



Alergia a anestésicos locales: serie de casos y revisión literatura

Allergy to local anesthetics: case series and literature review

Dr. Rodrigo Collado-Chagoya,* Dr. Rubén Alejandro Cruz-Pantoja,*
Dr. Javier Hernández-Romero,* Dr. Cristóbal León-Oviedo,*
Dra. Andrea Aida Velasco-Medina,* Dr. Guillermo Velázquez-Sámamo,*
Dra. Sharon Guadalupe Chávez-Ortega‡

RESUMEN. Los anestésicos locales son sustancias químicas que bloquean la conducción del impulso nervioso, produciendo insensibilidad reversible y predecible en un área del cuerpo, sin alterar la conciencia, son ampliamente utilizados en odontología, procedimientos de cirugía menor, urgencias, urología, ortopedia, dermatología y procedimientos obstétricos. Los efectos adversos más comunes involucran reacciones vasovagales o tóxicas (no mediados inmunológicamente) y efectos secundarios causados por la inclusión de epinefrina con el anestésico local. Sin embargo, en la actualidad se ha reportado un aumento en el reporte de reacciones alérgicas al uso de anestésicos locales siendo previamente reportadas como raras con una incidencia menor al 1%. **Serie de casos:** Se describen tres casos de reacciones alérgicas a anestésicos, en tres casos reacciones de hipersensibilidad inmediata y un caso severo (anafilaxia); en dos pacientes el antecedente de exposición a anestésicos locales previa y dos pacientes tienen alergia a otro medicamento, se describe protocolo diagnóstico y terapéutico. Los anestésicos locales son uno de los medicamentos de mayor uso en el ámbito médico intra- y extrahospitalario y los efectos adversos pueden ser fatales; es necesario conocer el tipo de efectos adversos asociados, así como las condiciones que pueden condicionar la aparición y el tratamiento de una reacción alérgica (antecedente de atopia, alergia a otros fármacos, reactividad cruzada entre anestésicos locales).

ABSTRACT. Local anesthetics are chemicals that block the conduction of the nerve impulse, producing reversible and predictable insensitivity in an area of the body, without altering consciousness. Local anesthetics are widely used in dentistry, minor surgery procedures, urgencies, urology, orthopedics, dermatology and obstetric procedures. The most common adverse effects involve vasovagal or toxic reactions (not immunologically mediated) and side effects caused by the inclusion of epinephrine with the local anesthetic. However, an increase in the reporting of Allergic Reactions to the use of Local Anesthetics has now been reported, previously being reported as rare with an incidence of less than 1%. **Case series:** Three cases of allergic reactions to anesthetics are described, being in the three cases immediate hypersensitivity reactions and one severe reaction (anaphylaxis), having in two patients the previous exposure to local anesthetics and two patients having allergy to another drug, describing its diagnostic and therapeutic protocol. Considering the local anesthetics are one of the most commonly used drugs in the intra and extrahospital medical field and the Adverse Effects can be fatal, it is necessary to know the type of associated adverse effects, as well as the conditions that can condition the appearance and treatment of an allergic reaction (history of atopy, allergy to other drugs, cross reactivity between local anesthetics).

www.medigraphic.org.mx

Abreviatura:
AL = Anestésicos locales.

* Servicio de Inmunología Clínica y Alergia, Hospital General de México «Dr. Eduardo Liceaga».

‡ Servicio de Anestesiología, Instituto Mexicano Seguro Social, Hospital General «La Raza».

Palabras clave:

Alergia anestésicos locales, reacción hipersensibilidad anestésicos locales, reactividad cruzada anestésicos locales, alergia perioperatoria.

Keywords:

Allergic reactions to local anesthetics, hypersensitivity reactions to local anesthetics, cross reactivity local anesthetics, perioperative allergy.

