

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
ESCUELA NACIONAL DE ESTUDIOS PROFESIONALES ZARAGOZA



ODONTOLOGIA

EFFECTOS MEDICAMENTOSOS
SOBRE EL SISTEMA NERVIOSO.

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
CIRUJANO DENTISTA

PRESENTA:
JORGE CARLOS HERRERA ESTRADA

MEXICO, D. F. 1984.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central

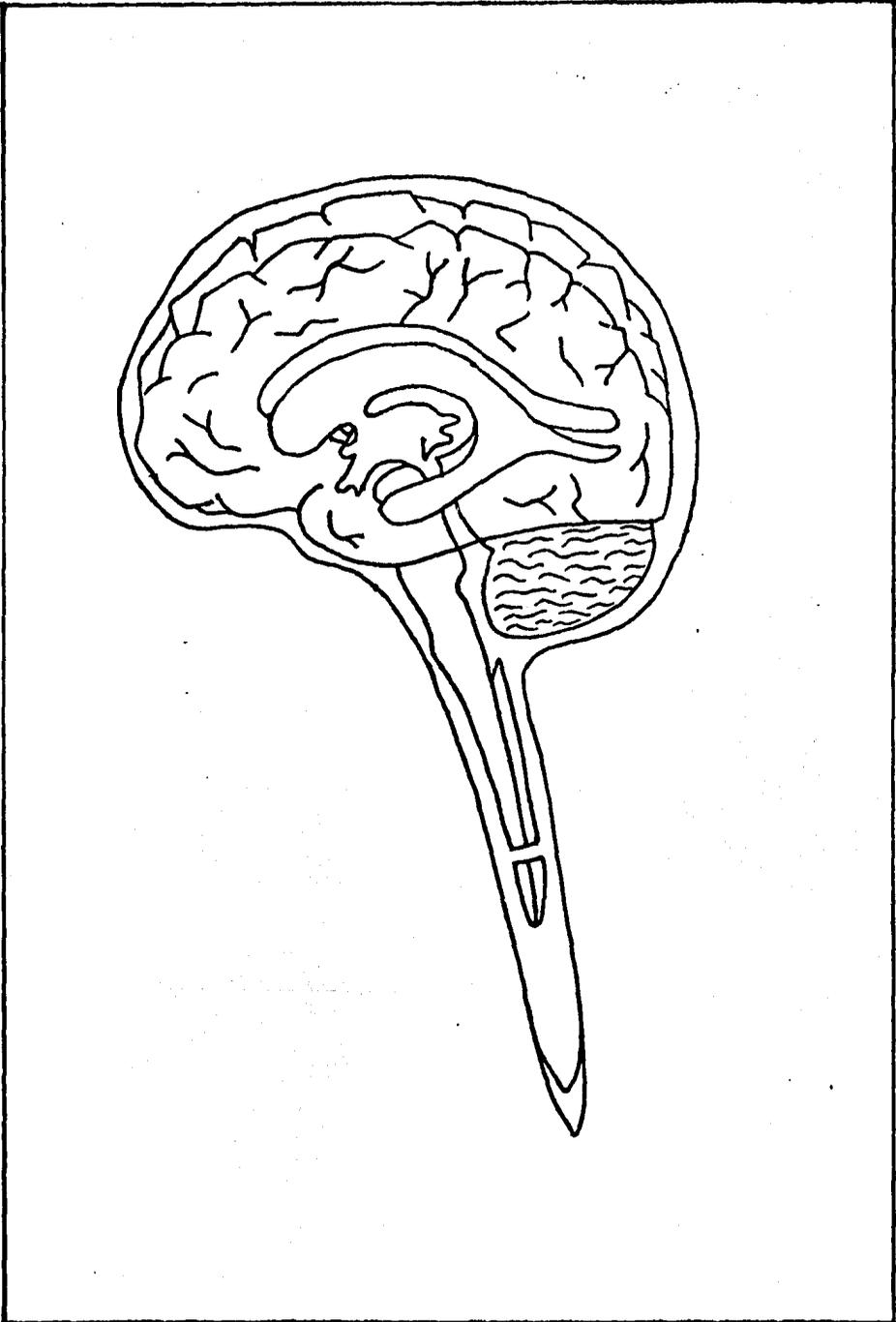


UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



INDICE.

1.- Titulo -----	1
1.1 Introducción -----	2-4
1.2 Historia Breve -----	5-6
1.3 Planteamiento del Problema -----	7
1.4 Justificación -----	9
1.5 Objetivos -----	10
1.6 Hipótesis -----	11
1.7 Material y Métodos -----	12
Desarrollo -----	13
<u>CAPITULO No. I.</u>	
2.- Anatomía y Fisiología -----	14
2.1 Sinopsis -----	15-30
2.2 Fisiología de la Transmisión Nerviosa -----	31-34
2.3 Excitabilidad -----	35-44
2.4 Conducción del Impulso -----	45-46
2.5 Haces Aferentes del Dolor -----	47-56
2.6 El Nervio Trigémino -----	57-63
2.7 Bibliografía -----	64
<u>CAPITULO No. II.</u>	
3.- Neurofarmacología -----	65
3.1 Dolor -----	66-73
3.2 Autacoides -----	74-80
3.3 La Clínica del Dolor -----	81-86
3.4 Neuralgia del Trigémino -----	87-96
(tratamiento con farmacoterapia y cirugía).	
3.5 Bibliografía: -----	97
<u>CAPITULO No. III.</u>	
4.- Farmacología -----	98
4.1 Clasificación Farmacológica (analgésicos) -----	99-104
4.2 Analgésicos, Antiinflamatorios y Antipiréticos -----	105-116

4.3 Anestésicos Locales -----	117-145
4.4 Aestesia General ----- (signos y periodos de la Anestesia).	146-162
4.5 Medicación Preanestésica -----	163-167
4.6 Hipnóticos y Sedantes -----	168-179
4.7 Toxicominfa -----	180-181
4.8 Farmacoddependencia -----	182-190
4.9 Bibliografía -----	191
5.- Resultados -----	192-195
5.1 Conclusiones -----	196
5.2 Propuestas y/o Recomendaciones -----	197
5.3 Bibliografía General -----	198-202

TITULO.**Efectos Medicamentosos sobre El Sistema Nervioso.**

INTRODUCCION.

