



UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE CUENCA

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE ODONTOLOGÍA

**CAPÍTULO LIBRO DE FARMACOLOGÍA:
ANESTÉSICOS LOCALES EN ODONTOLOGÍA**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE ODONTÓLOGO**

AUTOR: ADRIANA MISHÉL COELLO ALVARADO

DIRECTOR: OD. ESP. MARÍA CRISTINA ALVEAR CÓRDOVA

CUENCA - ECUADOR

2022

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE ODONTOLOGÍA

**CAPÍTULO LIBRO DE FARMACOLOGÍA: ANESTÉSICOS LOCALES
EN ODONTOLOGÍA**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE ODONTÓLOGO**

AUTOR: ADRIANA MISHEL COELLO ALVARADO

DIRECTOR: OD. ESP. MARÍA CRISTINA ALVEAR CÓRDOVA

CUENCA - ECUADOR

2022

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO

CAPÍTULO IV

ANESTÉSICOS

LOCALES EN

ODONTOLOGÍA

María Cristina Alvear - Córdova¹

malvearc@ucacue.edu.ec

Rafael Antonio Vintimilla -Loyola²

ravintimilla16@est.ucacue.edu.ec

Adriana Mishel Coello-Alvarado¹

amcoelloa42@est.ucacue.edu.ec

Edisson Mauricio Pacheco Quito¹

epachecoq@ucacue.edu.ec

1.Unidad Académica de Salud y Bienestar, Carrera de Odontología, Universidad Católica
de Cuenca, Ecuador.

2. Ministerio de Salud Pública del Ecuador.

ÍNDICE

1. Introducción.....	4
1.1 Neurona.....	5
2.2. Fibras Nerviosas	6
2.3. Conducción del Impulso Nervioso	8
2. Historia	10
2.1. El Descubrimiento de la Anestesia Local	10
2.2. La Evolución Histórica de la Anestesia Local en Odontología.....	11
3. Estructura Química.....	12
4. Indicaciones Terapéuticas.....	14
4.1 Anestesia Tópica.....	14
4.2 Anestesia por Infiltración.....	15
4.2.1 Bloqueo Nervioso Regional	15
4.2.2 Iontoforesis.....	15
5. Farmacodinamia y Farmacocinética	15
5.1 Farmacodinamia	15
5.1.1 Factores que Modifican el Efecto Anestésico.....	17
5.2 Farmacocinética.....	19
5.2.1 Absorción	19
5.2.2 Distribución.....	19
5.2.3 Metabolismo.....	20
5.2.4 Excreción	21
5.3 Interacciones Farmacológicas.....	21
6. Clasificación	22
6.1 Agentes Farmacológicos del Tipo Amida	22
6.1.1 Lidocaína.....	22
6.1.2 Mepivacaína.....	23

6.1.3 Articaína	24
6.1.4 Prilocaina.....	25
6.1.5 Bupivacaína.....	26
6.2 Agentes Farmacológicos de Tipo Éster.....	27
6.2.1 Benzocaína.....	27
7. Vasoconstrictores	28
8. Cálculo de Dosis del Anestésico Local	31
9. Seguridad de los Anestésicos Locales	33
9.1 Intoxicación Sistémica por Anestésicos Locales (ISAL)	33
9.1.1 Presentación Clínica de ISAL.....	36
9.1.2 Manejo y Tratamiento de la ISAL.....	38
9.2 Reacciones de Tipo Alergénico por Anestésicos Locales	39
9.3 Uso de Anestésicos Locales en el Embarazo	40
10. Estrategias para Mejorar el Efecto de los Anestésicos Locales	43
10.1 Anestésicos Locales y Aines	43
10.2 Anestésicos Locales sin Aguja	44
10.2.1 Films o Películas Bucales	44
10.2.2 Uso de Parches Iontoforéticos	45
11. Referencias Bibliográficas	47

1. Introducción

La anestesia local constituye la columna vertebral de las técnicas de control del dolor en odontología, los anestésicos locales son medicamentos seguros, cuando se utilizan correctamente, y eficaces para prevenir y tratar el dolor perioperatorio y postoperatorio¹. Por esta razón, la rama de Odontología es capaz de incorporar información basada en evidencia sobre el uso de anestésicos locales debido a los considerables datos científicos generados por el proceso de aprobación de medicamentos de la Food and Drug Administration (FDA).

Los anestésicos locales comienzan su acción terapéutica inmediatamente después de su aplicación en un tejido, mediante la inyección en un espacio anatómico adyacente a un tronco venoso (bloqueo regional) o terminaciones nerviosas (infiltración), determinando la eliminación de la transmisión del dolor en áreas pequeñas de la cavidad oral. Además de inhibir la sensibilidad al dolor transmitida por las fibras aferentes vegetativas, estos fármacos provocan un bloqueo oportuno y reversible de la conducción del impulso nervioso, inhibiendo la función sensorial y motora de las fibras nerviosas sin causar alteración de la conciencia.²

Los anestésicos locales más utilizados en odontología son las aminas terciarias, estos poseen un anillo aromático lipofílico que se conecta a un grupo amino hidrofílico por medio de una cadena intermedia hidrocarbonada. Su clasificación depende de su cadena intermedia diferenciándose en dos grupos ésteres y amidas. La procaína es un anestésico de tipo éster que se hidroliza de manera fácil en soluciones acuosas en cambio la hidroxilación de los anestésicos de tipo amida es mucho más lenta³.

El trabajo investigativo durante las últimas décadas ha conducido a la comprensión de que el principal sitio de acción de los anestésicos locales es a nivel de los canales de sodio dependientes de voltaje, y que estos constituyen la base del funcionamiento de todos los tejidos eléctricamente excitables, incluidas las neuronas periféricas, centrales y los tejidos conductores del corazón, este contexto explica los signos y síntomas de reacciones adversas como la toxicidad sistémica que se observan a niveles sanguíneos elevados del anestésico local¹ .

1.1 Neurofisiología

1.1 Neurona

La neurona constituye la unidad estructural del sistema nervioso o también llamada célula nerviosa, la cual transmite mensajes entre el sistema nervioso central (SNC) a diferentes zonas del organismo; se pueden distinguir dos tipos de neuronas básicas: sensitivas (aférentes) y motoras (eferentes), estas neuronas difieren en su estructura básica de forma notable. Las encargadas de transmitir la sensación dolorosa son las neuronas sensitivas estas constan de tres porciones fundamentales. La zona dendrítica o proceso periférico está compuesto por terminaciones nerviosas libres en sus ramificaciones, siendo este el fragmento más distal de la neurona sensitiva. En la neurona las terminaciones nerviosas libres contestan a estímulos generados en los tejidos a los que residen y producen un impulso que se transmite centralmente a lo largo del axón. El axón se distingue como un fragmento delgado similar a un cable muy largo. En su extremo central o mesial se puede estudiar una ramificación similar a la que se observa en el proceso periférico; no obstante, estas ramificaciones establecen sinapsis con muchos núcleos en el SNC con la finalidad de diferenciar los impulsos sensitivos (entrantes) para sus ubicaciones más adecuadas en el SNC para ser interpretadas. El tercer componente de la neurona es el cuerpo celular. Con anterioridad se mencionó que la neurona sensitiva del cuerpo celular se encuentra en algún trayecto del axón, esta es la encargada de ser la vía principal

de transmisión del impulso nervioso, por esta razón esta estructura no está implicada en el proceso de transmisión del impulso ya que su función primordial es la de proveer el apoyo vital metabólico para toda la neurona^{2,3}.

2.2. Fibras Nerviosas

Se consiguen distinguir dos enormes grupos de fibras nerviosas en el sistema nervioso periférico estas son las mielinizadas y no mielinizadas; las fibras no mielinizadas son pequeñas y configuran grupos de axones, las cuales están rodeadas por una única capa de células de Schwann, los componentes de las fibras mielinizadas son axón, la célula de Schwann y la cubierta cilíndrica de mielina la misma que envuelve al axón, esta se obstaculiza en interrupciones frecuentes exhibiendo al axón en regiones llamadas nodos de Ranvier⁴.

Ahora bien, mencionamos que las fibras nerviosas al momento de ingresar los anestésicos locales van a diferir de forma significativa en su susceptibilidad al bloqueo de estos fármacos. Los anestésicos locales en primer lugar tienen preferencia en el bloqueo de las fibras de diámetro más pequeñas, debido a que la distancia al que estas fibras propagan pasivamente el impulso eléctrico es más corta. A pesar de ello, una cantidad variable de fibras de tamaño más grande son bloqueadas antes de que desaparezca el elemento del potencial de acción compuesta de la pequeña fibra. Especialmente los nervios mielínicos se bloquean antes que los nervios amielínicos siendo estos de igual diámetro. A modo de ejemplo citamos que las fibras B preganglionares se bloquean antes que las fibras C amielínicas de tamaño pequeño, las cuales están involucradas en la transmisión del dolor⁵.

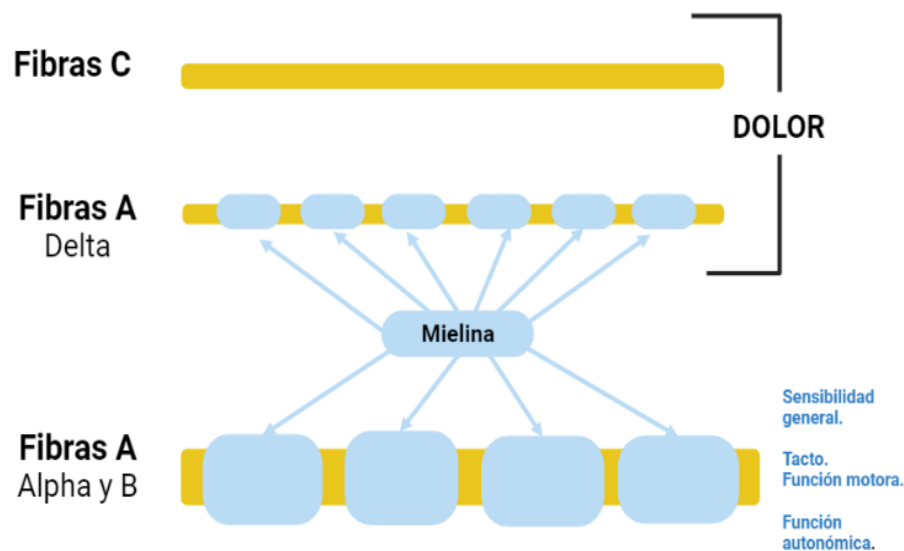


Figura 1. 1. Indican las fibras nerviosas que actúan en el bloqueo del impulso nervioso

El bloqueo de los anestésicos locales es evidente a repeticiones de despolarización más altas. El dolor generado se produce por las fibras sensoriales, las cuales poseen una duración del potencial de acción relativamente larga debido a su alta velocidad de disparo. El disparo de las fibras motoras es mucho más tardío y su duración del potencial de acción es más corto. En la transmisión del dolor de alta frecuencia participan las fibras delta y C de tipo A, esto favorece el bloqueo de estas fibras antes y con muy bajas concentraciones de anestésicos locales.

Tabla 1.1. Tamaño referente y susceptibilidad de distintos tipos de fibras nerviosas a los anestésicos locales⁵.

