I se diagnosticó en 13 casos (7 a través de prueba de punción cutánea y 6 por prueba intradérmica.) y 4 sujetos tuvieron alergia no relacionada a IgE.

La inmunoglobulina E es un tipo de anticuerpo presente únicamente en mamíferos cuya estructura molecular es una glicoproteína implicada en una

alergia clasificada como reacciones de tipo I de hipersensibilidad, que junto con otros constituyentes celulares inducen la liberación de moléculas que inducen una reacción antígeno-anticuerpo⁽¹¹⁾.

Las reacciones adversas reportadas hacia anestésicos locales se atribuyen usualmente a la reacción hacia la epinefrina, síncope vasovagal o toxicidad por sobredosis. Por ello los paciente pueden interpretar la reacción adversa como una alergia al anestésico local ^(12,13).

Bina et. al, ⁽¹²⁾ en el 2018 reportan el caso de una paciente de 43 años para tratamiento dental integral. La paciente fue diagnosticada con reacción anafiláctica a la lidocaina 5 años antes, se intentó realizar una nueva consulta para evaluar a la paciente en su reacción hacia anestésicos locales tipo éster pero debido a los resultados obtenidos anteriormente el alergólogo declinó de dicha prueba.

Los pacientes con alergias verdaderas a anestésicos locales han sido tratados en el pasado con el empleo de antihistamínicos como la difenhidramina como anestésicos locales. Su uso fue descrito inicialmente por Rosenthal y Minard en 1939. Las propiedades anestésicas de la difenhidramina se asocian a su estructura similar a otros agentes bloqueadores neuronales al contar con un anillo aromático, una cadena intermedia y un amino terminal como estructura molecular.

Para aquellos pacientes con alergia a los anestésicos locales la difenhidramina resulta una alternativa a emplear, se ha documentado que éste fármaco incluso ha sido empleado en otras áreas de la medicina como en gastroenterología, urología, cirugía dermatológica, etc.

Para el abordaje dental integral de dicho caso se requirieron 13 visitas dentro de las cuales se realizaron en total: 2 extracción, 3 resinas, 5 tratamiento de

conductos, 6 reconstrucciones con postes de fibra de vidrio, 6 preparaciones para coronas dentales.

Visita	Procedimiento	Anestesia	Sedacion
Visita 1	1 extracción, 2 resinas	8 mL difenhidramina 1% epinefrina	4 mg de midazolam
Visita 2	1 Extracción	5 mL de difenhidramina 1% de epinefrina	
Visita 3	1 resina	4mL difenhidramina 1% epinefrina	
Visita 4	Tratamiento de conductos 1 Organo dental.	2.5 mL difenhidramina 1% epinefrina.	
Visita 5:	re Tratamiento de conductos 1 Organo dental	2.5 mL difenhidramina 1% con epinefrina	

Visit a 6	Reconstruccione s 2 dientes.	No empleada	
Visit a 7	Preparaciones de 4 dientes con 4 provisionales.	5 mL de difenhidramin a 1% de epinefrina	
Visit a 8	Tratamiento de conductos 1 órgano dental	5mL difenhidramin a 1% con epinefrina. Intrapulpal injection: 0.5 mL de difenhidramin a 1% con epinefrina	
Visit a 9	Reconstruccione s de dos dientes.		
Visit a 10	2 Tratamientos de conductos	5 mL de difenhidramin a al 1% con epinefrina	

		Intrapulpal injection: 1mL de difenhidramin a al 1% con epinefrina	
Visita 11	Reconstrucciones de dos dientes.	No empleada	
Visita 12:	Preparacion de dos dientes para corona. Uso de hilo retractor e impresión de 6 dientes.	5 mL de difenhidramin a al 1% con epinefrina	
Visita 13	Colocacion de 6 coronas con cemento de ionomero de vidrio	No empleada	

Acorde con el numero de visitas y el tipo de procedimientos podemos observar que el mayor volumen de anestesico se empleo en procedimientos que involucraron mayor invasividad y mayor numero de tratamientos, tal fue el caso de la primera visita donde se realizaron extracciones y el uso de resinas para rellenar cavidades ocasionadas por caries.