La historia de la farmacología puede dividirse en 2 periodos. El inicial va hasta la antigüedad y se caracteriza por observaciones empíricas en el empleo de medicamentos naturales sin purificar.

Es muy interesante que incluso los pueblos primitivos puedan descubrir relaciones entre medicamentos y enfermedades. El empleo de drogas ha sido tan frecuente en toda la historia que Sir William Osler (1894), afirmaba con cierta razón, que "El hombre tiene un deseo innato de Medicina".

En contraste con este periodo viejo, la farmacología moderna se basa en investigaciones experimentales sobre lugar y modo de acción de las drogas. Estudios de este tipo fueron llevados a cabo primeramente en el siglo XVIII y aumentaron considerablemente en el siglo XIX.

Este campo de trabajo aumento considerablemente al evolucionar la Química Orgánica Sintética que proporcionó nuevas armas y nuevos agentes terapéuticos.

Más recientemente, la farmacología se ha beneficiado del crecimiento impresionante de otras ciencias básicas y, a su vez, ha contribuido al desarrollo de las mismas.

Farmacología.- Es el tratado o ciencia del origen, de la fabricación y de la administración de los medicamentos.

Aunque la farmacología se ocupa de efectos medicamentosos en todas las especies animales, aumenta cada día el interés médico de la farmacología clínica, que se refiere a los efectos farmacológicos en el hombre.

Farmacoterapia.- Es el manejo de los medicamentos para uso exclusivo en la clínica.

Farmacocinética.- Estudia el movimiento que surgen de los medicamentos al aplicarlos a un paciente.

Farmacodinamia.- Es el estudio de los efectos de las drogas y las transformaciones de las mismas por el cuerpo.

Farmacognosis.- Es el origen de los medicamentos.

Como sabemos existen medicamentos tanto:

- 1.- Naturales
- 2.- Sintéticos.

Estos hasta la actualidad se siguen estudiando y experimentando con el fin de contrarrestar las enfermedades que hasta ahora no tienen remedio.

Se puede decir que un fármaco es un agente químico que afecta al protoplasma vivo.

Fases:

- 1.- Latencia
- 2.- Duración.
- 3.- Intensidad.

El momento de la administración hasta el momento en que comien-

Del momento de la administración hasta el momento en que comienza su efecto, esto se le llama "Latencia".

La duración va a estar determinada por la concentración o dosis, por la vía de administración, algunas veces por el peso y edad del paciente y por la tolerancia.

La intensidad del efecto es una curva dentro de la cual existe un tope de eficacia.

Cada medicamento tiene un período de duración (va a estar modificado por la vía de administración).

HISTORIA BREVE.

La definición de la farmacología, es el estudio de la interacción de sustancias químicas con la materia viva, es decir, de la influencia de sustancias químicas sobre el funcionamiento normal o patológico del organismo, sin limitar su interés al estudio de las acciones beneficiosas, sino abarcando todas las modificaciones funcionales, favorables o desfavorables para la salud.

El hecho de que sustancias químicas pueden alterar los procesos psíquicos fué conocido durante toda la historia del género humano, ya que el hombre ha observado desde tiempos inmemorables que al ingerir determinadas sustancias, especialmente, de origen vegetal, se producen alteraciones notables en el desarrollo de sus funciones intelectuales, de su vida emocional y en su estado de ánimo.

Algunos de estos cambios impresionaron profundamente al hombre primitivo, principalmente las alucinaciones y los estados estáticos que se explicaron como influencias luminosas, considerando, por ende, las plantas de las cuales los preparados activos derivaron, como de carácter u origen divino.

El empleo de drogas con efectos de esta clase no ha quedado restringido a los ritos y cultos religiosos. Sabemos que la Medicina antigua en Egipto, Mesopotamia, Grecia, India y en otras partes del mundo las utilizó también para fines terapéuticos, especialmente para inducir el sueño, disminuir la percepción del dolor, tranquilizar la excitación o engendrar estados eufóricos. El ópio, la belladona, el hiosciano, la cannabis, la coca, la rauwolfia y otras plantas fueron empleadas en la Medicina antigua o tradicional y su uso se mantuvo hasta el alba de la época moderna, reemplazándose

entonces por productos químicos puros, derivados de las mismas plantas u obtenidos por la síntesis química.

En el siglo pasado se utilizaron bromuros para combatir la Epilepsia y la excitación, se aplicó la Morfina para producir analgesia, habiéndose sintetizado también otros analgésicos, sedantes e hipnóticos.