Tipo de Fibra	Función	Diámetro (µm)	Mielinización	Conducción Velocidad (m/s)	Sensibilidad al Bloqueo
Tipo A					
Alfa	Propiocepción, motor	12-20	Pesado	70-120	+
Beta		5-12	Pesado	30-70	++
Gamma	Toque, presión	3-6	Pesado	15-30	++
Delta	Huesos musculares Dolor, temperatura	2-5	Pesado	5-25	+++
Tipo B	Autonómico preganglionar	<3	Ligero	3-15	++++
Tipo C	Dolor	0.4-1.2	Ninguna	0.5-2.3	++++

Espina dorsal Simpático	Posgangliónico	0.3-1.3	Ninguna	0.7-2.3	++++
-------------------------	----------------	---------	---------	---------	------

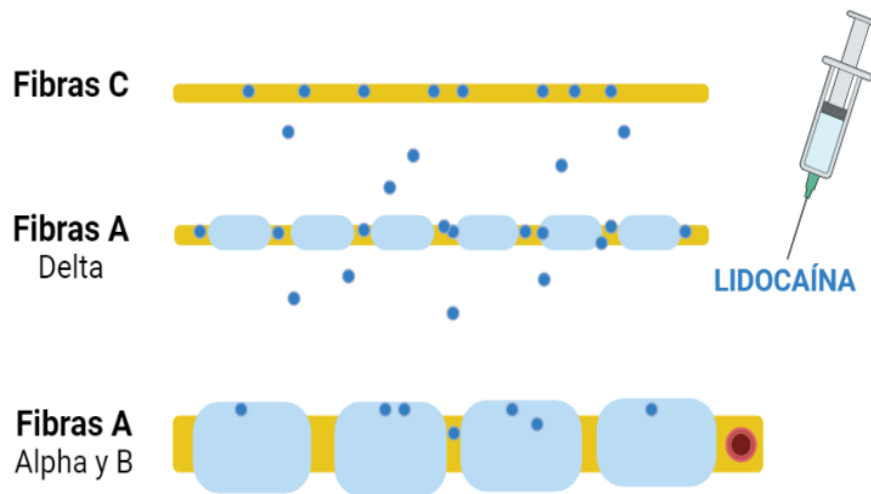


Figura 1.2. Efecto que produce el ingreso de Lidocaína en las fibras nerviosas, inhibiendo la generación y conducción del impulso.

2.3. Conducción del Impulso Nervioso

La conducción del impulso nervioso cambia cuando un anestésico local es ingresado a un área determinada porque va a bloquear de manera reversible dicha conducción ayudando a inhibir la membrana del nervio, lo cual permite la excitación en sus fibras como son: A mielínicas y C no mielíticas, de igual forma en la fase de despolarización animoran la velocidad de su proceso y reduce la entrada de los iones de sodio. Esto nos indica que disminuye la filtración con relación al sodio, reduciendo la velocidad de la despolarización, por esta razón este potencial de acción no va alcanzar su valor de umbral; finalmente esto va a establecer una falla en la conducción de este impulso⁶.

Una explicación más detallada de lo mencionado con anterioridad, cuando se da un estímulo nervioso comienza la despolarización de la membrana. En el *estado*

activo el campo eléctrico creado activa los canales de sodio permitiendo el paso de los iones Na^+ que de forma masiva pasa al medio intracelular. El potencial transmembrana negativo se convierte en positivo (10mV). En el *estado inactivo* la membrana se despolariza al máximo lo cual hace que se disminuya la permeabilidad del canal de sodio, acabando por este canal su paso de iones Na^+ . En tal caso se permeabiliza el canal de potasio recorriendo este ion por una gradiente de concentración desde el interior al exterior⁶.

Después se reconstruye la fase inicial. La bomba Na-K transporta los iones: el Na^+ hacia el exterior y el K^+ hacia el interior, esto se denomina repolarización de la membrana, porque el canal de sodio cambia de estado inactivo ha estado en reposo. En el potencial eléctrico transmembrana se traduce estos movimientos iónicos, lo cual dan lugar al potencial de acción que se va propagando en toda la fibra nerviosa, este proceso dura 1mseg. Un 30% de este tiempo se le atribuye a la despolarización y la repolarización sucede más lenta⁷.

A través de una haz de nervios se distribuyen los anestésicos locales desde el manto externo del axón hasta el núcleo interno, los axones externos en sus estructuras inervadas primero mostraran una pérdida de sensibilidad, seguidas por las estructuras inervadas por el núcleo; esto explica que el caso del nervio alveolar inferior pierde la sensibilidad, esto sucede de proximal a distal siendo el labio el último en ser anestesiado y la recuperación sucede de la misma forma de proximal a distal, en donde el labio es el último en recobrar la sensibilidad⁸.

2. Historia

2.1. El Descubrimiento de la Anestesia Local

Se sabe desde hace siglos que el masticar las hojas de coca provoca entumecimiento de la lengua y de los labios, este suceso e hito histórico en la odontología merece describirlo con ciertos detalles. Gaedeke extrajo el principio activo de la hoja de coca en 1855 y lo denominó eritroxilina⁹. En 1858, el gobierno austriaco envió la fragata Novara en una expedición alrededor del mundo y un experto en comercio a bordo llamado Dr. Scherzer fue quien tomó muestras de la hoja de coca y, al regresar, se las entregó a un químico de la Universidad de Gottingen en Alemania, llamado Wohlerl, este último y su asistente Niemann aislaron el extracto cristalino de la hoja de coca y denominaron al alcaloide cocaína¹⁰.

En 1879 Van Anrep, observó los efectos adormecedores locales de la cocaína en la garganta¹¹. Sin embargo, fue Karl Koller oftalmólogo de Viena, quién en 1884 reunió toda esta información y descubrió las propiedades anestésicas locales de la cocaína llegando a emplearla por primera vez como anestésico en una operación ocular¹².

El descubrimiento de Koller tuvo un enorme impacto de inmediato, es así, que, dentro del siguiente año, la cocaína se usaba en todas partes del mundo. Curiosamente Koller tenía apenas 27 años cuando condujo al uso generalizado de anestésicos locales. Es necesario mencionar que los anestésicos locales, son fármacos que todavía se encuentran entre los más importantes y de uso frecuente en las ramas de Medicina, Cirugía, Odontología y Anestesia en la actualidad. A principios del siglo XX, se había ya descubierto la anestesia general, local, regional y tópica¹³.

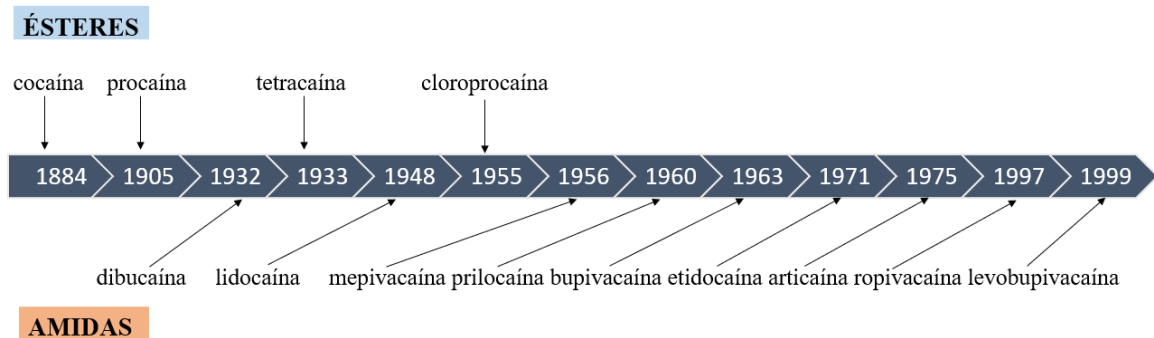
2.2. La Evolución Histórica de la Anestesia Local en Odontología.

Se hizo evidente que la cocaína era una sustancia muy tóxica y, entre 1884 y 1891, se habían notificado 200 casos de toxicidad y se habían producido hasta 13 muertes¹⁴. La cocaína también se identificó como una sustancia adictiva. Químicos y farmacólogos estudiaron la estructura de la cocaína para conducir a la introducción del primer anestésico local sintético, "*la novocaína*", que más tarde se llamaría procaína hasta el año de 1904¹⁵. La procaína era un compuesto aminoéster y, aunque mucho menos tóxico que la cocaína, no fue el anestésico local más confiable, tenía una acción bastante corta, era algo inestable y estaba asociado con reacciones alérgicas. En los años siguientes, se probaron numerosos anestésicos locales con resultados variables, pero la procaína, incluso con sus limitaciones, todavía se consideró el estándar de oro durante casi 50 años. En la década de 1940, Löfgren y Lundqvist de Suecia experimentaron con compuestos anestésicos locales y descubrieron la xilocaína, también conocida como lidocaína, un compuesto aminoamida que demostró ser un anestésico local excepcional¹⁶. La lidocaína reemplazó rápidamente a la procaína como el estándar de oro de los anestésicos locales, demostró ser estable y las reacciones alérgicas ocurrieron con muy escasa frecuencia. Hasta la fecha, la lidocaína se considera el estándar de oro de los anestésicos locales sus características clínicas demostrablemente superiores en comparación con los aminoésteres, llevaron a su rápida adopción y al desarrollo de otros fármacos en esta misma categoría. Los anestésicos locales de aminoamida mepivacaína (1960), prilocaína (1965), bupivacaína (1972) y etidocaína (1976), fueron "prestados" de la medicina para su uso en la profesión dental¹⁷.

El anestésico local articaína se sintetizó en Alemania en 1973 y se introdujo en el uso clínico en odontología en 1976. La articaína fue aprobada para su uso en Canadá en 1984 y en los Estados Unidos en el año 2000. Representaba el primer

y único anestésico local desarrollado específicamente para uso en odontología. La articaína, aunque clasificada como una aminoamida, posee características químicas de los grupos aminoamida y aminoéster de los anestésicos locales. Se ha transformado en un anestésico local considerablemente conocido donde quiera que esté disponible^{18,19}.

Figura 1.3. Cronología de los Anestésicos Locales⁵.



3. Estructura Química

Las literaturas han citado clasificaciones específicas de anestésicos locales de acuerdo a su duración de acción y a su estructura química. De forma general se considera a los anestésicos locales de acción: *corta* (procaína), *intermedia* (mepivacaína, lidocaína y prilocaína) y *prolongada* (bupivacaína, etidocaína). Su clasificación de acuerdo a la estructura química permite una mejor comprensión de sus particularidades clínicas. Se han clasificado químicamente como amino-ésteres (cocaína, procaína, tetracaína, benzocaína) y amino-amidas (lidocaína, mepivacaína, prilocaína, articaína, bupivacaína, ropivacaína, etidocaína). Los anestésicos locales amino-éster son hidrolizados en el plasma por las colinesterasas, mientras que las amidas son metabolizadas en el hígado por el sistema enzimático del citocromo P450. Los productos metabólicos de los agentes de tipo éster pueden ser alérgicos por su similitud molecular con el ácido para-amino benzoico (PABA). Por otro lado la articaína se distingue de los anestésicos locales amino-amidas por dos características de estructura únicas: posee un anillo de tiofeno que contiene azufre, lo cual aparentemente contribuye

a su capacidad de difundirse a través de los tejidos duros y blandos con mayor facilidad a diferencia de otros anestésicos locales convencionales, en segundo lugar posee una cadena lateral de éster que debido a que se hidroliza rápidamente por las esterasas no hepáticas produce una inactivación más rápida del fármaco después que abandona su sitio de acción terapéutica, lo que contribuye a una vida media plasmática relativamente corta de aproximadamente 23 min. A estas formulaciones químicas se agregan vasoconstrictores con la finalidad de contraer los vasos sanguíneos en el área de inyección, reducir la tasa de absorción del anestésico en el torrente sanguíneo y por ende reducir la toxicidad^{2,20-22}.

Todas las moléculas anestésicas se caracterizan por tener en su estructura:

- a) ***Un anillo aromático hidrofóbico:*** confiere características lipofílicas es decir determina la habilidad para penetrar la bicapa lipídica de la membrana neuronal y así alcanzar su sitio de acción. A este anillo se le atribuye la responsabilidad de la penetración, difusión, fijación y actividad del fármaco^{2,20}.
- b) ***Una cadena intermedia:*** por enlace éster o amida se produce la unión al grupo aromático en donde influye tanto en su duración, metabolismo y toxicidad del fármaco²⁰.
- c) ***Una cadena hidrocarbonada:*** Con el aumento del tamaño de la cadena se produce una influencia en la liposolubilidad del anestésico².
- d) ***Un grupo terminal hidrofílico:*** que se encuentra ionizado o sin ionizar. Solamente la forma no ionizada (liposoluble), difunde al interior del nervio. La acidez de los tejidos reduce la eficiencia del anestésico por que paraliza la liberación de la base libre²⁰.