No se asocio ningun tipo de reacción alergica a la difenhidraina ni a alguno de los volumenes utilizados, ni a la presencia del vasoconstrictor.

La paciente solo presento inflamación posoperatoria 24 horas despues de la primera cita, misma que cedio a las 48 horas.

Con lo que se concluye que el empleo de difenhidramina funciona como alternativa viable para aquellos pacientes con alergia franca a los anestesicos locales de tipo amida.

Las reacciones de hipersensibilidad tipo I incluyendo la anafilaxis se han reportado en un amplio espectro de agentes terapeuticos, estas mismas reacciones pueden ocurrir en un periodo de minutos a horas despues de la exposición. Este tipo de reacciones son impredecibles y no siempre estan relacionadas directamente a la dosis o el mecanismo de acción del farmaco con un relativo alto potencial de riesgo de mortalidad. Este tipo de reacción alergica se detona atraves de una re exposición al alergeno atraves de inyección, ingestión o contacto directo al alergeno ^(17, 18).

Otro de los factores que influyen en el desarrollo de reacciones adversas es la ansiedad. En la consulta dental del paciente pediatrico resulta muy común encontrar esta situación de tipo emocional y en algunos casos el manejo de este grupo de pacientes tiene que ser abordado atraves del empleo de tecnicas de sedación lo que contribuira al desarrollo de un tratamiento mas comodo.

Aylin C. et al⁽²¹⁾. En el año 2014 realizan un estudio con el objetivo de comparar los efectos hemodinamicos del clorhato de lidocaina al 2% con epinefrina 1:100,000 y el clorhato de mepivacaina al 3 % en 60 pacientes pediatricos bajo sedación sometidos a tratamiento de extracción dental de dientes deciduos. Se infiltraron los anestesicos locales previo a la sedación. Los resultados no

arrojaron ninguna diferencia significativa en el estado clínico de los pacientes tomando como referencia la escala FLACC, el número de dientes extraídos en cada paciente así como el tiempo transcurrido para el abordaje del tratamiento a realizar entre cada paciente hasta su alta.

Una característica de la lidocaina es su efecto vasodilatador, por esta razón se utiliza comúnmente acompañado por epinefrina que ayuda a disminuir la absorción por estructuras vasculares e incrementa la duración del efecto anestésico. La mepivacaina por su parte es considerado un agente anestésico importante por sus propiedades de mínima vasodilatación y su capacidad de producir un efecto anestésico local profundo, sin embargo este agente anestésico sin vasoconstrictor produce cortos periodos de efecto anestésico en tejidos blandos.

A pesar de la diversidad de presentaciones comerciales disponibles de soluciones anestésicas, la lidocaina es una de las de mayor uso.

Se ha demostrado que la lidocaina y la mepivacaina, dos anestésicos de tipo amida en las mismas concentraciones y acompañados del mismo vasoconstrictor tiene un efecto similar. En la literatura existen pocos estudios que comparen ambos anestésicos en relación a sus efectos posoperatorios, la disminución del dolor y la comodidad del paciente ⁽²⁰⁾ es decir que el manejo adecuado del dolor (prevención) durante los procedimientos dentales puede mejorar la relación entre el paciente y el operador, por otra parte la extracción de dientes bajo sedación en pacientes pediátricos podría ser segura con ambos anestésicos locales.

El desarrollo de agentes anestésicos locales seguros y con alta efectividad posiblemente ha sido uno de los avances más importantes en la ciencia dental en el último siglo.

Durante los últimos 20 años, las amidas han sido los agentes anestésicos locales que predominan en su uso dental. La lidocaina cuenta con una historia de más de 50 años brindando seguridad y efectividad en el proceso de anestesia en odontología.