En nuestro siglo fueron preparados los barbitúricos, como también nuevos analgésicos poderosos, estimulantes y otros medicamentos más. En la segunda mitad de nuestro siglo desde el año 1952 la psicofarmacología y la farmacoterapia de los disturbios de la vida psíquica ocupan ya un lugar eminente en la Medicina, lo que se debe al hallazgo de drogas antipsicóticas que transformaron la Psiquiatría profundamente, tanto del punto de vista asistencial como del terapéutico.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Se realizará la investigación sobre el dolor, además se estudiará las formas de inhibirlo o evitarlo con los diferentes tipos de anestésicos, analgésicos e hipnóticos principalmente, por lo tanto es de importancia conocer las dosis y efectos de estos medicamentos sobre el Sistema Nervioso. La pregunta siguiente es:

¿Cuál es el mecanismo de acción y efectos de los anestésicos, analgésicos e hipnóticos sobre el Sistema Nervioso Central.

JUSTIFICACION.

Durante muchos años de experiencia clínica dentro de la Ciencia llamada Farmacología, se ha llegado a la conclusión de que se le ha dado poca importancia a ésta en el área de Odontología, ya que se debe tener un amplio conocimiento de ella, puesto que al introducir un anestésico o recetar un fármaco estamos llevando a cabo la Farmacología; esto con la práctica diaria, nos conduce a manejar con demasiada frecuencia tantos fármacos que en un momento dado pueda presentarse cualquier efecto secundario indeseable.

Por lo tanto los Odontólogos debemos de tener un mayor conocimiento satisfactorio de la Farmacología.

Por esto mismo, durante bastante tiempo los Odontólogos hemos sido criticados fuértemente por los Médicos y demás gentes alrededor del área médica

Como sabemos, el recetar o utilizar cualquier fármaco tiene ciertos riesgos, los cuales en algunos casos pueden llegar hasta el desenlace fatal ó muerte, esto quiere decir que debemos saber lo mejor posible el mecanismo de acción o metabolismo de un fármaco dentro del cuerpo humano.

El tema se propuso con el fin de conocer mejor el funcionamiento y los efectos de los medicamentos a nivel del Sistema Nervioso, ya que es el regulador de la sensibilidad en todo el organismo.

Dentro de la Odontología es importante saber el efecto que causa cualquier sustancia química a nivel del V par craneal, ya que se tra baja básicamente con el factor "DOLOR".

Las diferentes sustancias químicas pueden llegar a ocasionar: trastornos emocionales, alergias, toxicología, adicción y necrosis celular.

OBJETIVOS.

1. Resumir los conocimientos del mecanismo de acción de los fármacos que actúan sobre el S.N.C.
 - 1.1 Describir las características morfológicas y fisiológicas del impulso nervioso.
 - 1.2 Resumir las bases farmacológicas actuales de la clínica del dolor.
 - 1.3 Revisar y Analizar la clasificación de los fármacos más utilizados en Odontología.

HIPOTESIS.

El conocimiento de los mecanismos de acción de los diferentes fármacos que actúan sobre el S.N.C., de mayor uso en Odontología, permitirá una mejor elección y prescripción en el ejercicio profesional.

0

MATERIAL Y METODO**MATERIAL:****RECURSOS HUMANOS:**

Alumnos..... Tesista.

Profesor..... Asesor.

RECURSOS FISICOS:

Bibliografía..... Ultimos 5 años.

Libros, revistas y esquemas.

RECURSOS FINANCIEROS:

Aproximadamente \$ 18,000.00

METODO:**CRITERIOS DE SELECCION:**

Se abordó el problema de los efectos y riesgos que tiene el uso y abuso de los fármacos como una llamada de atención de algo que puede suceder. El método fué básicamente de recopilación de los datos de mayor importancia, interés y actualidad.

CRITERIOS DE ORGANIZACION:

Para ello se realizó el estudio por capítulos relacionados que nos permitieron un mejor análisis.

- I. Anatomía y Fisiología (S.N.C.)
- II. Neurofarmacología.
- III. Farmacología.

CRITERIOS DE ANALISIS:

Se tomó en cuenta el fenómeno "Dolor", al analizarlo nos permitió actualizar los conocimientos morfofuncionales de la conducción y excitabilidad; a la vez fundamentar el mecanismo de la acción de los fármacos utilizados en la práctica odontológica llevando a cabo una integración de materias básicas con materias clínicas.

D E S A R R O L L O .

CAPITULO No. 1

ANATOMIA Y FISILOGIA.