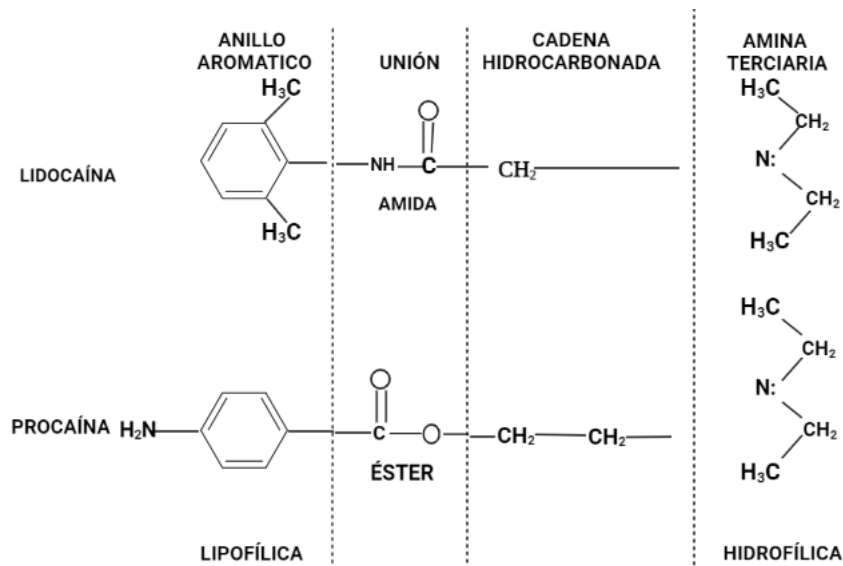


Figura 1.4. Muestra la liposolubilidad e hidrosolubilidad de los anestésicos locales.

En la actualidad el uso de anestésicos de tipo éster es limitado y se ha descontinuado su empleo parenteral por el reporte de reacciones alérgicas asociadas. El único agente farmacológico empleado en la actualidad de esta familia es la benzocaína, la cual se utiliza como agente tópico en gel al 20%. Por otro lado, los anestésicos tipo amida han mostrado un gran perfil de seguridad con disminución en la incidencia a reacciones alérgicas, acción intermedia satisfactoria y potencia analgésica adecuada. Cifras de incidencia real de reacciones alérgicas asociadas a esta familia no superan el 1% y no parece existir reacciones alérgicas cruzadas en esta familia. Sin embargo, es manifiesto que reacciones tóxicas por la sobredosis del fármaco si han sido vinculadas a las amidas. Las propiedades del grupo amida favorecen su uso en la cavidad bucal^{2,20,22}.

4. Indicaciones Terapéuticas

4.1 Anestesia Tópica

Se denomina así a la anestesia producida por sustancias farmacológicas aplicadas sobre la piel o mucosas a través de medios químicos, con el fin de conseguir efectos localizados. En odontología se usa para disminuir el dolor que

produce la punción con la aguja durante la inyección anestésica y de esta forma mitigar la ansiedad. Para la anestesia tópica se utilizan anestésicos locales del tipo amida como la Lidocaína en concentraciones entre el 5 % y 20% de acuerdo a la presentación comercial ya sea pomada, spray, aerosol, atomizador o parche, y anestésicos locales del tipo éster como la benzocaína en gel al 20%².

4.2 Anestesia por Infiltración

Se inyecta la solución anestésica en el área específica de interés o alrededor de ella, es la vía más común utilizada para administrar anestésicos locales, se inyecta el anestésico directamente en el tejido subcutáneo por debajo de la piel.

4.2.1 Bloqueo Nervioso Regional

Se consigue al aplicar la solución anestésica cerca de un nervio o plexo nervioso, para conseguir el bloqueo en todo el territorio involucrado por el mismo, esta técnica se utiliza con frecuencia en los procedimientos dentales.

4.2.2 Iontoforesis

Se utiliza una pequeña corriente eléctrica para forzar a las moléculas del anestésico a pasar al interior del tejido. Esta técnica se utiliza fundamentalmente en Odontología, al eliminar la necesidad de inyectar los anestésicos. Dispositivos sin aguja aprobados para su uso en el área de Odontopediatría suministran anestésicos en polvo a través de gas presurizado para reducir el dolor de la inyección^{22,23}.

5. Farmacodinamia y Farmacocinética

5.1 Farmacodinamia

El sitio primordial de acción de los anestésicos locales son los canales de sodio dependientes de voltaje, mismos que constituyen la base del funcionamiento de los tejidos eléctricamente excitables, incluidas las neuronas periféricas y centrales, así como los tejidos conductores del corazón. Esto explica la razón por la cual, los signos y síntomas típicos de toxicidad sistémica de los anestésicos locales cuyo acrónimo en inglés es LAST (Local Anesthetic Systemic Toxicity),

observada a niveles sanguíneos altos, afecta a estos tejidos eléctricamente excitables. El bloqueo nervioso causado por los anestésicos locales inicia inmediatamente después de la inyección del fármaco en el tejido diana. Tras el equilibrio de la solución de anestésico local con el líquido extracelular, la forma no cargada (no ionizada) del anestésico penetra la membrana nerviosa y entra en el espacio intraneuronal. Una vez allí el fármaco se equilibra en formas con carga positiva según la ecuación de Henderson – Hasselbalch, para unirse en su sitio activo que se encuentra dentro del canal de sodio activado por voltaje, en la sexta hélice transmembrana de la subunidad alfa respectivamente²¹. Los canales de sodio dependientes de voltaje son grandes complejos multiméricos que existen en tres estados: cerrado, abierto e inactivo (*Figura 1.5*). Contribuyendo así al control de la excitabilidad de la membrana. La unión del anestésico local estabiliza el canal de sodio en una forma inactivada, en la cual no puede conducir iones de Na^+ . La acumulación de un número suficiente de canales inactivados previene la excitación neuronal y la posterior propagación del potencial de acción. Existen ciertos factores o rasgos intrínsecos que pueden alterar la susceptibilidad de los nervios al bloqueo del fármaco como es el diámetro neuronal, las fibras de mayor diámetro se bloquean más tarde que las fibras más pequeñas, ya que la distancia sobre una fibra grande puede propagar pasivamente un impulso eléctrico mayor. La aparición del bloqueo en las fibras sensoriales describe cinco parámetros específicos: temperatura, dolor, tacto ligero, presión y propiocepción²⁵.

DIAGRAMA CANAL DE SODIO

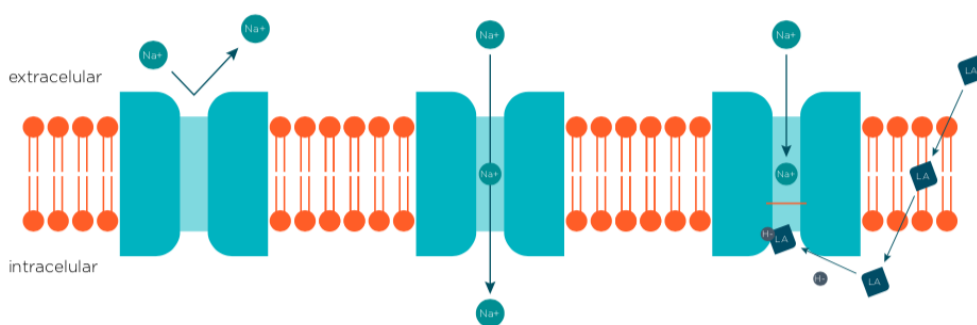


Figura 1.5. Representación de los canales de sodio en varios estados de activación, en una membrana celular neuronal. A la izquierda, el canal de sodio es impermeable al paso de iones. En el medio, el canal de sodio activado permite que los iones de sodio fluyan hacia el interior de la célula y desencadenen el potencial de acción. A la derecha, el canal de sodio está bloqueado el anestésico local, mismo que atravesó la membrana fosfolipídica únicamente en su forma no ionizada.

5.1.1 Factores que Modifican el Efecto Anestésico

Recalcando lo establecido con anterioridad con respecto a la estructura química, los anestésicos locales como bases débiles existen en solución molecular ionizada (solubles en agua) y no ionizada (solubles en lípidos), *la forma no ionizada* del fármaco es la única que atraviesa la membrana de fosfolípidos. El grado de ionización del fármaco está determinado por la constante de disociación (pK_a), y el pH del fluido circundante. La constante de disociación (pK_a) del fármaco representa el pH al que el 50% de las moléculas existen en forma soluble en lípidos y 50% en forma soluble en agua. Moléculas anestésicas locales con pK_a que se acerca al pH fisiológico tienen una mayor concentración de la forma liposoluble no ionizada, es decir los fármacos con un pK_a menor se presentan en mayor grado en una forma no ionizada, por ende, difunden más fácilmente a través de las membranas celulares. A pH fisiológico, una fracción significativa del fármaco se encuentra en forma no ionizada y cruza fácilmente la membrana hacia el espacio citosólico de la célula nerviosa²⁶. Un pH disminuido o ácido tiene

un papel esencial en el mecanismo de acción de los anestésicos, determinando una falla de la solución farmacológica local para producir el bloqueo nervioso ante tejidos que se encuentran inflamados e infectados, en estas condiciones el pH del líquido extracelular podría caer hasta 0,5 unidades de pH ²⁷.

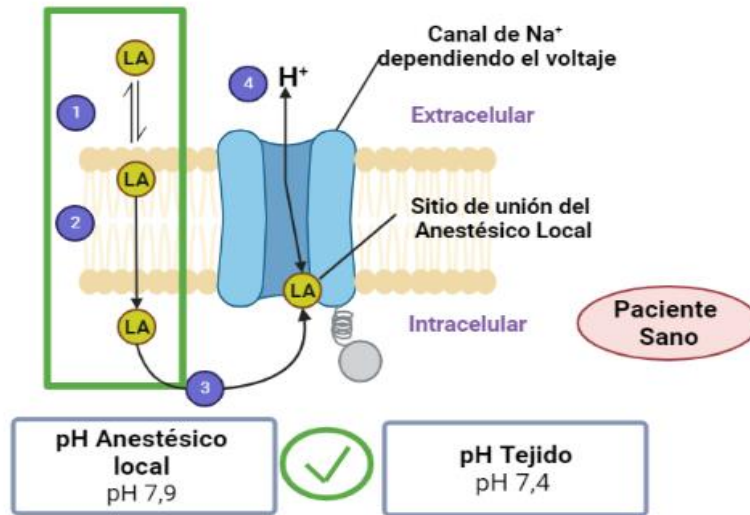


Figura 1.6. Efecto deseado de un anestésico local cuando es ingresado a la membrana celular en pacientes ASA I.

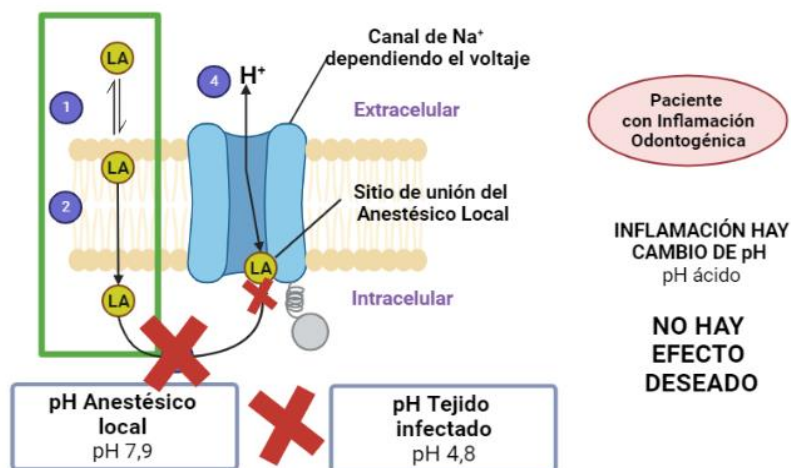


Figura 1.7. Efecto no deseado del anestésico local por presencia de una infección que cambia el pH y lo disminuye a 4,8.

5.2 Farmacocinética

5.2.1 Absorción

Estos fármacos se aplican en odontología de forma tópica (contacto) o por inyección subcutánea. Además de generar el efecto en el sitio de acción, pueden ocasionar manifestaciones importantes colaterales en otros sistemas del organismo. Dichos efectos dependen directamente del sitio de inyección y de la velocidad de absorción del fármaco en sangre. A nivel del Sistema Nervioso Central los anestésicos pueden atravesar la barrera hematoencefálica y ejercer un efecto sobre neuronas centrales. Por ello es posible que si las concentraciones sanguíneas del fármaco aumentan se presenten efectos como excitación, temblores, convulsiones clónica o incluso depresión de la consciencia y ventilación que conllevan a paro cardíaco y muerte. La absorción sistémica puede estar influenciada por diversos factores a ser considerados por el clínico: paso intempestivo del fármaco al torrente circulatorio, el número y tamaño de los vasos capilares que se encuentran en el sitio de inyección. Si en el sitio de punción discurren vasos de gran calibre, la posibilidad de una inyección intravascular accidental se incrementa²².