Las variaciones en las características clínicas de los agentes anestésicos locales pueden atribuirse a diferencias en las propiedades químicas de sus estructuras moleculares cuando se encuentran interactuando con una entidad biológica.

La constante de disociación de un anestésico (pK_a) determina el pH al cual la formas ionizadas (cargadas) y no ionizadas (sin carga) del fármaco se encuentran en concentraciones iguales. Este valor es crítico para un efecto anestésico efectivo debido a que la forma no cargada de una molécula anestésica es esencial para permitir su difusión a través de la porción lipídica de las vainas nerviosas y membranas celulares.

Por el contrario solo la forma ionizada puede disolverse en el agua y difundirse a través del líquido extracelular y el citoplasma intracelular. Por lo tanto, el pK_a de un agente es el factor más importante y determinante en las propiedades de difusión y aparición del efecto del anestésico.

Como ejemplo La procaina, con un pK_a de 8.9, es un agente anestésico de tipo éster que se encuentra ionizado en un 98% en un pH tisular normal de 7.4. Después de una infiltración de este anestésico al encontrarse en su mayor parte ionizado no puede atravesar las membranas celulares, por lo tanto su período de latencia se prolonga de forma no deseada. Sin embargo, los anestésicos tipo amida que tienen valores en su constante de disociación oscilando entre 7.6 a 8.0, es decir un fracción menor en estado ionizado, se difunden con mayor facilidad a través de los tejidos permitiendo que el período

de latencia (tiempo que transcurre entre la aplicación del anestésico y la aparición del efecto deseado) sea menor.

Las características de solubilidad en lípidos de un anestésico local le brindan un mayor potencial de acción. La unión a proteínas es otra característica determinante de gran importancia en la duración de la anestesia ya que existe menor probabilidad que el anestésico que se adhiere a los componentes proteicos de las membranas nerviosas se difundan desde el sitio de acción y entren en la circulación sistémica.

Es claro que las propiedades de liposolubilidad, ionización y unión a proteínas contribuyen a las características clínicas de los anestésicos locales. Sin embargo, factores como el sitio de aplicación, concentración del fármaco y vasoconstrictor, el volumen de inyección y las propiedades vasodilatadoras inherentes del anestésico también influyen en el rendimiento clínico de un anestésico local.

La lidocaina se introdujo en la práctica médica en 1950, y debido a su excelente eficacia y seguridad se ha convertido en el prototipo de anestésico local dental de Norte América. Además de tener una excelente eficacia anestésica, la lidocaína tiene una alergenicidad limitada, con menos de 20 casos confirmados de reacciones alérgicas de Tipo I notificadas en los últimos 50 años. Dado el uso frecuente de anestesia local en odontología (500 000 a 1 000 000 de inyecciones diarias en los Estados Unidos y Canadá), la rara incidencia de reacciones de hipersensibilidad graves que amenazan la vida asociadas con la lidocaina es una ventaja clínica extremadamente importante.

La lidocaina está formulada en presentación de cartuchos como lidocaína al 2% con epinefrina 1:50,000, lidocaína al 2% con epinefrina 1:100,000 y lidocaína simple al 2%. La formulación de lidocaína al 2% con epinefrina

1:100,000 se considera el estándar de oro al evaluar la eficacia y seguridad de los anestésicos locales de reciente desarrollo ⁽²²⁾.

Conclusión.

En síntesis a los datos recabados y descritos en el presente trabajo, el empleo de anestésicos que brinden seguridad al paciente, elemento primordial en la fase de ejecución de procedimientos, resulta altamente importante para el operador ya que permite el abordaje de los distintos protocolos intervencionistas odontológicos por lo que el uso de hidrocloreto de lidocaina como anestésico de primera elección cumple con las características biológicas necesarias, sin embargo debemos aspirar a la mejora de moléculas que tengan efectos ideales.

Referencias Bibliográficas.