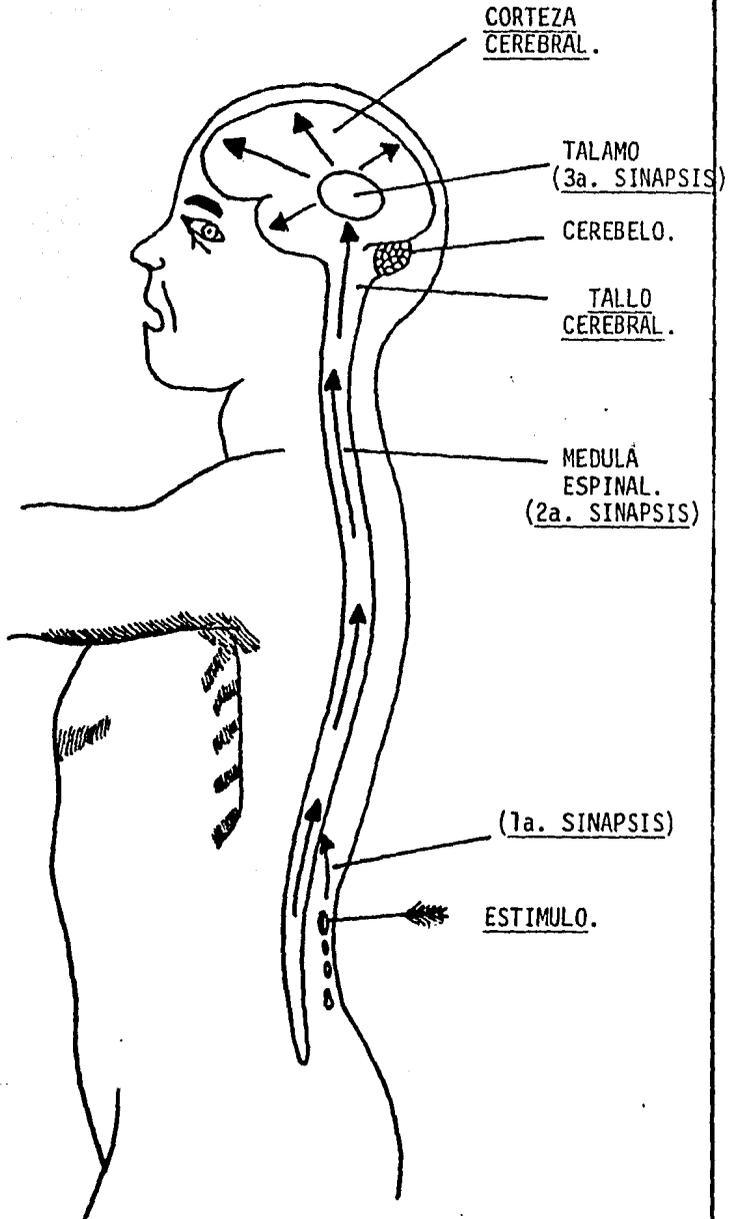
SINAPSIS.

En general el Sistema Nervioso controla actividades rápidas, como las contracciones musculares, fenómenos viscerales rápidamente cambiantes, e incluso la intensidad de secreción de algunas glándulas endócrinas. El Sistema Endócrino, por lo contrario, regula principalmente las funciones metabólicas de la economía.

El Sistema Nervioso es único en la gran complejidad de reacciones de control que puede llevar a cabo. Puede regir literalmente miles de datos de información procedentes de los diferentes órganos sensoriales, y luego integrarlos todos para lograr la respuesta del cuerpo.

La mayor parte de actividades del Sistema Nervioso provienen de experiencia sensorial, tanto visual como auditiva o táctil de la superficie del cuerpo. Esta experiencia sensorial puede causar una reacción inmediata o puede almacenar en la memoria del cerebro durante minutos, semanas o años, ayudando a regir las reacciones corporales en fecha futura. La información sensorial penetra al Sistema Nervioso a través de los nervios raquídeos y es conducida: a) la médula en todos sus niveles; b) la substancia reticular del bulbo, protuberancia y mesencéfalo; c) el cerebelo; d) el tálamo; y e) las zonas somestésicas de la corteza cerebral. Además de estas zonas "sensoriales" primarias, las señales pasan en otra etapa prácticamente a los demás segmentos del Sistema Nervioso.

El Sistema Nervioso no resultaría eficaz para controlar las funciones corporales si cada información sensorial originara una reacción motora. Por lo tanto una de las principales funciones del Sistema Nervioso es elaborar la información que llega de manera que se produzcan respuestas motoras adecuadas; de hecho más del 99% de toda la información está siendo eliminada constantemente por el cerebro como de poca importancia.

SINAPSIS.

La sinapsis es el punto de "unión" de una neurona con la siguiente; por lo tanto es un lugar muy ventajoso para el control de transmisiones.

Algunas sinapsis transmiten señales de una neurona a la siguiente con facilidad, otras las transmiten con dificultad. También señales facilitantes e inhibitoras de otras áreas del Sistema Nervioso pueden controlar la actividad sináptica, a veces abriendo las sinapsis para la transmisión, otras veces cerrándolas. Además algunas neuronas postsinápticas responden con gran número de impulsos, otras responden con sólo unos pocos; así pues, la sinapsis ejerce una acción selectiva bloqueando muchas veces las señales débiles y permitiendo que pasen las fuertes, otras veces, seleccionando y ampliando señales débiles, y con frecuencia dirigiendo la señal en diversas direcciones, más que simplemente en una dirección.

Una motoneurona típica del asta anterior de la médula espinal, está compuesta de 3 partes principales: el soma, o sea el cuerpo principal de la neurona; el axón que se extiende desde el soma siguiendo el nervio esquelético periférico y las dendritas, proyecciones delgadas de este soma en las zonas vecinas de la médula. Debemos mencionar también que prácticamente centenares o millares de pequeños botones llamadas botones sinápticos se hallen en la superficie de las dendritas y el soma, el 80 al 90% aproximadamente encima de las dendritas. Estos botones son los extremos terminales de las fibrillas nerviosas que se originan en muchas otras neuronas y generalmente sólo unos pocos botones derivan de cada neurona previa.