Solicitud de sobretiros:

Dr. Rodrigo Collado Chagoya
Hospital General México
Inmunología Clínica Alergia,
Medicina Interna
Calle. Balmis SN
Col. Doctores, 06720,
Alcaldía Cuauhtémoc, Ciudad de México
E-mail: rodnova87@hotmail.com
ORCID:
Rodrigo Collado-Chagoya, 0000-0002-9514-0297
Rubén Cruz Pantoja 0000-0002-8535-796X
Javier Hernández-Romero 0000-0002-5815-0226
Cristóbal León Oviedo 0000-0003-4649-1784
Andrea Velasco-Medina, 0000-0002-5215-1906
Guillermo Velázquez-Sámamo, 0000-0002-8247-4300
Sharon Guadalupe Chávez Ortega, 0000-0001-5106-7860
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9514-0297>

Recibido para publicación:
18-07-2018

Aceptado para publicación:
12-12-2018

INTRODUCCIÓN

Los anestésicos locales (AL) son sustancias químicas que bloquean la conducción del impulso nervioso, producen insensibilidad reversible y predecible en un área del cuerpo, sin alterar la conciencia⁽¹⁻³⁾.

Su acción se basa en la modificación de la permeabilidad iónica, produciendo un bloqueo reversible de la conducción de los impulsos en las fibras nerviosas mediante la estabilización de la membrana y evita su despolarización. Este efecto se alcanza al impedir la apertura de los canales de Na⁺, manteniendo un estado de polarización completa, negando la conducción al Na⁺, y finalmente impidiendo la despolarización y propagación del impulso nervioso. Este bloqueo iónico de membrana es el que explica el bloqueo de conducción a nivel de nervio periférico, mientras que a nivel del neuroeje los anestésicos locales bloquean los canales iónicos de Na⁺, K⁺ y Ca⁺⁺ en el asta posterior medular⁽¹⁻³⁾.

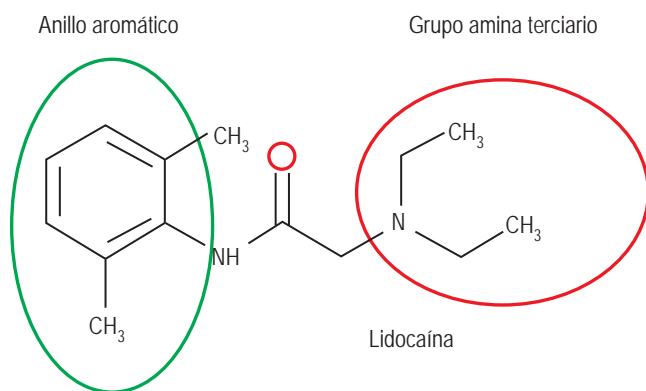


Figura 1: Estructura química de los anestésicos locales.

Son bases débiles y están formados por un anillo aromático, generalmente bencénico (que condiciona las propiedades lipofílicas); una amina terciaria (proporciona su carácter hidrofílico) y una cadena intermedia (une la amina básica con el anillo aromático y presenta un enlace de tipo éster o amida, clasificando los anestésicos locales en amino ésteres y amino amidas (Figura 1 y Tabla 1)⁽¹⁻³⁾.

EFFECTOS ADVERSOS

Los efectos adversos a anestésicos locales son frecuentes, dependen del agente anestésico, de su potencia, de la presencia o no de vasoconstrictor y las propiedades farmacocinéticas propias de cada individuo. Este tipo de efectos adversos pueden clasificarse como efectos adversos locales y efectos adversos sistémicos⁽⁴⁻⁶⁾.

Locales: se puede manifestar como edema, inflamación y daño en nervios periféricos.

Sistémicos: los efectos adversos sistémicos son causados por las altas concentraciones plasmáticas de los AL, pueden principalmente originar efectos a nivel del sistema nervioso central (SNC) y del sistema cardiovascular (SC). Todos los efectos adversos sistémicos son resultado de la gran vasodilatación producida por los anestésicos locales que en SNC causan tinnitus, mareos, cefalea, alteraciones del estado de alerta, fasciculaciones, convulsiones, coma. Tienen una relación de toxicidad de bupivacaína > ropivacaína > lidocaína. En el SC causa taquicardia o bradicardia, hipotensión y arritmias cardíacas. Teniendo una relación de toxicidad cardíaca de bupivacaína > ropivacaína > lidocaína. Dentro de un apartado especial existe la metahemoglobinemia principalmente asociado a «prilocaína, por oxidación directa de los metabolitos hepáticos de los AL de la hemoglobina a la metahemoglobina»⁽⁴⁻⁶⁾.