5.2.2 Distribución

Los anestésicos locales se distribuyen en los órganos de acuerdo con su densidad vascular. Esto explica el hecho que, órganos muy vasculares, como el cerebro, corazón, pulmones, hígado y riñones, estén expuestos a un anestésico local no metabolizado a una concentración máxima. El fármaco se absorbe dentro de cada órgano de acuerdo con el coeficiente de partición tejido- plasma. Los pulmones desempeñan un importante papel amortiguador al absorber todo el impacto de la sangre venosa cargada de fármacos, sin embargo, esta acción amortiguadora del pulmón es saturable²⁸.

5.2.3 Metabolismo

Los ésteres se metabolizan mediante hidrólisis por acción de la colinesterasa del plasma y por las esterasas del hígado; esto produce liberación de ácido paraaminobenzoico que posee características alergénicas. Las amidas sufren una biotransformación a nivel únicamente hepático con la excepción de la prilocaína que se metaboliza en plasma y riñones²². Los anestésicos locales de tipo amida experimentan tasas variables de metabolismo por parte de enzimas microsomales ubicadas en el hígado. El primer paso es la conversión de la base amida en ácido aminocarboxílico y un derivado de anilina cíclica. El metabolismo completo generalmente implica otros pasos, como la hidroxilación del resto de anilina y la N-desalquilación del ácido aminocarboxílico. La prilocaína sufre el metabolismo más rápido; la lidocaína y mepivacaína son intermedias; mientras que la etidocaína, bupivacaína y ropivacaína experimentan el metabolismo más lento. El metabolismo de las amidas en comparación con los ésteres es más complejo y más lento. Esta biotransformación más lenta significa que los aumentos sostenidos de las concentraciones plasmáticas de las amidas y, por lo tanto, la toxicidad sistémica, son más probables que con los anestésicos locales del tipo éster. Además, los efectos farmacológicos acumulativos de los anestésicos locales del tipo amida son más probables. Las disminuciones en la función hepática (cirrosis hepática) o el flujo sanguíneo hepático (insuficiencia cardíaca congestiva) reducirán la tasa metabólica y predispondrán a los pacientes a la toxicidad sistémica. Los metabolitos de la prilocaína (ortotoluidina y nitrosotoluidina) se acumulan después de grandes dosis del fármaco, convirtiendo la hemoglobina en metahemoglobina y desencadenando una condición adversa sistémica denominada metahemoglobinemia adquirida. La benzocaína de uso tópico también ha sido asociada a la presencia de metahemoglobinemia razón por la cual su uso se encuentra restringido en menores de dos años. El tratamiento de la metahemoglobinemia significativa incluye la administración intravenosa de azul de metileno (1 a 2 mg/kg de una

solución al 1% durante 5 min; la dosis total no debe exceder los 7 a 8 mg/kg). El azul de metileno reduce la metahemoglobina (Fe^{3+}) a hemoglobina (Fe^{2+})²⁹.

5.2.4 Excreción

Luego de que el organismo absorbe, distribuye y biotransforma los anestésicos locales y sus metabolitos, estos son excretados hacia el medio externo por vía hepática, pulmonar, pero la más habitual es por vía renal es decir por los riñones. Cabe mencionar que el estado físico del paciente puede influenciar para que se de esta excreción, por esta razón hay que tener en cuenta algunas consideraciones y mucho cuidado con pacientes que presenten problemas hepáticos o que presentan insuficiencia renal^{22,30}.

5.3 Interacciones Farmacológicas

Los anestésicos locales bloquean los ganglios autonómicos y la transmisión neuromuscular, lo que puede llevar a una pérdida del tono muscular visceral y esquelético. Por este motivo son capaces de potenciar el efecto de los fármacos bloqueantes neuromusculares y deben utilizar con gran cautela en pacientes con miastenia grave²³. Es fundamental que se respeten los anestésicos locales como depresores del Sistema Nervioso Central, por ende, potenciarán cualquier depresión respiratoria asociada al uso concomitante de sedantes y opioides. Se han documentado consecuencias catastróficas de esta interacción medicamentosa en pacientes pediátricos que reciben sedación preoperatoria junto con dosis excesivas de anestésicos locales. Las formulaciones de anestésicos locales que incluyen vasoconstrictores o vasopresores simpaticomiméticos como la epinefrina, norepinefrina y levonordefrina en su composición implican una consideración especial en cuanto a las interacciones entre vasopresores y antidepressivos tricíclicos e inhibidores de la MAO. Los antidepressivos producen cierto grado de excitación cardíaca, especialmente con dosis altas. Los efectos cardiotónicos añadidos producidos por la epinefrina o la levonordefrina siempre

deben tenerse en cuenta para los pacientes que toman cualquier medicamento capaz de producir efectos simpaticomiméticos. Aunque es una consideración menor, la hemostasia y la duración de la anestesia atribuidas a la vasoconstricción pueden atenuarse con medicamentos que actúan como antagonistas de los receptores alfa adrenérgicos en los vasos sanguíneos. Estos incluyen muchos de los agentes antipsicóticos, antidepresivos tricíclicos y bloqueadores alfa recetados para la hipertensión, como la doxazosina³¹.

6. Clasificación

6.1 Agentes Farmacológicos del Tipo Amida

6.1.1 Lidocaína

En odontología es el anestésico más utilizado y desde su inicio se ha mantenido como el "estándar de oro" para los anestésicos locales dentales. Fue esta droga la que desplazó a la poderosa "novocaína" o procaína hace casi 70 años. En los Estados Unidos, la lidocaína está disponible en cartuchos dentales como una solución al 2 % con 1:100 000 epinefrina y 1:50 000 epinefrina. La lidocaína sin vasoconstrictor no ha estado disponible en cartuchos dentales durante varios años. Este fármaco es intermedio tanto en potencia como en duración de acción; proporciona anestesia pulpar durante aproximadamente 1 hora y anestesia de los tejidos blandos durante 3-5 horas, lo que la hace muy similar en duración a la articaína, pero el doble de potente³². En la *Tabla 1.2* se resumen consideraciones importantes para el uso de este fármaco².

Tabla 1.2 Características de la Lidocaína.

Indicaciones	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Anestesia Local o Regional ▪ Anestesia Infiltrativa ▪ Anestesia Tópica o de contacto
---------------------	--

Contraindicaciones	Historial de hipersensibilidad comprobada al fármaco, disfunción hepática, enfermedad renal, pacientes con isquemia regional.
Presentaciones comerciales para su uso	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Lidocaína al 2% ▪ Lidocaína al 2% + Epinefrina 1: 50 000 ▪ Lidocaína al 2% + Epinefrina 1: 80 000 ▪ Lidocaína al 2% + Epinefrina 1: 100 000

6.1.2 Mepivacaína

Es diferente a todos los demás anestésicos locales utilizados en odontología por dos razones importantes. Primero, es el único anestésico local disponible en dos concentraciones diferentes, 2% y 3 %. En segundo lugar, es el único anestésico local comercializado en los Estados Unidos en cartuchos dentales con un vasoconstrictor distinto de la epinefrina. La mepivacaína al 2% está disponible con 1:20 000 de levonordefrina³³. La levonordefrina tiene un perfil diferente al de la epinefrina con respecto a la farmacología del receptor. La epinefrina tiene aproximadamente una afinidad de 50:50 entre los receptores alfa (α) y beta (β). Levonordefrina tiene una ponderación aproximada de 75:25 hacia alfa con un efecto beta significativamente menor. Además, la levonordefrina es aproximadamente 1/6 más potente que la epinefrina. La mepivacaína al tres por ciento solo está disponible sin un vasoconstrictor. La mepivacaína aparte de ser un fármaco de corta duración también tiene el pKa más bajo de la mayoría de los anestésicos locales utilizados en la práctica dental, lo que lo convierte en el anestésico local con el inicio de acción más rápido³³. En la *Tabla 1.3* se resumen consideraciones importantes para el uso de este fármaco².

Tabla 1.3 Características de la Mepivacaína

Indicaciones	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Anestesia Local o Regional ▪ Anestesia Infiltrativa
---------------------	--

Contraindicaciones	Historial de hipersensibilidad comprobada al fármaco, disfunción hepática, enfermedad renal, pacientes con isquemia regional.
Presentaciones comerciales para su uso	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Mepivacaína al 3% ▪ Mepivacaína al 2% + levonordefrina 1:20 000

6.1.3 Articaína

Está disponible como una solución al 4 % en cartuchos dentales con 1:100 000 epinefrina y 1:200 000 epinefrina. Este fármaco es un híbrido entre éster y amida, lo que lo diferencia de otros anestésicos locales más utilizados en la práctica dental que son amidas puras. Como tal, la articaína posee un grado de biotransformación hepática que conduce a una vida media beta (eliminación) que es significativamente más corta (27 min) que otros anestésicos de amida (≥ 90 min). La articaína proporciona una anestesia pulpar de aproximadamente 1 h y una anestesia de tejidos blandos de 3 a 5 h de duración, lo que la convierte en una elección sensata para la mayoría de los tratamientos odontológicos. La articaína está aprobada para su uso en pacientes de 4 años o más³⁴. En la *Tabla 1.4* se resumen consideraciones importantes para el uso de este fármaco².

Tabla 1.4 Características de la Articaína.

Indicaciones	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Anestesia Local o Regional ▪ Anestesia Infiltrativa ▪ Procedimientos dentales que impliquen anestesia pulpar profunda. ▪ Anestésico de elección en pacientes con disfunción hepática por el escaso compromiso hepático durante su actividad metabólica.
---------------------	--

Contraindicaciones	Historial de hipersensibilidad comprobada al fármaco y enfermedad renal. La seguridad de la articaína no ha sido demostrada en pacientes menores de 4 años.
Presentaciones comerciales para su uso	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Articaína al 4% + epinefrina 1:100 000 ▪ Articaína al 4% + epinefrina 1:200 000

6.1.4 Prilocaína

Está disponible como una solución al 4 % en cartuchos dentales, ya sea con epinefrina 1:200 000 o sin vasoconstrictor. La prilocaína sin vasoconstrictor compite con la mepivacaína pura con respecto a la duración de la acción, aunque con un inicio de acción ligeramente más lento. La prilocaína con vasoconstrictor tiene un inicio de acción y una duración de acción similar a la de la articaína, lidocaína y mepivacaína respectivamente³⁵. En pacientes infantiles con condiciones sistémicas asociadas como: metahemoglobinemia congénita, anemia o síntomas de hipoxia, la Academia Americana de Odontología Pediátrica (AAPD), expresa la contraindicación del uso de prilocaína, por el riesgo de metahemoglobinemia adquirida³⁹. En la *Tabla 1.5* se resumen consideraciones importantes para el uso de este fármaco²

Tabla 1.5 Características de la Prilocaína.

Indicaciones	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Anestesia Local o Regional ▪ Anestesia Infiltrativa ▪ Pacientes hipertensos o con trastornos cardiovasculares controlados. ▪ Procedimientos dentales cortos que no requieran anestesia pulpar profunda.
Contraindicaciones	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Historial de hipersensibilidad comprobada al fármaco.

	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Disfunción Hepática ▪ Enfermedad Renal ▪ Metahemoglobinemia congénita ▪ Anemia ▪ Pacientes con signos de hipoxia ▪ Pacientes con deficiencia de la glucosa – 6 – fosfato.
Presentaciones comerciales para su uso	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Prilocaina al 3% ▪ Prilocaina al 3% + felipresina ▪ Prilocaina al 4%

6.1.5 Bupivacaína

Se utiliza en cartuchos dentales como una solución al 0,5 % con epinefrina 1:200 000. Como solución al 0,5 %, la bupivacaína es el anestésico local más potente que se emplea habitualmente en odontología. Al estar ligado a proteínas en un 95 %, es un anestésico local de acción prolongada con anestesia pulpar, tras bloqueo nervioso, en el rango de 4 a 6 h y anestesia de partes blandas que puede exceder las 12 h. La bupivacaína tiene el pKa más alto de todos los anestésicos locales utilizados en odontología, lo que lo convierte en el anestésico local con el inicio de acción más lento. Si bien es cierto que la bupivacaína es cuatro veces más tóxica que la lidocaína, envasadas en cartuchos dentales son equitóxicas y equipotentes por ml inyectado. Debido a que la dosis máxima recomendada de bupivacaína en odontología es significativamente menor que en medicina y debido a que los anestésicos locales en odontología nunca se inyectan intencionalmente en una vena (siempre se debe realizar una aspiración cuidadosa para evitar una inyección intravascular), las preocupaciones cardiotoxicas que están presentes en la medicina no constituirían un problema en odontología³⁵. Si bien el efecto prolongado de un anestésico local como la

bupivacaína puede ser beneficioso para el dolor posoperatorio en adultos, el aumento concomitante del riesgo de lesiones autoinfligidas en los pacientes pediátricos, contraindica el uso de este fármaco y más aún cuando se trata de pacientes con necesidades especiales de atención de salud³⁶.