Las neuronas en otras partes de la médula y el encéfalo difieren nítidamente de la motoneurona en diversos aspectos: 1) las dimensiones del cuerpo celular; 2) la longitud, calibre y número de las dendritas que varían desde una longitud casi nula hasta de un metro (la fibra de un nervio sensitivo

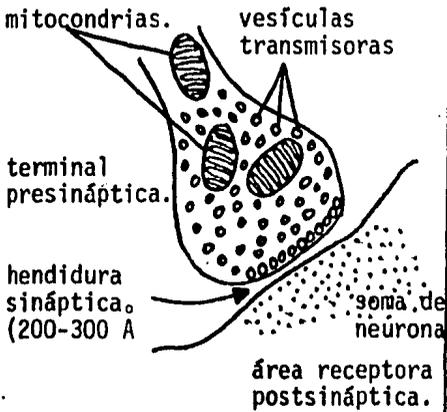
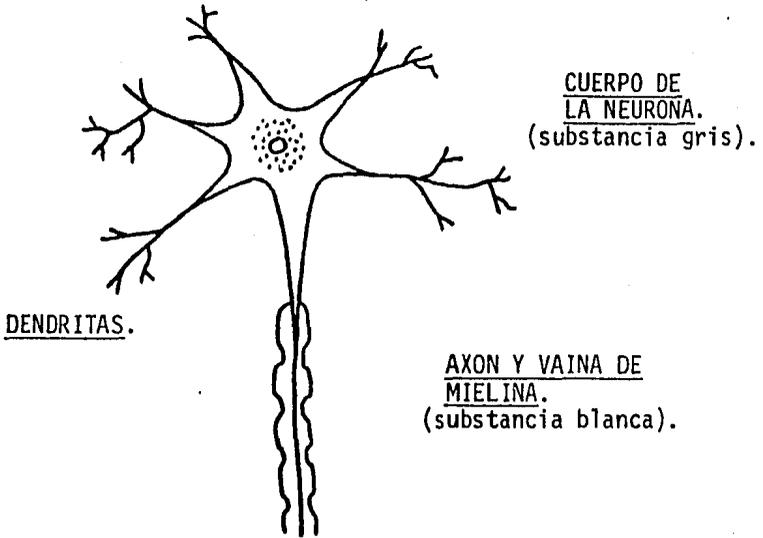
periférico); 3) la longitud y el calibre del axón, 4) el número de botones sinápticos, que puede variar entre unos pocos y unos miles. Son estas diferencias las que hacen que las neuronas en diversas partes del Sistema Nervioso reaccionen de manera particular a las señales que ingresan, y por lo tanto, llevan a cabo funciones diferentes.

Los botones sinápticos tienen formas anatómicas diversas, pero la mayor parte parecen botones redondos u ovals; por lo tanto muchas veces se llaman botones terminales, boutons, pies terminales o, simplemente terminales presinápticas.

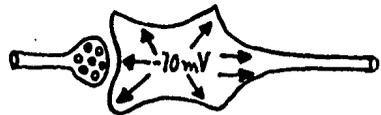
En la unión de una neurona y otra, existe una separación del soma neuronal por una hendidura sináptica de una anchura generalmente de 200 a 300 Å. El botón tiene dos estructuras internas importantes para las funciones excitadoras o inhibitoras de la sinapsis: las vesículas sinápticas y las mitocondrias. Las vesículas sinápticas de los botones excitadores tienen un transmisor excitador que, cuando es liberado hacia el interior de la hendidura sináptica, excita la neurona; las vesículas de los botones inhibidores contienen un transmisor inhibidor que inhibe la neurona. Las mitocondrias proporcionan ATP necesario para sintetizar nueva sustancia transmisora. Este transmisor debe sintetizarse de manera muy rápida, porque la cantidad almacenada en las vesículas sólo basta para unos segundos o minutos de actividad máxima.

Cuando se difunde un potencial de acción sobre una terminal presináptica, la despolarización de la membrana provoca el vaciamiento de un pequeño número de vesículas en la hendidura; y el transmisor liberado, a su vez provoca un cambio inmediato en las características de permeabilidad de la membrana neuronal subsináptica, que originan excitación o inhibición

NEURONA.
(UNIDAD FUNCIONAL DEL S.N.C.)

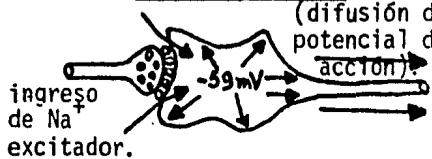


NEURONA EN REPOSO.

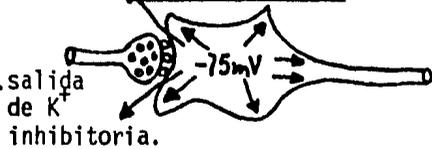


NEURONA EXCITADA.

(difusión del potencial de acción).



NEURONA INHIBIDA.



de la neurona, según el tipo de sustancia transmisora. Una sustancia transmisora que existe en diversas partes del Sistema Nervioso es la Acetilcolina, se ha calculado que existen unas 3 mil moléculas de acetilcolina en cada vesícula y que hay un número suficiente en el botón sináptico de una neurona para transmitir aproximadamente 10,000 impulsos.

Los botones sinápticos son capaces de sintetizar continuamente nueva sustancia transmisora, se cree que la síntesis tiene lugar principalmente en el citoplasma de los botones sinápticos, luego el transmisor es absorbido de inmediato hacia las vesículas y almacenado hasta que se necesite.

La membrana de la neurona postsináptica, donde toca un botón sináptico, se cree que contiene moléculas receptoras específicas que fijan la sustancia transmisora. Estos receptores probablemente sean proteínas que responden al transmisor cambiando sus formas o actividades de manera que aumentan la permeabilidad de la membrana, especialmente para los iones de sodio cuando el transmisor es excitatorio, para los de potasio y de cloruro cuando el transmisor es inhibitorio.