Tabla 1: Características de los anestésicos locales.

Anestésico local	Tipo	Potencia relativa	Lipofilia relativa	PK	Latencia minutos	Duración (horas)	Vida media	Concentración	Dosis máxima
Bupivacaína	A	12	28	8.1	20-30	6-8	L: 2-3.5 h	0.25-0.5	360-720
Articaína	A	12	38.6	7.8	5	3-4	M: 2 h	1-1.5	500
Rupivacaína	A	10	2.8	8	20-30	4-6	L: 2.5 h	0.5-1	360-720
Mepivacaína	A	2	0.8	7.6	10-20	2-3	M: 0.5-2 h	0.5-2	300
Lidocaína	A	2	2.9	7.9	10-20	1-2	M: 0.5-2 h	0.5-2	500
Etidacaína	A	14	140	7.7	5	2	L: 1.5-2	5-7.5	150
Clorprocaína	E	1	0.6	9.1	9	0.5-1	C: 0.1 h	1-3	800
Procaína	E	1	0.6	8.9	10	0.7-1	C: 0.1 h	1-2	750
Tetracaína	E	12	80	8.5	15	3-5	L: 2.5 h	0.25-1	300

Sensibilización primaria: AL éster: reactividad cruzada a parabenos o exposición previa epitopo alérgico ácido aminoparabenzoico
A: Amida, E: Éster.

Sensibilización primaria: AL amidas: reactividad cruzada meta xilenos (fármacos) o exposición previa.
Epitopo alérgico: meta xilenos.

REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD

Las reacciones de hipersensibilidad (RH) a AL son raras y representan menos del 1% de todos los tipos de reacciones adversas a AL son en orden de frecuencia encontradas en procedimientos dentales, seguidos de cirugías menores, anestesia espinal y bloqueo nervioso regional⁽⁵⁻⁷⁾. Dos tipos de reacciones alérgicas a AL han sido reconocidos: reacciones tipo I (inmunológicamente mediadas por IgE) y reacciones tipo IV (inmunológicamente mediadas por células T). Las RH tipo I son de tipo inmediatas y son caracterizadas por la liberación de histamina y otros mediadores químicos (leucotrienos, bradicininas y las prostaglandinas) y la subsecuente aparición de síntomas sistémicos (urticaria, angioedema, broncoespasmo, depresión cardiovascular). Las RH tipo IV son de tipo tardío y son mediadas celularmente por linfocitos T desarrolladas después de 24 horas a la exposición al fármaco lesiones cutáneas características (dermatitis contacto, exantema maculopapular)⁽⁸⁾.

Los AL más asociados con las RH son los tipo éster siendo el metabolito activo y potencial epítipo alergénico el ácido paraminobenzoico que cuenta estructura química estructuras similares a los parabenos (metilparabenos y propilparabeno), por lo cual existe el riesgo de sensibilización primaria mediante reactividad cruzada a sustancias portadoras de parabenos (cremas, maquillajes, conservadores y de forma orgánica en los arándanos) y por ende la presentación de RAM en una primera exposición al fármaco. Se sospecha al componente metaxileno como el posible epítipo alergénico de los AL del grupo amida (excepto articaína), componente también encontrado en otros fármacos como antirretrovirales, antiarrítmicos, antidiarreicos, ofrecen por ende un riesgo de sensibilización primaria por reactividad cruzada y del mismo modo la presentación de RAM en una primera exposición al fármaco^(9,10).

El método diagnóstico de alergia a AL es mediante los estudios *in vivo* por pruebas cutáneas, pruebas intradérmicas en el caso de RH tipo I, pruebas de parche en el caso de RH tipo IV ofreciendo un valor predictivo negativo de 97% en el caso de pruebas cutáneas (Tabla 2). Se considera estándar de otro el reto farmacológico subcutáneo, queda reservado ante dudas diagnósticas o pruebas *in vivo* y pruebas *in vitro* negativas⁽¹¹⁻¹³⁾.