6.2 Agentes Farmacológicos de Tipo Éster

Los anestésicos locales de tipo éster brindan una duración anestésica corta y un menor efecto analgésico; estos anestésicos suelen ser más alérgicos que los del tipo amida, por esta razón no son utilizados en odontología, cabe recalcar que la benzocaína si se utiliza en forma tópica antes de infiltrar una amida²⁴.

6.2.1 Benzocaína

Es un anestésico de tipo éster considerado poco hidrosoluble, su absorción hacia el sistema cardiovascular es escaso, pueden ocasionar reacciones tóxicas por sobredosis, así como también se le atribuye reacciones alérgicas por su uso prolongado o repetido, convirtiéndose más alérgicos que las amidas. Cuando este anestésico es aplicado de forma tópica suele permanecer más tiempo proporcionando así una duración de acción larga. La benzocaína se encuentra disponible en el mercado en: gel, aerosol, pomadas, soluciones y parches de gel, en dosis de: benzocaína, 140 mg/ml; butambén, 20 mg/ml; clorhidrato de tetracaína, 20 mg/ml⁵.

Tabla 1.6. Clasificación de los Anestésicos Locales

ÉSTERES	AMIDAS
Procaína	Lidocaína
Propoxicaína	Mepivacaína
Tetracaína	Prilocaína
Benzocaína	Etidocaína

	Bupivacaína
	Articaína

7. Vasoconstrictores

La mayoría de los anestésicos locales eficaces desde el punto de vista clínico que se inyectan son vasodilatadores, con una variación del grado de vasodilatación diferente que va desde significativo (procaína) a menor (prilocaína, mepivacaína). Cuando se inyectan en los tejidos primordialmente las arteriolas y capilares (vasos sanguíneos) en esta zona donde se dio la inyección se dilatan los anestésicos locales, aumentando la perfusión de la zona inyectada apareciendo las siguientes reacciones³⁵.

- I. Acelera la absorción del anestésico local en el sistema cardiovascular y, por su parte, lo elimina del sitio de aplicación (redistribución).
- II. Las concentraciones plasmáticas más elevadas de anestésicos locales se asocian con un mayor peligro de toxicidad del fármaco (sobredosis).
- III. Reducción de la profundidad y duración de la anestesia porque los anestésicos locales se difunden más rápido desde el lugar de la inyección.
- IV. Se incrementa la hemorragia en la zona quirúrgica por aumento de la perfusión.

Tabla 1.7. Tipos de vasoconstrictores⁶

Catecolamina	No catecolamina	Felipresina
Epinefrina	Anfetamina	(análogo sintético)
Norepinefrina	Efedrina	
Dopamina		

Los fármacos que se encargan de contraer los vasos sanguíneos son los vasoconstrictores, por ende, van a controlar la perfusión tisular. Estos son

añadidos a soluciones de los anestésicos locales para compensar los efectos vasodilatadores inherentes de estos medicamentos. Por las siguientes razones son agregados esenciales de las soluciones de anestésicos locales ³⁵.

- I. Reducen el flujo sanguíneo (perfusión) al contraer los vasos sanguíneos, al sitio de la inyección y retardan la absorción del anestésico local en el sistema cardiovascular³⁵.
- II. Se reducen las concentraciones plasmáticas de anestésicos locales, reduciendo el riesgo de toxicidad con este fármaco³⁵.
- III. Cuando se penetra en el nervio aumenta la cantidad de anestésico local, permaneciendo durante largos periodos de tiempo, aumentando (en algunos casos notablemente y en otros mínimamente) la duración de la acción de la totalidad de los fármacos anestésicos locales³⁵.
- IV. Los vasoconstrictores producen hemostasia local después de la infiltración del anestésico en el campo operatorio. Esto ayuda en el control de la hemorragia posoperatoria³⁷.

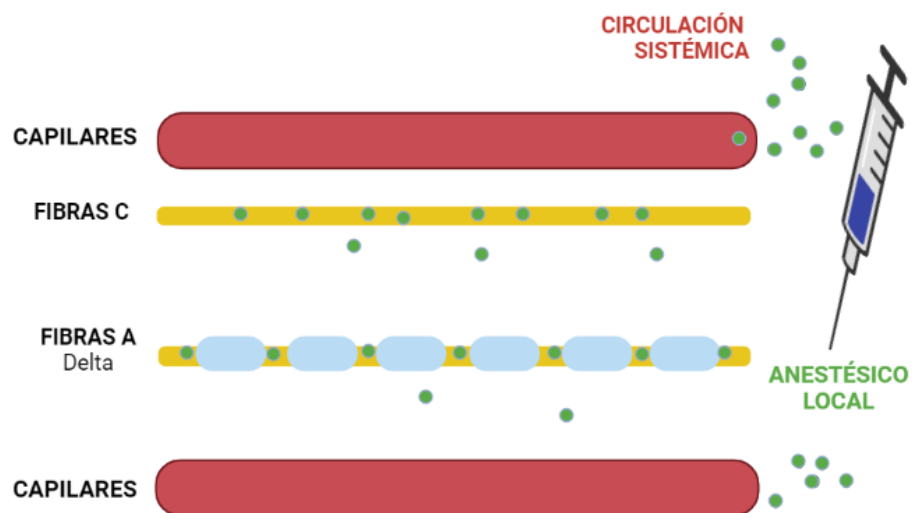


Figura 1.8. El anestésico local es ingresado sin vasoconstrictor, disminuyendo su tiempo de acción.

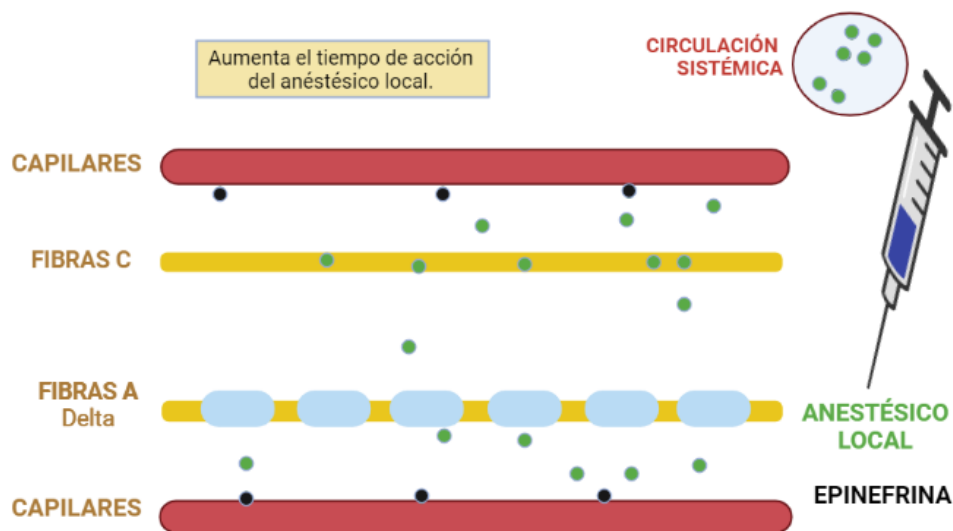


Figura 1.9. El anestésico local se inyecta con vasoconstrictor (Epinefrina), aumentando así el tiempo de acción.

Es necesario destacar que, en pacientes pediátricos, se prefiere el uso de un vasoconstrictor añadido porque el mayor gasto cardíaco, la perfusión tisular y la tasa metabólica basal tienden a eliminar la solución anestésica local de los tejidos y transportarla a la circulación sistémica de forma rápida, causando así una duración de acción más corta y una acumulación más rápida de toxinas en la sangre³⁷.

Los vasoconstrictores son agentes simpaticomiméticos y no simpaticomiméticos que tienen sus propios efectos tóxicos intrínsecos. Los agentes simpaticomiméticos (epinefrina, norepinefrina, levonordefrina) generan estimulación cardíaca con efectos que incluyen taquicardia, hipertensión, dolor de cabeza, ansiedad, temblor y arritmias⁴⁰. La epinefrina es un fármaco con contraindicación relativa en pacientes con enfermedad cardiovascular significativa, disfunción tiroidea, diabetes o sensibilidad al bisulfito de sodio y aquellos que reciben inhibidores de la monoaminoxidasa, antidepresivos tricíclicos, antipsicóticos, y fenotiazinas logran solicitar una consulta médica para establecer la necesidad de un anestésico local sin vasoconstrictor³⁶.

Los vasoconstrictores no simpaticomiméticos como la felipresina no son arritmogénicos a diferencia de los simpaticomiméticos. La felipresina no ejerce ningún efecto sobre la neurotransmisión adrenérgica, por lo que puede usarse con seguridad en pacientes con hipertiroidismo y en aquellos que reciben inhibidores de la monoaminoxidasa o antidepresivos tricíclicos, pero tiene efecto antidiurético y oxitocina, contraindicando así la administración en pacientes embarazadas ³⁵.

Dilución de los Vasoconstrictores: concentración ⁶

1:1000 = 1 mg / 1000 ml de solución, esto significa $1000 \text{ mg}/1000\text{ml} = 1\text{mg}/1\text{ml}$

$$1:10000 = 0,1\text{mg}/\text{ml}$$

$$1:100000 = 0,01\text{mg}/\text{ml}$$

$$1:80000 = 0,0125\text{mg}/\text{ml}$$

$$1:200000 = 0,005\text{mg}/\text{ml}$$

8. Cálculo de Dosis del Anestésico Local

Para calcular la dosis de los cartuchos que trae cada anestésico vamos a considerar lo siguiente: el porcentaje de la concentración anestésica, por ejemplo, lidocaína al 2% este porcentaje debe representarse como una fracción de 100 al cual se le va agregar las unidades de g/mL, entonces esta sería la operación: ³⁰

$$\text{Lidocaína al } 2\% = 2 \text{ mg}/100 \text{ ml.}$$

Estos valores deben ser expresados en miligramos, por esta razón se los tiene que transformar de gramos a miligramos es decir $1\text{g}=100\text{mg}$ y se va determinar en 1mL el número de miligramos; entonces esta sería la operación:

$$2\text{g}/100\text{mL} = 2 \times 1000 / 100 = 20\text{mg}/1\text{ml}$$

Para establecer los miligramos que tiene un cartucho se debe multiplicar la concentración por el volumen administrado, por ejemplo, lidocaína al 2% de solución anestésica contiene: ³⁰

$$1\text{mL} = 20\text{mg}$$

$$1.8\text{mL} = X$$

$$1.8 \text{ mL} \times 20/1 = 36 \text{ mg de solución anestésica.}$$

En la siguiente **Tabla 1.8** se plasmará la concentración de dosis recomendadas de los anestésicos más utilizamos:

Tabla 1.8 Concentración de los anestésicos locales.

PRESENTACIÓN	mg en cada ml	Cartucho 1.8ml	Total, mg en cada Cartucho
1%	10mg	10*1.8ml	18mg
2%	20mg	20*1.8ml	36mg
3%	30mg	30*1.8ml	54mg
4%	40mg	40*1.8ml	72mg

Ahora bien, como ya conocimos los mg que tiene cada cartucho se nos viene la duda de como calcular la dosis de cada anestésico que debe suministrarse al paciente al momento de realizar cualquier procedimiento odontológico; para dar una mejor explicación partiremos de los siguientes casos clínicos:³⁸

- Paciente de 21 años de sexo femenino ASA I (paciente sano), con 40kg de peso se le va a suministrar lidocaína al 2% más epinefrina (vaso constrictor=7mg/kg). Entonces:

Lidocaína al 2%= 36mg/cartucho

Lidocaína más epinefrina: 7mg/kg= 280mg Dosis Máxima Recomendada (DMR)

Número de cartuchos: 280/36= 7,7ml

A este paciente se le debe suministrar 7 cartuchos de anestésico.