Substancias transmisoras excitadoras:

1. Acetilcolina.
2. Noradrenalina.
3. Dopamina.
4. Serotonina.

Substancias transmisoras inhibitoras:

1. Acido gamma-aminobutírico (GABA).
2. Glicina.

Entre las sustancias nuevas que se han supuesto como posibles transmisoras están:

1. Transmisores excitadores L-glutamato y L-aspartato.
2. Transmisores inhibidores: taurina y alanina.
3. Posibles transmisores excitadores e inhibidores, según las circunstancias: Histamina, Prostaglandinas y Substancias P, una serie de polipéptidos que se descubren en el Sistema Nervioso y que pueden ejercer una prolongada acción excitadora o inhibidora sobre las neuronas. El 99% de las sinapsis son excitadoras, el 1% son inhibidoras.

Características de la membrana neuronal al desencadenarse el potencial de acción:

Después de que se llevó a cabo el intercambio iónico, por consecuencia del intercambio de los iones de Na, K, y Cl, la permeabilidad básica es de la bomba de sodio, el soma queda cargado negativamente menor de -70 mv, o sea se encuentra excitada -59 mv; en el interior del soma neuronal se encuentra una solución de electrolitos muy conductora, el líquido extracelular de la neurona; además el diámetro del soma neuronal es muy grande (de 10 a 80 micras) haciendo que no exista casi resistencia para la conducción de la corriente eléctrica de una parte a otra dentro del interior del soma neuronal.

Efecto del transmisor sobre la membrana.

Para desencadenar un potencial de acción en la neurona excitada debe de tomarse en cuenta que la descarga de un sólo botón sináptico excitador nunca puede elevar el potencial neuronal de -70 mv. hasta menos de -59 mv. Un aumento de esta magnitud requiere la descarga simultánea de muchos botones excitadores, generalmente de grupos de 10 o de 100 al mismo tiempo, a esto se le llama proceso de sumaición.

El transmisor inhibidor, en contraste, sólo aumenta la permeabilidad de la membrana postsináptica para los iones de potasio y de cloruro.

Por lo tanto se produce un ingreso de iones de Sodio. Ahora al existir un exceso de iones de Potasio se deben de desalojar estos para así permitir un equilibrio de estos dentro de la neurona, como o menciona Nerts en su ecuación. Por lo tanto existe una salida de iones de Potasio, lo cual va a dar una negatividad mayor o sea de -75 mv. mayor o por debajo del potencial normal de reposo -70 mv, por lo tanto la neurona se encuentra inhibida o en estado de hiperpolarización.

Además de la inhibición causada por los botones inhibidores actuando a nivel de las sinapsis, llamada inhibición postsináptica, se produce muchas veces otro tipo de inhibición antes que la señal llegue a la sinapsis llamada inhibición presináptica se cree que ocurre de la siguiente manera:

Esta inhibición es provocada por la presencia de botones inhibidores situados directamente en las fibrillas terminales y en los propios botones excitadores. Se cree que estos botones inhibidores presinápticos provienen de neuronas intercaladas que son excitadas por señales aferentes que les llega; secretan una substancia transmisora que despolariza parcialmente las fibrillas terminales y los botones sinápticos excitadores. La inhibición presináptica tiene lugar especialmente en las sinapsis más periféricas de las vías sensoriales. Esta inhibición es llevada a cabo por 2 substancias, la picrotoxina, y la bicuculina; se cree que también interviene GABA.

El decremento de la conducción electrotónica en las dendritas se hace notar ya que estas son largas y delgadas, y sus membranas dejan escapar fácilmente la corriente eléctrica. También, una dendrita al estar estimulada por botones excitadores y por botones inhibidores, tiende

a perder excitabilidad debido a que mientras más lejos se encuentren los botones excitadores del soma de la neurona, menor potencial de acción, por lo tanto se realizará una mayor sumación de botones excitadores; es particularmente que los botones inhibidores se encuentren más cerca del soma.

El estado excitador central de una neurona se define como el grado de impulso excitador de la misma. Si en la neurona no hay un grado más elevado de excitación que de inhibición en un momento dado, se dice que hay un estado excitador central; por otra parte, si hay más inhibición que excitación, se dice que hay un estado inhibitorio central.

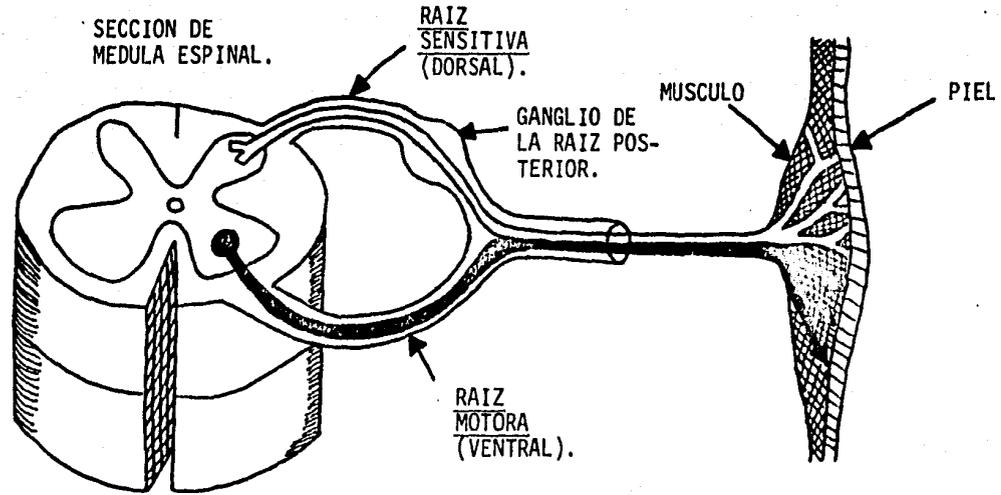
Características especiales de la sinapsis.