El riesgo de reactividad cruzada menor del 3% entre diferentes anestésicos locales incluidos amino amidas y del grupo éster, aunque los distintos tipos de patrones de reactividad cruzada no están bien documentados, hasta el momento casos reportados de reactividad cruzada entre lidocaína y mepivacaína, por lo cual en caso de una reacción alérgica a AL deben realizarse diferentes pruebas *in vivo* de alergia (pruebas cutáneas e intradérmicas) para ofrecer una alternativa terapéutica para futuros procedimientos⁽¹⁴⁾.

Los factores de riesgo y pronósticos más importantes para el desarrollo de alergia a AL son la edad, la presencia de atopia, el antecedente de alergia a fármacos, el tratamiento con inhibidores de enzima convertidora angiotensina (IECA), con betabloqueadores (BB) o con antidepressivos tricíclicos; y los principales factores pronósticos de severidad el retraso en el diagnóstico y en el tratamiento con adrenalina, y el antecedente de alergia a fármacos previa⁽¹⁵⁻¹⁸⁾.

El tratamiento de la alergia a AL se hace tomando como base el diagnóstico previo por parte, principalmente del anesthesiólogo, el retiro del agente sospechoso causal, la administración inmediata de un adecuado soporte vital básico (vía aérea, respiración, circulación) y la administración temprana de adrenalina, es la piedra vital del tratamiento, siendo posteriormente muy importante contrarrestar los efectos de los mediadores preformados liberados en respuesta al fármaco causal, por lo cual la administración de antihistamínicos H1 (difenhidramina), H2 (ranitidina) y el uso de corticoides (hidrocortisona) es fundamental (Tabla 1)⁽¹⁵⁻¹⁸⁾.

SERIE DE CASOS

Paciente femenina de 45 años de edad sin antecedentes de importancia, quien presenta prurito generalizado y lesiones urticariforme 15 minutos posteriores a administración de lidocaína con mepivacaína en procedimiento odontológico para limpieza y colocación de resina en pieza dental por caries; se suspende procedimiento y es enviada a nuestro servicio para protocolo diagnóstico y terapéutico. La urticaria aguda se resolvió posterior de administración de antihistamínicos enteral (loratadina). Los estudios de control presentaron IgE sérica total de 48, sin uso de otro medicamento en procedimiento odontológico y clasificando como reacción hipersensibilidad inmediata; se realizaron test *in vivo* en forma de pruebas cutáneas cuatro semanas posterior a la resolución del cuadro (Figura 2), resultando positivas a lidocaína y mepivacaína. El diagnóstico alergia a anestésicos locales, la necesidad de tratamiento posterior se determina la realización de pruebas cutáneas AL tipo aminas para ofrecer una alternativa con resultados negativos a articaína y bupivacaína. Se realiza procedimiento dental sin incidencias mediante la utilización de articaína como anestésico local.

Paciente femenina de 54 años de edad, con antecedente de múltiples intervenciones quirúrgicas (colecistectomía, apendicectomía, plástia inguinal), enfermedades crónico-degenerativas (diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica) y alergia a fármacos (antiinflamatorios no esteroideos), quien ingresa a quirófano ante cirugía programada por hernia inguinal irreductible; presentó anafilaxia intraoperatoria (hipotensión, broncoespasmo, rash urticariforme), ameritó la administración de adrenalina, manejo avanzado de vía aérea,



Figura 2: Pruebas cutáneas (método de Prick).

la interrupción del procedimiento quirúrgico y el posterior manejo en Servicio de Terapia Intensiva. Solicita al Servicio de Alergia apoyo en el protocolo diagnóstico y terapéutico. Se categoriza como reacción hipersensibilidad tipo I severa, y seis semanas posterior se cita para realizar test *in vivo* a medicamentos utilizados en procedimiento quirúrgico en dos sesiones (látex, isodine, ketamina, rocuronio, midazolam, lidocaína, fentanilo) (Figura 3) con resultado positivo para lidocaína y negativo para bloqueador neuromusculares, benzodiazepinas, látex, antisépticos y opiáceos en pruebas cutáneas e intradérmicas y resultado de IgE de 112. Se considera la necesidad futura de intervención quirúrgica, se realizaron pruebas al resto de AL con resultado negativas a bupivacaína, a mepivacaína y a articaína sugiriendo anestesia general en procedimiento futuro; se realiza procedimiento tres meses posterior a reacción inicial sin incidencias en el mismo.