- Paciente de 35 años de sexo masculino sano con 80kg de peso se le va a suministrar lidocaína al 2% más epinefrina (vaso constrictor= 7mg/kg). Entonces:

Lidocaína al 2%= 36mg/cartucho

Lidocaína más epinefrina: 7mg/kg= 560mg Dosis Máxima Recomendada (DMR)

Número de cartuchos: 580/36= 15,5ml

A este paciente se le debe suministrar **15** cartuchos de anestésico.

- Paciente niño de 7 años, sano con 25kg de peso lidocaína al 2% más epinefrina (vaso constrictor= 7mg/kg). Entonces:

Lidocaína al 2%= 36mg/cartucho

Lidocaína más epinefrina: 7mg/kg= 175mg Dosis Máxima Recomendada (DMR)

Número de cartuchos: 175/36= 4,8ml

A este paciente se le debe suministrar **4** cartuchos de anestésico. ³⁹

9. Seguridad de los Anestésicos Locales

9.1 Intoxicación Sistémica por Anestésicos Locales (ISAL)

La toxicidad sistémica por anestésicos locales es una reacción rara reportada en la literatura con una frecuencia de 2.0 – 2.8 casos por 10.000 bloqueos⁴⁰. Desencadena reacciones graves y potencialmente mortales, asociadas típicamente con dosis altas y/o inyecciones múltiples de anestésicos locales en un periodo de tiempo relativamente corto. Adicionalmente puede ocurrir una inyección intravenosa o intraarterial inadvertida, en cuyo caso incluso cantidades relativamente pequeñas de anestésicos locales, pueden precipitar a una toxicidad. Existen varios mecanismos que juegan un papel importante en el desarrollo de este escenario que pueden desencadenar incluso la presentación de una reacción atípica⁴⁰. Los factores relacionados con la aparición de ISAL incluyen:

- I. **Antecedentes del paciente:** a) variaciones de la función hepática y renal reducidas que comprometen el metabolismo y la excreción del agente, b)

enfermedades cardiacas que reducen el flujo sanguíneo a los órganos vitales y por tanto reducen la eliminación del fármaco, c) embarazo, en donde el aumento del gasto cardiaco a partir del segundo trimestre incrementa la absorción del anestésico local en los lugares de inyección, aumentando las concentraciones plasmáticas⁴¹. Adicionalmente la función renal puede estar comprometida durante la gestación, ya que lleva a una evacuación inadecuada de algunos fármacos y a su subsiguiente almacenamiento en la sangre con un aumento en el riesgo de sobredosis⁴². Es importante destacar en este contexto que uno de los factores dependientes del paciente para desencadenar con mayor o menor medida una reacción de toxicidad, es la edad, es así que pediátricos jóvenes tienen un mayor riesgo de desarrollar reacciones de toxicidad y reacciones adversas asociadas a su edad y peso corporal.

- II. *Dosis del fármaco*: una adecuada dosificación de los anestésicos locales debe ser basada en el peso corporal y los factores de riesgo sistémicos. En los pacientes pediátricos los márgenes de seguridad son más específicos, el volumen total de sangre es esencial para la dilución del anestésico, en la mayoría de niños existe una relación bastante precisa entre el volumen de sangre y el peso corporal , por lo tanto este último factor puede usarse para estimar la dosis máxima de anestésico, sin embargo en niños obesos, el riesgo de ISAL existe cuando solo se tiene en cuenta el peso corporal , es importante analizar el número de cartuchos a emplear de acuerdo al procedimiento clínico, por ejemplo la cantidad de líquido anestésico requerida para una extracción indolora dentro de un cuadrante , rara vez excede el volumen de dos cartuchos⁴¹.

La Tabla 1.9 Sistematiza las dosis máximas recomendadas (DMR) de los principales agentes anestésicos locales inyectables.

Tabla 1.9. Dosis Máxima Recomendada (DMR) de anestésicos locales inyectables. *Adaptado del Reference Manual of Pediatric Dentistry, American Academy of Pediatric Dentistry; 2020.*

ANESTÉSICOS	DURACIÓN EN MINUTOS ^A	DOSIS MAXIMA ^B		MG ANESTÉSICO/ (1,7ML) CARTUCHO	MG VASOCONST RICTOR/ (1,7ML) CARTUCHO	MG ANESTÉSICO / (1,8ML) CARTUCHO
		mg/kg	mg/lb			
Lidocaína ^C 2%+1:50.000 epinefrina 2%+1:100.000 epinefrina	90-200	4.4	2	34 34	0.034 mg 0.017 mg	36 36
Articaína 4%+1:100.000 epinefrina 4%+1:200.000 epinefrina	60-230	7	3.2	68 68	0.017mg 0.0085mg	72 72
Mepivacaína ^D 3% plain 2%+1:20.000 levonordefrina	120-240	4.4	2	51 34	- 0.085	54 36
Bupivacaína ^E 0.5%+1:200.000 epinefrina	180-600	1.3	0.6	85	0.0085mg	9

A. Duración de anestesia, variable según la concentración, dosis total, lugar de administración, uso de epinefrina y edad del paciente.

B. Dosis total más baja que proporciona anestesia eficaz. Las dosis deben reducirse en un 30% en bebés menores de 6 meses.

- C. Dosis máxima de lidocaína dental pediátrica.
 - D. Está contraindicado su uso en pacientes pediátricos menores de 4 años.
 - E. La anestesia con bupivacaína puede aumentar el riesgo de lesiones en los tejidos blandos.
- III. **Técnica anestésica:** cierto tipo de bloqueos intraorales, particularmente el bloqueo de los nervios alveolar superior, posterior e inferior, conllevan a una mayor probabilidad de penetración de un vaso sanguíneo. La aspiración cuidadosa, la inyección lenta y el uso cada vez mayor de anestesia por infiltración bucal para procedimientos dentales de rutina son contribuciones importantes en la reducción de LAST⁴¹.

9.1.1 Presentación Clínica de ISAL

La presentación clínica y la velocidad de aparición de los signos y síntomas de LAST son extremadamente variables. De acuerdo con los reportes de los últimos casos publicados, el 26% de las presentaciones de toxicidad ocurre dentro de 1min y el 48% de las reacciones se hace evidente dentro de los 5 min posteriores a la inyección⁴³. Los principales efectos tóxicos se distinguen en los sistemas cardiovascular y nervioso central, sin embargo, la toxicidad neurológica ocurre a concentraciones más bajas, seguida de la toxicidad cardiaca a concentraciones superiores.

- a) **Toxicidad del Sistema Nervioso Central (SNC) o Neurotoxicidad:** La barrera hematoencefálica es fácilmente atravesada por los anestésicos locales, por lo que pueden alterar la función cerebral. Sobre el SNC no se han observado efectos relevantes a concentraciones plasmáticas terapéuticas o atóxicas⁴². La respuesta tóxica central está relacionada específicamente con los niveles plasmáticos del anestésico local en el SNC y su efecto sobre la compleja interacción entre las vías excitadoras e

inhibidoras que facilitan la neurotransmisión. Inicialmente, hay una fase excitadora generalizada, que se manifiesta en última instancia por la actividad convulsiva. Los primeros signos clínicos prodrómicos de toxicidad del SNC incluyen mareos, visión borrosa, tinnitus, aturdimiento, confusión, disartria, espasmos de las extremidades, y temblor⁴³. Ante concentraciones plasmáticas y cerebrales crecientes, a menudo se observan espasmos musculares y temblores que involucran la musculatura facial, así como la aparición de reacciones convulsivas tonicoclónicas las cuales se han reportado como el signo más común de toxicidad del SNC en un porcentaje de hasta el 54% de los casos²⁶. Cuando los niveles del anestésico local en el SNC aumentan aún más inhiben las vías inhibidora y excitadora, lo que conduce a una degradación del SNC, disminución del nivel de conciencia y finalmente el coma⁴³. Ciertos anestésicos locales como la lidocaína, la mepivacaína y la prilocaína del grupo amino – amidas, han demostrado propiedades antiepilépticas a concentraciones plasmáticas inferiores, es así como han sido utilizados por vía intravenosa para terminar y reducir la duración de convulsiones tonicoclónicas y las carencias típicas. En el caso de la lidocaína que es uno de los anestésicos locales de primera elección, su concentración plasmática antiepiléptica oscila entre 0,5-4 ug/ml, signos y síntomas preconvulsivos sobrevienen a concentraciones entre 4,5 – 7 ug/ml, mientras que las manifestaciones de convulsiones tonicoclónicas acontecen a un valor plasmático del fármaco > 7,5 ug/ml. La permanencia de la actividad convulsiva mantiene correlación con la concentración plasmática del anestésico, y generalmente suele ser autolimitada, ya que la distribución y biotransformación farmacológica continúan durante el episodio convulsivo, por lo cual la finalización de este ocurre en un periodo de 1 minuto⁴².

- b) ***Toxicidad del Sistema Cardiovascular o Cardiotoxicidad:*** La cardiotoxicidad generalmente sigue una vía de dos etapas. En la primera etapa, la activación del sistema nervioso simpático, durante la fase excitadora del SNC, conduce indirectamente a hipertensión y taquicardia. A concentraciones superiores se produce un efecto depresor miocárdico directo, personificado por arritmias ventriculares, retraso en la conducción del miocardio, y disfunción contráctil profunda que finalmente conduce al colapso cardiovascular. Con respecto a las arritmias que acontecen, los cambios sutiles de la onda T en el electrocardiograma, progresan a arritmias ventriculares, que pueden ir seguidas de fibrilación ventricular, e incluso alternativamente sobreviene bradicardia profunda, seguida de asistolia eléctrica. Estos efectos electrofisiológicos se ven agravados por un efecto inotrópico negativo directo de los anestésicos locales⁴⁴.
- c) ***Toxicidad del Sistema Respiratorio:*** Se genera sobredosis a concentraciones menores a las necesarias, produciendo un efecto relajante directo sobre el músculo liso bronquial, sin embargo, ante una toxicidad farmacológica se inicia un paro respiratorio como resultado de una depresión general del SNC⁴².

9.1.2 Manejo y Tratamiento de la ISAL

Las intervenciones inmediatas al primer signo de toxicidad mejoran las posibilidades de éxito del tratamiento. El manejo de ISAL en el entorno ambulatorio dental incluirá las siguientes medidas:

- a. ***Prevención:*** la prevención de complicaciones es la clave para la práctica segura y eficaz de la anestesia local, una lista de verificación pre anestésica, un amplio conocimiento anatómico, la selección adecuada de

los pacientes, y la habilidad técnica que incluya dosificación correcta del anestésico local, uso de anestésicos menos cardiotoxicos, y aspiración previa a la inyección, son factores que ayudan a prevenir ampliamente los efectos adversos durante o después de un bloqueo nervioso.

- b. *Reconocimiento y detección de la toxicidad:* observar inmediatamente la presencia de signos en el estado mental (mareos, visión borrosa, tinnitus, aturdimiento, confusión) y signos cardiovasculares (hipertensión, taquicardia, bradicardia, arritmias).
- c. *Manejo inmediato:* detener la administración anestésica y el procedimiento dental, activar el Servicio de Emergencias Médicas (SEM), abrir y mantener la vía aérea, administrar oxigenoterapia con oxígeno al 100%. Obtener acceso intravascular (intravenoso o intraóseo) y detener las convulsiones con la administración parenteral de benzodiazepinas (**midazolam** 10 mg vía intramuscular o intranasal, **lorazepam** 4 mg vía intravenosa).
- d. *Manejo de arritmias cardiacas:* iniciar el Soporte Vital Básico (SVB) y las medidas de Reanimación Cardiopulmonar (RCP) con secuencia CAB: comprimir, abrir la vía aérea, ventilar y usar el Desfibrilador Externo Automático (DEA), hasta que llegue el Soporte Vital Avanzado (SVA).