1. Los impulsos son conducidos a través de la sinapsis solamente desde los botones sinápticos a las neuronas sucesivas, nunca en dirección retrógrada.
2. Retraso sináptico.- es el tiempo que se pierde cuando no se lleva a cabo con exactitud el proceso de conducción de un estímulo, que dura aproximadamente 0.5 milésimas de segundo.
3. Fatiga de transmisión sináptica.- cuando las terminaciones presinápticas son estimuladas continua y repetitivamente, con frecuencia elevada, el número de descargas por la neurona postsináptica al principio es muy elevado, pero se hace cada vez menor en los milisegundos o segundos siguientes; es un mecanismo protector contra un exceso de actividad neuronal, así se hace desaparecer la excitabilidad excesiva.
4. Facilitación postetánica.- cuando se aplica un estímulo rápidamente repetitivo (tetanizante) a los botones sinápticos durante un tiempo, y luego se deja pasar un período de reposo, la neurona suele respon-

der a la estimulación subsiguiente más todavía que en estado normal; se ha considerado un mecanismo de la memoria a corto plazo, ya que almacena información en las vesículas que contienen transmisor.

5. La alcalosis aumenta considerablemente la excitabilidad neuronal.
6. La acidosis disminuye considerablemente la excitabilidad neuronal.
7. La hipoxia sobre la transmisión sináptica.- la excitabilidad también depende en alto grado del aporte adecuado de oxígeno. La supresión del aporte de oxígeno, aunque sea por unos segundos, puede causar inexcitabilidad completa de las neuronas.
8. Efecto de medicamentos sobre la transmisión sináptica.- es sabido que algunos medicamentos aumentan la excitabilidad de las neuronas, y otros la disminuyen.

NERVIO RAQUIDEO Y SUS RAICES.



SINAPSIS.

La unión de una célula nerviosa con otra (o de un nervio con las células que le sirven de "blanco" inervadas, como en el músculo y las glándulas endócrinas) se hace, según se ha observado, en la sinapsis especializada.

A medida que el axón se aproxima a su punto de contacto con la célula subsiguiente o postsináptica, se ensancha transformándose en una estructura especializada conocida con el nombre de terminación nerviosa. Ella está completamente rodeada de membrana del sistema postsináptico, sino que está separada de él por el corredor sináptico. Es a través de esta solución de continuidad que sucede la mediación química de la transmisión del impulso nervioso. Las excepciones, donde las membranas presináptica y postsináptica se unen, se conocen con el nombre de sinapsis eléctricas. Estas han sido positivamente identificadas solo rara vez; hasta ahora parecen existir en sinapsis motoras de Sistemas Primitivos como la lombriz de tierra y el langostino, en las neuronas electromotoras de los peces eléctricos y en las neuronas del ganglio ciliar del pollo.

En su mayor parte, especialmente en los Sistemas de mamíferos, la transmisión sináptica es mediada químicamente y las sinapsis son de la estructura generalizada. Su morfología interna se caracteriza por las mitocondrias presinápticas y las vesículas sinápticas las cuales se creen que sean un depósito de las moléculas del transmisor químico, y por el aparato postsináptico representada. Las vesículas sinápticas usualmente miden cerca de 500 \AA de diámetro, también se sabe que existen vesículas granuladas y pueden ser de tamaño semejante o mayor, hasta de 1000 \AA . Se cree que las vesículas sinápticas de apariencia diferente están asociadas con la transmisión adrenérgica, en las que intervienen las cate-

colaminas, más que en la transmisión colinérgica mediada por la acetilcolina.

ENDORFINAS.

Las endorfinas son polipéptidos formados por el lóbulo intermedio de la hipófisis y por el hipotálamo, poseen un poder analgésico mayor que el de la morfina, actúan al nivel del hipotálamo y del tálamo óptico; recibieron el nombre de endorfinas debido a que se comportan como una morfina endógena, fueron descubiertas por: J. Hughes y H. Kosterlitz en 1975.

Estas sustancias son neuromoduladores, no son mediadores químicos, actúan en sitios específicos de las neuronas siendo analgésicos más potentes que la morfina.

También actúan variando el talante o modo sentimental básico de las personas. Se ha encontrado que muchos placebos actúan provocando la liberación de endorfinas.

MEDIADORES QUÍMICOS.

Las neuronas forman sustancias que son indispensables en la transmisión del impulso nervioso, después de ser formadas se deslizan en el interior del cilindro eje para ser liberadas en vesículas pequeñas a nivel de la sinapsis. Estas sustancias son:

- 1.- Acetilcolina.
- 2.- Noradrenalina.
- 3.- Adrenalina.
- 4.- Dopamina.
- 5.- Serotonina.
- 6.- Histamina.
- 7.- Acido Gama amino-butírico.

1.- La acetilcolina fué el primer mediador químico descubierto, se encontró al nivel de la terminación de las fibras postganglionares del nervio vago, en sus terminaciones en el corazón, después se en-

contró también en la médula espinal, en el tallo cerebral y en el tálamo óptico. Las neuronas sintetizan la acetilcolina a partir del acetato activado y la colina, esta unión se realiza, bajo la acción de la enzima colinacetilasa. La acetilcolina es destruida por la enzima colinesterasa.