Paciente femenino de 40 años de edad con antecedente de intervenciones quirúrgicas obstétricas, niega enfermedades crónico-degenerativas o enfermedades atópicas, ingresa a quirófano en cirugía programada por plastia umbilical ante hernia umbilical irreductible; presentó 15 minutos posterior a administración de anestésico local rash urticariforme y broncoespasmo (anafilaxia transoperatoria), ameritó manejo

avanzado vía aérea, broncodilatadores y adrenalina continua evento quirúrgico, y es enviada a nuestro servicio para protocolo diagnóstico y terapéutico. Se clasifica como reacción adversa fármaco tipo B (reacción hipersensibilidad inmediata) y seis semanas posterior a resolución del cuadro se realizan estudios *in vivo* a fármacos utilizados en evento quirúrgico (látex, isodine, propofol, rocuronio, lidocaína), se documentan resultados positivos a lidocaína y a látex, y resultados negativos en pruebas cutáneas e intradérmicas en resto de fármacos; se encontró alergia a látex y alergia a anestésicos locales. Se realizará en futuro procedimiento odontológico ante lo cual se practican pruebas cutáneas a AL de tipo aminas (articaína, mepivacaína, bupivacaína), resultado negativas frente a tres medicamentos alternativos, y se solicita test *in vitro* a látex con resultado positivo a alérgenos del látex Hev 5 y Hev 1, motivo ante lo cual se realiza procedimiento dental en consultorio libre de látex, uso de guantes de nitrilo y con el uso de mepivacaína sin ninguna incidencia tres meses posterior a reacción inicial.

DISCUSIÓN

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define que una reacción adversa a medicamentos (RAM) es cualquier efecto perjudicial que ocurre tras la administración de un fármaco a las dosis normales utilizadas en la especie humana, para la profilaxis, el diagnóstico o el tratamiento de una enfermedad o para la modificación de alguna función fisiológica⁽¹⁹⁾.

Dentro del tipo de RAM asociado a AL existen aquellos no alérgico (efecto tóxicos), son mucho más comunes y asociados a AL de tipo éster y son relacionados a las propiedades farmacológicas de los fármacos, especialmente el efecto estabilizador de membrana, se consideran el tipo de AL, el medio de administración del AL, la combinación en-

Tabla 2: Concentraciones no irritativas para pruebas cutáneas.

Fármaco	Grupo	Presen- tación	Dilución	Pruebas cutáneas		Pruebas intradérmicas	
				C. máx (mg/ mL)	Dilución	C. máx (mg/ mL)	Dilución
Lidocaína	Amino	20 mg/mL	1/10	2 mg/mL	1/100	0.2 mg/mL	
Bupivacaína	Amino	5 mg/mL	1/10	0.5 mg/mL	1/100	0.05 mg/mL	
Mepivacaína 3%	Amino	3 mg/mL	1/10	0.3 mg/mL	1/100	0.03 mg/mL	
Articaína 4%	Amino	4 mg/mL	1/10	0.4 mg/mL	1/100	0.04 mg/mL	