26,45,46

9.2 Reacciones de Tipo Alérgico por Anestésicos Locales

Tras la llegada de los anestésicos locales del tipo amino-amida en la década de 1940, se redujo de manera radical la incidencia de las reacciones de tipo alérgico atribuidas al uso de los anestésicos locales. Hoy en día se conoce que las respuestas alérgicas latentemente mortales asociadas con el uso de anestésicos locales del tipo amida son extremadamente raras. Su presentación clínica puede desencadenar síntomas cutáneos como dermatitis, afectación del sistema

respiratorio con broncoespasmo y dificultad respiratoria hasta una anafilaxia sistémica mortal. Manifestaciones de hipersensibilidad tras el uso de anestésicos locales tópicos del tipo amino-éster como la benzocaína son más habituales, sin embargo, ante el hecho que la benzocaína no se absorbe en la circulación sanguínea, las respuestas alérgicas tras su uso se limitan a su lugar de aplicación. La alergia real y documentada a un anestésico local del tipo amino – amida, no contraindica el uso de otra amida, ya que no se produce una reactividad cruzada. En el caso de los ésteres una alergia documentada a estos fármacos contraindica el uso de todos los anestésicos locales de este tipo por la posibilidad de reacciones cruzadas. Es preciso destacar que se han certificado respuestas de tipo alérgico a varios ingredientes contenidos en los cartuchos del anestésico local entre ellos el bacteriostático metilparabeno, cuyo uso se eliminó desde el año de 1984, al demostrarse reacciones alérgicas negativas a los anestésicos locales del tipo amida sin este compuesto. Otra alergia comunicada cada vez con mayor frecuencia es la que se presenta al metabisulfito, o bisulfito sódico, antioxidante aplicado en la mayoría de los cartuchos de anestesia que contengan vasoconstrictor. Ante una hipersensibilidad identificada a este ingrediente específico se recomienda usar anestésico local sin vasoconstrictor³⁵.

9.3 Uso de Anestésicos Locales en el Embarazo

Las mujeres en estado de gestación sufren muchos cambios fisiológicos, dichos cambios pueden ser sistémicas y locales, como los que suceden en la cavidad oral. Debido a que la salud oral es una parte fundamental de la salud general, los problemas que presenta la mujer gestante deben ser resueltos de manera urgente. Es de suma importancia que el odontólogo conozca las variaciones fisiológicas que ocurren en el transcurso del embarazo y debe tener en cuenta que su intervención odontológica tiene que ser la indicada ya que cualquier efecto puede

ser perjudicial para la mamá y el bebé. Por este motivo el odontólogo debe adoptar todas las medidas necesarias para minimizar los riesgos de eventos adversos. Se conoce que todos los anestésicos locales atraviesan la barrera placentaria con el potencial de efectos fetales negativos, así como también cardiovasculares y neurotóxicos.⁴⁷.

Como se mencionó anteriormente los anestésicos se clasifican en dos: tipos éster y amidas. Los anestésicos de tipo éster son hidrolizados por la esterasa en el plasma, teniendo una duración de acción más corta que las amidas; en cambio los de tipo amida son hidrolizados de forma rápida en el plasma de la madre por esta razón tienen menos efectos sobre el feto. Otro tema importante son las reacciones alérgicas que causan los anestésicos locales, representando un peligro para la mamá y el feto, existe una probabilidad más alta que los ésteres produzcan estas reacciones en comparación con las amidas ya que estas producen reacciones alérgicas muy bajas⁴⁸.

Todos los anestésicos locales están incluidos en las categorías B o C de la FDA. En la categoría B esta la lidocaína, siendo este el anestésico local más utilizado durante el embarazo, también encontramos la prilocaína y la etidocaína. En la categoría C incluyen los fármacos que deben usarse con precaución, como el clorhidrato de bupivacaína, la articaína y la mepivacaína⁴⁹. (*Tabla 1.10*)

Los vasoconstrictores, como la epinefrina, comúnmente se agregan a la lidocaína para aumentar la duración de su efecto y reducir la toxicidad. Cuando se usa epinefrina se aumenta la profundidad y duración del anestésico, mejorando de esta manera el control del dolor. No obstante, puede oprimir la arteria uterina y ocasionar una disminución del flujo sanguíneo uterino. Por esta razón cuando se usan estos vasoconstrictoras en mujeres gestantes se debe hacer en

concentraciones muy bajas, también se menciona que se debe usar la técnica de aspiración para evitar la inyección intravascular⁴⁹.

Cuando se utiliza anestesia mucosa tópica, una alternativa ideal es una mezcla de lidocaína y prilocaína al 2,5% para no utilizar la benzocaína que es un medicamento de categoría C⁴⁹.

Por lo antes mencionado podemos decir que los anestésicos locales se pueden usar cuidadosamente en la mujer gestante siguiendo las pautas correctas al momento de realizar intervenciones odontológicas. Debido a que en el primer trimestre de embarazo existe un mayor riesgo teratogénico no se recomienda realizar la atención dental, por esta razón el segundo trimestre es ideal para los tratamientos de rutina y no urgentes⁵⁰.

Tabla 1.10 Indicaciones de uso de Anestésicos Locales en Embarazadas.

Fármaco		Clasificación FDA	Uso en Embarazo (si/no)
Anestésicos Locales	Lidocaína	B	Sí
	Articaína	C	Sí
	Prilocaína	B	Sí
	Mepivacaína	C	Sí
	Bupicaína	C	Sí
Vasocons- trictores	Adrenalina	C	Sí con precaución
	Felipresina	No categorizada	CONTRAINDICADO, riesgo de aborto/parto prematuro.

10. Estrategías para Mejorar el Efecto de los Anestésicos Locales

10.1 Anestésicos Locales y Aines

En pacientes que presenten pulpitis irreversible en molares mandibulares, una de las estrategias sugeridas para conseguir mejorar el efecto de los anestésicos locales es optar por la premedicación con medicamentos antiinflamatorios no esteroides (AINE) y analgésicos como paracetamol; estos medicamentos son encargados de evitar el establecimiento de nociceptores periféricos e inhibir la producción de mediadores inflamatorios, por esta razón se cree que posee un efecto significativo para mejorar el éxito anestésico y aminorar el dolor⁵¹.

Para realizar el bloqueo del nervio alveolar inferior en pulpitis irreversible asintomática se recomienda una administración preoperatoria combinada de ibuprofeno y dexametasona. La dexametasona ayuda a aumentar el efecto antiinflamatorio porque actúan inhabilitando la formación de liberación de ácido araquidónico (AA) a partir de neutrófilos y fosfolípidos de la membrana celular de los macrófagos, bloqueando de esta manera las vías de las enzimas ciclooxigenasa (COX), la lipoxigenasa y la respectiva síntesis de prostaglandina (PG), en cambio el ibuprofeno actúa en la cascada inflamatoria inhibiendo las enzimas COX paralizando de esta forma la síntesis de PG, por esta razón estos medicamentos van ayudar a aumentar el efecto antiinflamatorio obteniendo un mayor éxito anestésico.

Estos fármacos se deben suministrar por vía oral en una única dosis a los 30-45 minutos del preoperatorio^{52,53}

Tabla 1.11 Medicamentos utilizamos para mejorar la Anestesia Local

Medicamento	Dosis	Referencia
Ibuprofeno	400mg	54
Paracetamol	500mg	54
Ketorolaco	10-20mg	55
Dexametasona	8mg	56
Meloxicam	7.5-15mg	55

Diclofenaco Potásico	25-50mg	55
Piroxicam	20mg	56

10.2 Anestésicos Locales sin Aguja

El dolor es una sensación desagradable que experimenta el paciente al momento de realizarse un tratamiento odontológico porque se utilizan anestésicos locales inyectables, lo cual esto hace que se genera fobia a las agujas convirtiéndose en el principal factor que desanima a los pacientes acudir a la consulta, esta situación retrasa los tratamientos, perjudicando así significativamente su salud bucal y por ende su calidad de vida. Por esta razón existe la necesidad de desarrollar e investigar otros métodos para lograr la anestesia local sin utilizar agujas, con el uso de nuevas formas de aplicación como los films bucales y parches iontoforéticos, reduciendo así las sensaciones negativas a los anestésicos convencionales por parte de los pacientes.

10.2.1 Films o Películas Bucales

Las películas anestésicas son muy eficaces para disminuir la sensación de dolor superficial y profundo asociado a las inyecciones de infiltración bucal. Estas películas contienen sales de aminoamidas combinadas (clorhidrato de prilocaína y lidocaína) en proporciones de 1:1, 1:2, 1:4 y polímeros formadores de películas como hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC).

Dependiendo de su estructura y composición estas películas tienen la capacidad de:

- a) Adherirse y localizar la administración de fármacos estrictamente a la mucosa.
- b) Contacto directo del fármaco con la mucosa.
- c) Encaminar a la liberación y penetración del fármaco a través de la mucosa.

- d) Ser removido de manera fácil del lugar en donde se administra, dependiendo de las necesidades del tratamiento⁵⁷.

Al momento de cumplir estos requisitos estas películas exponen una estrategia atractiva y factible para el uso de anestésicos locales sin aguja⁵⁷.

Estos anestésicos actúan en 5 minutos y pueden mantener la anestesia hasta por 50 minutos en pacientes adultos; también presentan una adecuada mucoadhesión convirtiéndose en un anestésico seguro y bien tolerado por los pacientes⁵⁹

10.2.2 Uso de Parches Iontoforéticos

Estos parches son utilizados para anestesia local en procedimientos clínicos de mediana complejidad; fueron fabricados con capas de liberación del fármaco mucoadhesivas. Gracias a la utilización de estos parches anestésicos podemos minimizar el riesgo inherente de causar úlceras traumáticas posanestésica, hematomas causados por traumatismos y reacciones alérgicas, las cuales estamos enfrentados cuando aplicados anestésicos con jeringas y agujas⁶⁰

Las siguientes propiedades se pueden identificar en estos anestésicos:

- a) Estrecho contacto con la mucosa
- b) Mantenimiento en el sitio de administración durante el tiempo deseado, debido a sus propiedades mucoadhesivas.
- c) La larga duración del anestésico se le atribuye por la rápida liberación y permeación de una cantidad de medicamento capaz de alcanzar las fibras nerviosas, provocando un inicio rápido de dicho fármaco.
- d) Ayuda a evitar la dispersión de su composición en el medio bucal por su liberación unidireccional del fármaco.
- e) Biocompatibilidad.
- f) Seguridad.

Varios estudios mencionan que se puede mejorar aún más el efecto de este anestésico hidratando la superficie de la capa de liberación del fármaco con una o dos gotas (50-100 μ L) de agua destilada minutos antes de que se administre el anestésico en el sitio deseado, realizando esta hidratación previa se puede acelerar la disolución del medicamento y facilitar su inmediata transmisión al epitelio.

El efecto de este anestésico inicia a los 5 minutos y dura hasta por 50 minutos luego de ser instalado en los sitios maxilares⁶⁰.