1. Collins V.J.: Historia de la anestesiología, Anestesiología, 3a. ed., México, Ed. Interamericana S.A., pp 3-28. 1996
2. Evans F.T., Gray T.C., General anaesthesia. London, Butterworth & Co., pp 1-17. 1959
3. Barash P.G., Cullen B.F., Stoelting R.K., Clinical Anesthesia. Philadelphia, JB. Lippincott Co., pp. 3-34. 1992
4. Gall H., Kaufmann R., Adverse reactions to local anesthetics: Analysis of 197 cases. Dermatologische Klinik der Universität. 1996; 0091: 6749/96.
5. Haas D. An update on local Anesthetics in Dentistry. J De l'Association dent. Canad. Octobre 2002; Vol:68 No9. 546-551.
6. Normalin A., Shahnaz M., et al. IgE-mediated hypersensitivity reaction to lignocaine- a case report. Tropical biomedicine. 2005 22(2): 179-183
7. Sambrook P.J., Smith W. et al. Severe adverse reactions to dental local anaesthetics: systemic reactions. Australian dental Journal 2011; 56: 148-153.
8. Mansuri S., Bhayat A., et al. A randomized control trial comparing the efficacy of 0.5% Centbucridine to 2% lignocaine as local Anesthetics in Dental extractions. International Journal of Dentistry. Volumen 2011; 4 pages.
9. Bushara P. et al., Hemodynamic changes associated with a novel concentration of lidocaine HCl for impacted lower third molar surgery. Journal of Dental Anesthesia and Pain Medicine. 2015, 15(3):121-128
10. Janas-Naze A, Osica P. The Incidence of lidocaine allergy in Dentist: An evaluation of 100 general dental practitioners. International Journal of Occupational Medicine and Environmental Health 2019; 32(3):333-339.
11. Gould H. et al. La Biología del IgE y la base de la enfermedad alérgica. Annu Rev Immunol 21:579-628.

- 12.-Bina. B DMD. Et al. True Allergy to Amide local Anesthetics: A review and Case Presentation. *Anesthesia Progress. American Dental Society of Anesthesiology*. 2018 Summer, 65(2):119-123.
- 13.-Rood JP. Adverse reaction to dental local anaesthetic injection-“allergy” is not the cause. *Br. Dent. J.* 2000. 189.7: 380-384.
- 14.-Hersh EV. Pinto A. Saraghi M., et al. Double-masked, randomized, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and tolerability of intranasal K305 (3%tetracaine plus 0.05% oxymetazoline) in anesthetizing maxillary teeth. *Journal of American Dental Association*. 147:278-287, 2016.
- 15.-Pallasch TJ. Vasoconstrictors and the heart. *J. California Dental Association*. 1986
- 16.-Seng GF. Gay BJ. Dangers of Sulfites in Dental Local Anesthetic solutions: Warning and Recommendations. *Journal of American Dental Association* 1986:113:769-770.
- 17.-Shelley S. et al. Immediate-type hypersensitivity drug reactions. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2014 Jul. 78(1):1-13.
- 18.-Castells M. Diagnosis and management of anaphylaxis in precision medicine. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2017 August 140(2):321-333.
- 19.-Silva LC. Et al. Articaine versus lidocaine for third molar surgery: A randomized clinical study. *Medicina oral, patologia oral, cirugia bucal*. 12:139-144, 2007.
- 20.-Porto G. G et al. Evaluation of lidocaine and mepivacaine for inferior third molar surgery. *Medicina oral, Patologia oral, Cirugia Bucal* 12:60-64, 2007.
- 21.-Voepel-Lewis T. “Reliability and validity of the face, legs, activity, cry, consolability behavioral tool in assessing acute pain in critically ill patients”. *American journal of critical care*. 19 (1): 55-61.
- 22.-Paul A. Moore. Et al. “Local Anesthetics: Pharmacology and Toxicity”. *Dental Clinics of North America* 54 (2010) 587-599.