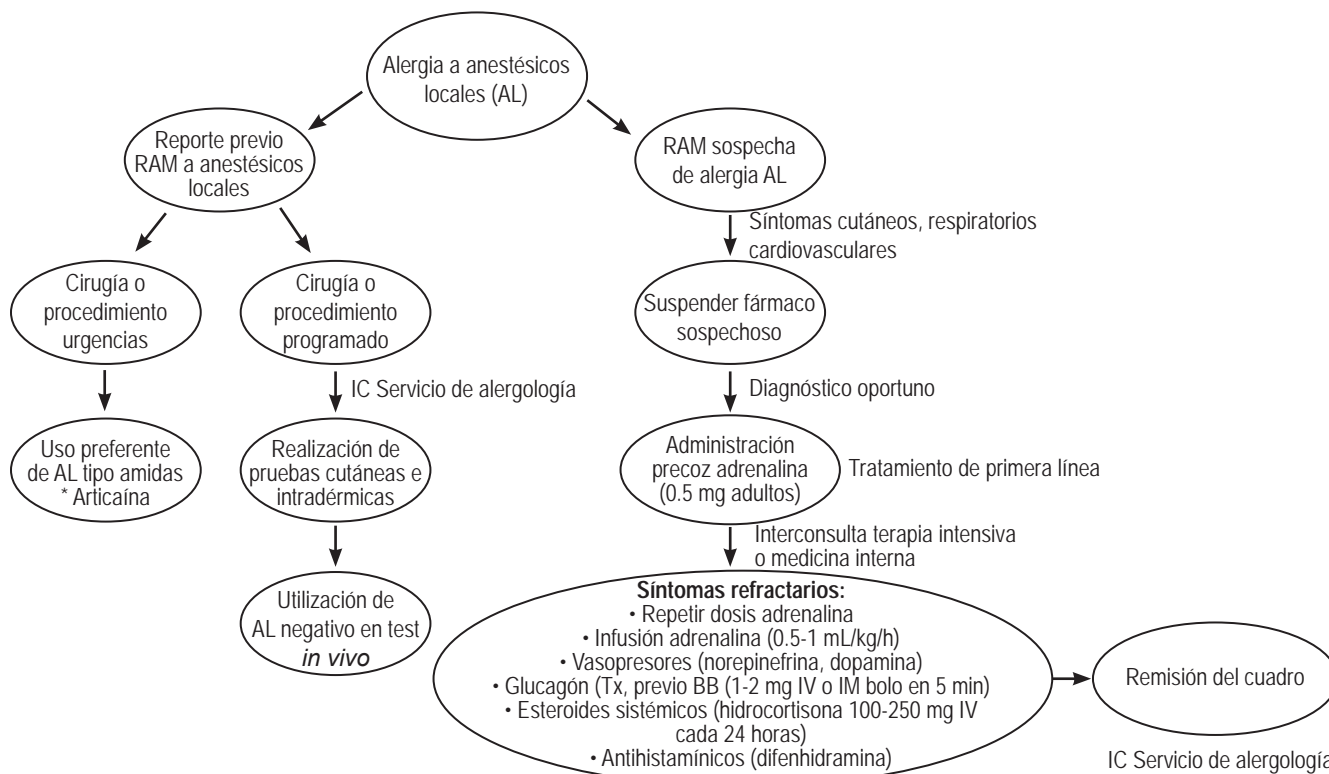


Figura 3: Algoritmo reacción alérgica anestésicos locales (AL).

* Articaína a pesar de pertenecer al grupo de aminoamidas no se encontró reactividad cruzada, por lo que lo clasificamos como el medicamento de elección o preferencia a utilizar en caso de reportes previos de alergia a anestésicos locales y en un procedimiento de urgencias.

tre AL y epinefrina (prolonga efecto anestésico local del AL debido a la vasoconstricción local), comorbilidades (diabetes mellitus, enfermedades tiroideas, insuficiencia hepática) son este tipo de reacciones dosis dependientes y potencialmente prevenibles^(19,20).

El otro tipo de RAM encontrado en el uso de AL son aquellas de tipo alérgica, menos frecuente, pero son independientes de la dosis del fármaco y no son prevenibles; los principales factores de riesgo para este tipo de reacciones el tipo de AL, el antecedente de atopia, alergia a otros fármacos y de exposición previa a AL. Los anestésicos locales con mayor potencial alergénico reportado son la lidocaína y la bupivacaína, siendo su combinación también de mayor riesgo de alergia y el anestésico local con menor potencial alergénico reportado es la articaína^(19,20).