11. Referencias Bibliográficas

1. López A, De Vicente J, Cutando A. The surgeons Halsted and Hall, cocaine and the discovery of dental anaesthesia by nerve blocking. *British Dental Journal* [Internet]. 2011 [citado 25 Jul 2022];211(10):485–7. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/sj.bdj.2011.961#:~:text=Dr%20Halsted%20and%20his%20aide,in%20the%20practice%20of%20odontology>.
2. Martínez A. Anestesia Bucal: de la evidencia a la práctica. 2th ed. Colombia: Editor Médica Panamericana; 2018.
3. Lottinger C. Local Anesthetics in Dentistry. In: Evidence-Based Oral Surgery. Cham, editores. Cirugía oral basada en la evidencia. Vol 3. 19a ed. EE.UU: Springer, Cham; 2019. p. 129–150.
4. Alexander S, Striessnig J, Kelly E, Marrion N, Peters J, Faccenda E, et al. The Concise Guide To Pharmacology 2017/18: Voltage-gated ion channels. *J Pharmacol* [Internet]. 2017 [citado 30 Jul 2022];174(1): 160–94. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29055033/>
5. Malamed S. Manual de Anestesia Local. 6th ed. Barcelona- España: Edición Elsevier; 2013.
6. Ahmad E, Jarab F, Musheer W. Local Anesthesia and Extractions for Dental Students. 1th ed. Bentham: Ediciones Science Publishers – Sharjah, All Rights Reserved. 2018.
7. Macouzet C. Anestesia local en odontología. 2th ed. México: Ediciones El Manual Moderno; 2008.
8. Bertram K. Farmacología básica y clínica. 14th ed. México: Ediciones McGraw-Hill Interamericana; 2019.
9. Leon M. Anestésicos locales en odontología. *Col Med* [Internet] 2001[citado 1 Ag 2022];32(0120–8322):137–40. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=28332307>

10. Pérez N, Navarro Y, Cantillo D. Anestésicos Locales. Generalidades. Rev Inf Cient [Internet]. 2009 [citado 1 Ag 2022]; 61(1):1–15. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=551757317012>
11. Gaedcke F. Ueber das Erythroxylin, dargestellt aus den Blättern des in Südamerika cultivirten Strauches Erythroxyton Coca Lam. Arch Pharm (Weinheim). 1855;132(2):141–50.
12. Woehler F. Concerning an organic base in coca. Translated from Ueber eine organische Base in der Coca. Justus Liebigs Ann Chem. 1860; 114 (20): 213–7.
13. Anrep B. Ueber die physiologische Wirkung des Cocain. Pflüger, Archiv für die Gesamte Physiologie des Menschen und der Thiere. 1880; (1):38–77.
14. Koller C. On The Use Of Cocaine For Producing Anæsthesia On The Eye. The Lancet. 1884;124(319):990–992.
15. Koller K. Historical notes on the beginning of local anesthesia. Jama. 1928;90:1742–3.
16. Gaertner G. Die Entdeckung der Lokalanästhesie. Der neue Tag. 1919;137 (6): 6-10.
17. Braun H. Ueber einige neue ärztliche Anaesthetica (Stovain, Alypin, Novocain). Deutsche Medizinische Wochenschrift. 1905;31(42):1667–71.
18. Lofgren N, Lundquist B. Studies on local anesthetics II. Sven Kem Tidskr. 1946; 58 (4): 206-210.
19. Ruetsch Y, Boni T, Borgeat A. From Cocaine to Ropivacaine: The History of Local Anesthetic Drugs. Current Topics in Medicinal Chemistry. 2001;1(3):175–82.
20. Muschaweck R, Rippel R. Ein Neues Lokalanästhetikum (Carticain) Aus Der Thiophenreihe. Praktische Anasthesie Wiederbelebung und Intensivtherapie. 1974;9(3):135–46.

21. Vree T, Gielen M. Clinical pharmacology and the use of articaine for local and regional anaesthesia. *Best Pract Res: Clin Anaesth*. 2005; 19(2): 293–308.
22. Malagón B, Malagón L. *Urgencias Odontológicas*. 4th ed. Colombia: Editor Médica Panamericana; 2013.
23. Salinas F, Liu S, Scholz A. Ion channel ligands. In: Evers AE, Maze M. *Anesthetic pharmacology*. Editores. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2004.
24. Espinosa M. *Farmacología y Terapéutica en Odontología: fundamentos y guía práctica*. 1th ed. México: Editor Médica Panamericana; 2012.
25. Brenner G, Stevens C. *Farmacología Básica*. 5th ed. España: Editor Elsevier; 2019.
26. Catterall W. Voltage-gated sodium channels at 60: Structure, function and pathophysiology. *Jour Physiol [Internet]*. 2012 [citado 30 Jul 2022]; 590(11): 2577–89. Disponible en:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22473783/>
27. Drasner K. Local Anesthetics. In: Katzung B, Trevor A. 13th ed. New York: Editores McGraw-Hill Education: Basic and clinical pharmacology; 2015.
28. Bruhova I, Tikhonov D, Zhorov B. Access and binding of local anesthetics in the closed sodium channel. *Mol Pharma [Internet]*. 2008 [citado 30 Jul 2022];74(4):1033–45. Disponible en:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18653802/>
29. Lirk P, Picardi S, Hollmann M. Local anaesthetics. *Euro Jour Anaesthesio [Internet]*. 2014 [citado 2 Ag 2022];31(11):575–85. Disponible en:
<http://journals.lww.com/00003643-201411000-00001>
30. Stoelting R, Hillier S. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of injected and inhaled drugs. In: Stoelting RK, Hillier SC. 2th ed. Philadelphia: Editores Lippincott Williams & Wilkins: Handbook of pharmacology and physiology in anesthetic practice; 2006.

31. Patel N, Sadoughi A. Pharmacology of local anesthetics. In: Kaye AD. New York: Editores Springer Science and Business Media: Essentials of pharmacology for anesthesia; 2015.
32. Becker E, Kenneth R. Adverse drug interactions. Anesth Prog [Internet]. 2011 [citado 2 Ag 2022]; 53(3): 31–41. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21410363/>
33. Singh P. An emphasis on the wide usage and important role of local anesthesia in dentistry: A strategic review. Dent Res Jour [Internet]. 2012 [citado 2 Ag 2022];9(2):127-132. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3353686/>
34. Becker D, Reed K. Essentials of local anesthetic pharmacology. Anesth Prog [Internet]. 2006 [citado 2 Ag 2022];53(3): 109-10. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17175824/>
35. Kambalimath D, Dolas R, Kambalimath H, Agrawal S. Efficacy of 4 % Articaine and 2 % Lidocaine: A clinical study. J Max Oral Surg [Internet]. 2013 [citado 1 Ag 2022];12(1):3–10. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12663-012-0368-4>
36. Malamed S. Clinical action of specific agents. In: Handbook of Local Anesthesia. 7th ed. Editor Mosby; 2020.
37. American Academy of Pediatric Dentistry. Use of local anesthesia for pediatric dental patients. The Reference Manual of Pediatric Dentistry. 2020;318–323.
38. Wilson S. Oral sedation for dental procedures in children. EE.UU. Ediciones Springer Berlin Heidelberg; 2015.
39. Decloux D, Ouanounou A. Local Anaesthesia in Dentistry: A Review. Inter Dent Jour [Internet] 2021 [citado 1 Ag 2022]; 71(2): 87–95. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0020653920365175>
40. Barrington M, Kluger R. Ultrasound guidance reduces the risk of local anesthetic systemic toxicity following peripheral nerve blockade. Reg

- Anesth Pain Med [Internet]. 2013 [citado 1 Ag 2022]; 38(4): 289–99.
Disponibile en:
<https://rapm.bmj.com/content/38/4/289.abstract>
41. El-Boghdadly K, Chin K. Local anesthetic systemic toxicity: Continuing Professional Development. Can J of Anesth/Jour [Internet]. 2016 [citado 1 Ag 2022];63(3):330–49. Disponible en:
<https://link.springer.com/article/10.1007/s12630-015-0564-z>
 42. Mulroy M. Systemic toxicity and cardiotoxicity from local anesthetics: Incidence and preventive measures. Reg Anesth Pain Med [Internet]. 2002 [citado 1 Ag 2022]; 27 (6): 556–61. Disponible en:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12430104/>
 43. Vasquez F, Behr A, Weinberg G, Ori C, Di Gregorio G. A Review of Local Anesthetic Systemic Toxicity Cases Since Publication of the American Society of Regional Anesthesia Recommendations. Reg Anesth Pain Med [Internet]. 2015 [citado 1 Ag 2022];40(6):698–705. Disponible en:
<https://rapm.bmj.com/lookup/doi/10.1097/AAP.0000000000000320>
 44. Mazoit J. Pharmacology of local anesthetics. In: Bissonnette B. New York: Ediciones Pediatric anesthesia: principles and practice; 2002.
 45. Weinberg G. Treatment of local anesthetic systemic toxicity (Last). Reg Anesth Pain Med [Internet]. 2010 [citado 1 Ag 2022]; 35(2): 188–193. Disponible en:
<https://rapm.bmj.com/content/35/2/188-193.abstract>
 46. Neal M, Bernards C, Butterworth J, Di Gregorio G, Drasner K, Hejtmanek M, et al. Asra practice advisory on local anesthetic systemic toxicity. Reg Anesth Pain Med [Internet]. 2010 [citado 1 Ag 2022] ;35(2):152–161. Disponible en:
<https://rapm.bmj.com/content/35/2/152-161.abstract>
 47. Favero V, Bacci C, Volpato A, Bandiera M, Favero L, Zanette G. Pregnancy and dentistry: A literature review on risk management during dental

- surgical procedures. *Den J* [Internet]. 2021 [citado 2 Ag 2022]; 9 (4): 1-16.
Disponibile en:
<https://www.mdpi.com/2304-6767/9/4/46>
48. Lee J, Shin T. Use of local anesthetics for dental treatment during pregnancy; safety for parturient. *J Dent Anesth and Pain Med* [Internet]. 2017 [citado 2 Ag 2022];17(2):81-90. Disponibile en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5564152/>
 49. Ather A, Zhong S, Rosenbaum A, Quiñonez R, Khan A. Pharmacotherapy during Pregnancy: An Endodontic Perspective. *Journal of Endodontics* [Internet]. 2020 [citado 2 Ag 2022]; 46 (9): 1185–94. Disponibile en:
[https://www.jendodon.com/article/S0099-2399\(20\)30387-3/fulltext](https://www.jendodon.com/article/S0099-2399(20)30387-3/fulltext)
 50. Fayans E, Stuart H, Carsten D, Kim H. Local Anesthetic Use in the Pregnant and Postpartum Patient. *Dent Clin North Am* [Internet]. 2010 [citado 2 Ag 2022]; 54 (4): 697–713. Disponibile en:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20831933/>
 51. Shirvani A, Shamszadeh S, Eghbal M, Marvasti L, Asgary S. Effect of preoperative oral analgesics on pulpal anesthesia in patients with irreversible pulpitis-a systematic review and meta-analysis. *Clin Oral Investig* [Internet]. 2017 [citado 2 Ag 2022];21(1):43–52. Disponibile en:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27837343/>
 52. Kumar M, Singla R, Gill GS, Kalra T, Jain N. Evaluating Combined Effect of Oral Premedication with Ibuprofen and Dexamethasone on Success of Inferior Alveolar Nerve Block in Mandibular Molars with Symptomatic Irreversible Pulpitis: A Prospective, Double-blind, Randomized Clinical Trial. *Joe* [Internet]. 2021 [citado 1 Ag 2022]; 1;47(5):705–710. Disponibile en:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33548329/>
 53. Shahi S, Mokhtari H, Rahimi S, Yavari H, Narimani S, Abdolrahimi M, et al. Effect of premedication with ibuprofen and dexamethasone on success rate of inferior alveolar nerve block for teeth with asymptomatic

- irreversible pulpitis: A randomized clinical trial. Joe [Internet]. 2013 [citado 1 Ag 2022]; 39(2):160–162. Disponible en:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23321224/#:~:text=There%20were%20no%20significant%20differences,molars%20with%20asymptomatic%20irreversible%20pulpitis.>
54. Parrondo C, Feijoo J, Posee J et. al. Guía de Prescripción Farmacológica en Odontología . Santiago de Compostela: Ediciones Pedro Diaz Dios; 2012.
 55. Masson. Analgesicos opiáceos y no opiáceos. In: Terapéutica dental . Barcelona, España: Ediciones Asociación Dental Americana; 2003.
 56. López Alicia M. Manual de Farmacología. Barcelona, España: Ediciones Elsevier España; 2010.
 57. Do Couto R, Cubayachi C, Calefi P, Lopez R, Pedrazzi V, De Gaitani C, et al. Combining amino amide salts in mucoadhesive films enhances needle-free buccal anesthesia in adults. Jconrel. 2017; 28 (66):205–215.
 58. Ferreira L, Thomaz D, Duarte M, López R, Pedrazzi V, Freitas O, et al. Quality by design-driven investigation of the mechanical properties of mucoadhesive films for needleless anesthetics administration. Rev Ciênc Farm Básica Apl [Internet]. 2021 [citado 1 Ag 2022]; 42(707): 1-12. Disponible en:
<https://rcfba.fcfar.unesp.br/index.php/ojs/article/view/707>
 59. Adami L, Freitas E, Figueiredo O, Ferreira F, Macedo M, Couto A, et al. Needle-free anesthesia: clinical efficacy of a mucoadhesive patch for atraumatic anesthesia in dental procedures. Braz Oral Res [Internet]. 2021 [citado 1 Ag 2022]; 35 (131):1-14. Disponible en:
<https://www.scielo.br/j/bor/a/ngwYpbXJj4NYq5bdB9ndtPP/?lang=en>
 60. Do Couto R, Cubayachi C, Duarte M, López R, Pedrazzi V, De Gaitani C, et al. Towards the advance of a novel iontophoretic patch for needle-free buccal anesthesia. Mat Scien Engin [Internet]. 2021 [citado 1 Ag 2022]; 122 (2021): 1.10. Disponible en:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0928493120336973>