Dentro de las características encontradas en nuestros pacientes, dos tenían antecedente de exposición previa en procedimientos odontológicos, dos tenían antecedente de alergia a otros fármaco (AINEs y penicilina), en los tres pacientes la reacción alérgica fue en el uso de AL de tipo amidas (lidocaína, mepivacaína), un paciente utilizó epinefrina combinada con lidocaína como el desencadenante de la reacción alérgica.

El diagnóstico específico del fármaco que condicionó la RAM se hace con base en la combinación de la historia clínica del paciente, sobre todo en el tiempo y secuencia de exposición a fármacos y el comienzo de síntomas, en la determinación de estudios *in vitro* (ImmunoCap disponible únicamente para mepivacaína, test activación basófilos en caso de reacciones inmediatas y test de activación linfocitaria en el caso de reacciones tardías), durante el episodio agudo del cuadro de alergia perioperatoria y los estudios *in vivo* (pruebas cutáneas y pruebas intradérmicas) posterior a la remisión del cuadro (cuatro a seis semanas), dejando únicamente en reacciones leves y donde exista una falta de certeza diagnóstica del fármaco involucrado la realización del reto farmacológico (subcutáneo), es el principal reto la diferenciación entre una RAM no alérgica «pseudoalérgica» y una verdadera RAM alérgica^(9,10,21,22).

En nuestros pacientes, en los tres casos fue una reacción inmediata, dos fueron en un procedimiento de bloqueo regional, uno en un procedimiento odontológico; el diagnóstico fue realizado ante una adecuada relación de causalidad, en dos pacientes con pruebas cutáneas y en un paciente con pruebas intradérmicas.

En el caso de reacción de hipersensibilidad a anestésico locales, sobre todo en procedimientos odontológicos o con anestesia local, regional o bloqueo espinal, siempre habrá que tenerse en cuenta que sólo existe menos del 3% de reactividad cruzada entre sus elementos, el riesgo es mayor en los anestésicos locales del grupo éster por lo cual como primera alternativa terapéutica deberá utilizarse un anestésico local del grupo amidas y que haya contado con pruebas cutáneas negativas o pruebas *in vitro* negativas^(14,23).

En el caso de nuestros tres pacientes se realizaron pruebas cutáneas e intradérmicas a cuatro diferentes AL posterior a la determinación del AL causante de la RAM; en dos pacientes no se encontró ningún tipo de positividad en las pruebas, encontrando sin reactividad cruzada, en un paciente se encontró reactividad cruzada entre lidocaína y mepivacaína. En los tres casos se pudo ofrecer una alternativa de tratamiento.

Las reacciones adversas a medicamentos (RAM) a AL son comunes y principalmente son del tipo no alérgico debido a sus propiedades farmacológicas, el origen psicógeno y las combinaciones de drogas utilizadas. Sin embargo las RAM

de tipo alérgico secundario a AL, no son prevenibles, ponen en riesgo la vida, no son dosis dependientes y pueden generarse sin ninguna exposición previa; por lo cual, en cualquier paciente con sospecha de alergia a anestésicos locales deberá confirmarse el agente causal específico, para ser canalizado con el alergólogo, poder descartar posibles reactividades cruzadas entre AL y ofrecer posibles alternativas futuras de tratamiento, tomando en cuenta la utilización universal de los AL en procedimientos obstétricos, oncológicos, odontológicos, dermatológicos, urológicos, de urgencias y de cirugía menor.

Con base a la revisión del tema en casos de cirugía o procedimiento programado donde exista una sospecha o autorreporte de RAM a AL, se sugiere el envío previo con el Servicio de Inmunología y Alergia para la realización de pruebas diagnósticas, y en caso de confirmar diagnóstico ofrecer una alternativa de tratamiento segura. En caso de cirugía o procedimiento de urgencia con el antecedente de autorreporte o sospecha de RAM a AL, se sugiere el uso de AL del grupo amida, uso individualizado (no combinado con vasopresor) y con base a reportes el de menor potencial alérgico reportado (articaína, ropivacaína).

REFERENCIAS

1. Becker DE, Reed KL. Local anesthetics: review of pharmacological considerations. *Anesth Prog.* 2012;59:90-101. quiz 2-3.
2. Tetzlaff J. The pharmacology of local anesthetics. *Anesthesiol Clin North Am.* 2000;18:217-233.
3. Snoeck M. Articaine: a review of its use for local and regional anesthesia. *Local Reg Anesth.* 2012;5:23-33.
4. Macy E. Local anesthetic adverse reaction evaluations: the role of the allergist. *Annals Allergy Clin Immunol.* 2003;91:319.
5. Batinac T, Sotosek Tokmadzic V, Peharda V, Brajac I. Adverse reactions and alleged allergy to local anesthetics: analysis of 331 patients. *J Dermatol.* 2013;40:522-527.
6. Berkun Y, Ben-Zvi A, Levy Y, Galili D, Shalit M. Evaluation of adverse reactions to local anesthetics: experience with 236 patients. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2003;91:342-345.
7. Berroa F, Lafuente A, Javaloyes G, Cabrera-Freitag P, de la Borbolla JM, Moncada R et al. The incidence of perioperative hypersensitivity reactions: a single-center, prospective, cohort study. *Anesth Analg.* 2015;121:117-123.
8. Schnyder B, Pichler WJ. Mechanisms of drug-induced allergy. *Mayo Clin Proc.* 2009; 84:268-272.
9. Thyssen JP, Menne T, Elberling J, Plaschke P, Johansen JD. Hypersensitivity to local anaesthetics-update and proposal of evaluation algorithm. *Contact Dermatitis.* 2008;59:69-78.
10. Fuzier R, Lapeyre-Mestre M, Mertes PM, Nicolas JF, Benoit Y, Didier A, et al. Immediate- and delayed-type allergic reactions to amide local anesthetics: clinical features and skin testing. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2009;18:595-601.
11. Stahl M, Gomez R, Waibel K. Allergy to local anesthetics: specific IgE demonstration to both amides and esters in a single patient. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2012;108:63-4.
12. Aberer W, Bircher A, Romano A, Blanca M, Campi P, Fernandez J, et al. Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: general considerations. *Allergy.* 2003;58:854-863.
13. Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet.* 2000;356:1255-1259.
14. Gonzalez DP, Anton R, Soriano V, et al. Cross-reactivity among amide-type local anesthetics in a case of allergy to mepivacaine. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2006;16:311-313.
15. Simons et al. 2015 update of the evidence base: World Allergy Organization anaphylaxis guidelines. *World Allergy Organization J.* 2015;8:32.
16. Kemp AM, Kemp SF. Pharmacotherapy in refractory anaphylaxis: when intramuscular epinephrine fails. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2014;14:371-378.
17. Choo KJL, Simons FER, Sheikh A. Glucocorticoids for the treatment of anaphylaxis. *Cochrane systematic review. Allergy.* 2010;65:1205-1211.
18. Sheikh A, Ten Broek V, Brown SG, Simons FER. H1-antihistamines for the treatment of anaphylaxis: *Cochrane systematic review. Allergy.* 2007;62:830-37.
19. Johansson SG, Bieber T, Dahl R, Friedmann PS, Clanier BQ, Lockey RF, et al. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;113:832-836.
20. Grzanka A, Wasilewska I, Sliwczynska M, Misiolek H. Hypersensitivity to local anesthetics. *Anaesthesiol Intensive Ther.* 2016;48:128-134.
21. Muraro A, Roberts G, Worm M, Bilò MB, Brockow K, Fernández Rivas M, et al. Anaphylaxis: guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy.* 2014;69:1026-1045
22. Brockow K, Garvey LH, Aberer W, AtanaskovicMarkovic M, Barbaud A, Bilò MB, et al. Skin test concentrations for systemically administered drugs-an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. *Allergy.* 2013;68:702.
23. Yilmaz I, Ozdemir SK, Aydin O, et al. Local anesthetics allergy: who should be tested? *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2018;50:66-71.