2.- La noradrenalina es una catecolamina al igual que la dopamina y la adrenalina es sintetizada en las neuronas a partir de la tirosina y de la fenilalanina. Las mayores concentraciones de noradrenalina se encuentran en la parte posterior del hipotálamo y en el locus coeruleus existe una vía ascendente que va del locus coeruleus al hipotálamo, también se han encontrado cifras altas de noradrenalina en la sustancia reticular del bulbo raquídeo y de la protuberancia así como en el asta lateral de la médula espinal. El núcleo amigdalino también contiene cifras elevadas de noradrenalina.

3.- La adrenalina deriva de la noradrenalina y posee un metilo de más, existen bases para pensar y afirmar que la adrenalina actúa al nivel del hipotálamo sobre todo provocando el estado de ansiedad o de "la furia interna".

4.- La dopamina es un mediador químico que se forma en el locus niger, en el núcleo caudado y en la parte externa del núcleo lenticular o putamen, existe una vía nerviosa ascendente que va del locus niger a las partes mencionadas del cuerpo estriado. Cuando se bloquea la formación de dopamina al nivel del locus niger se presenta Síndrome de Parkinson, y cuando se impide la formación de dopamina en el núcleo caudado y en el putamen aparecen las coreas y las atetosis.

5.- La serotonina ó 5-hidroxitriptamina es un mediador químico del Sistema Nervioso Central, sus mayores concentraciones están en el hi-

potálamo y en los núcleos del rafe de la protuberancia y del mesencéfalo, es indispensable para la presentación del estado de dormido.

La dietilamida del ácido lisérgico o lisergide compite con esta sustancia y da origen a un cuadro mental en que aparecen ilusiones, alucinaciones, alteraciones en el esquema corporal en la percepción del tiempo, euforia y pérdida de la autocrítica. El lisergide se obtiene de los alcaloides del cornezuelo del centeno.

6.- Histamina existe en el hipotálamo y el área postrema, probablemente no es un mediador químico del Sistema Nervioso Central pero su carencia a nivel del hipotálamo provoca alucinaciones.

7.- Acido gama-aminobutírico es formado en las neuronas a partir del ácido glutámico (por descarboxilación) posee un poder supresor de la actividad neuronal, sus cifras mayores están en el lóbulo temporal, en el hipotálamo y en otras partes de la corteza cerebral.

FISIOLOGIA DE LA TRANSMISION NERVIOSA.

El encéfalo es el más complejo y más áltamente especializado de todos los órganos de los mamíferos.

La comprensión de la complejidad de sus funciones siguen siendo una de las más grandes incógnitas y uno de los mayores retos para el hombre.

Muchas de las conexiones bioquímicas exenciales de la célula nerviosa están subordinadas a características morfológicas especiales: el contacto sináptico mediado por moléculas químicas "neurotransmisores" que aseguren que se continúe la propagación de los impulsos eléctricos a través de una sucesión de unidades del Sistema.

Intimamente relacionada con la morfología del Sistema Nervioso, está también la energía química que se gasta en el mantenimiento de los gradientes de distribución de los cationes a través de las membranas celulares. La neurotransmisión química da por resultado una alteración en la distribución de los cationes a través de las membranas celulares. Las células nerviosas son únicas por la facultad que tienen de disparar impulsos eléctricos y mantener su conducción a lo largo de grandes distancias, las cuales se pueden medir en metros, sin que el impulso conducido pierda significativamente su intensidad. También es notable la especificidad de sus conexiones, no sólo con otras células nerviosas, sino también con otras células de distinta naturaleza que sirven de blanco en sitios como las glándulas endocrinas a los músculos. Estas características únicas descansan en la posesión de membranas excitables semipermeables a las cuales se puede hacer que arrastren,

rápida y transitoriamente, cambios en su permeabilidad para las pequeñas moléculas químicas, y los cationes. La naturaleza altamente especializada de las células constitutivas, de funciones y especificidad singulares, está íntimamente relacionada con la estructura de todo sistema.

El encéfalo es una estructura extraordinariamente compleja en sus diferentes regiones anatómicas, siendo cada una de ellas heterogénea en los tipos y estructura de las células que las constituyen.

Un aspecto de las funciones bioquímicas del encéfalo se puede ver en la eficiente producción de la energía requerida para sustentar los singulares procesos de transmisión. Esta energía se obtiene en forma de ATP, es producida mediante la oxidación de la glucosa por mecanismos comunes, a todas las células de los organismos biológicos.

El encéfalo depende, respecto a su facultad para funcionar de manera normal, absolutamente de un aporte constante de glucosa y oxígeno por la corriente sanguínea; él virtualmente no tiene reservas de energía química comparado con otros tejidos u órganos.

Ya que este órgano representa algo así como el 2% del peso total del cuerpo de un adulto, consume aproximadamente el 20% de la glucosa requerida por el cuerpo entero. Este abastecimiento es, suministrado por la sangre, pues una quinta parte de gasto cardíaco pasa por el encéfalo. Este órgano es, por lo tanto, la parte más sensible del cuerpo a la falta de oxígeno o de glucosa.

Cuando hay carencia de cualquiera de los 2, sobreviene desmayo en pocos segundos y si aquello no es corregido, se presenta rápidamente el coma y la muerte. Usualmente es el primer órgano en sufrir. Se pueden palpar deficiencias vitamínicas, especialmente del grupo "B" pues partici

pan como coenzimas en el metabolismo energético intermediario, pues aunque cualquier deficiencia sea grave no se compara con una de las consecuencias más profundas que es el deterioro de las funciones mentales y en los niños el retardo mental. Se debe hacer notar en que esto se debe, no al especializado metabolismo del encéfalo, sino a su muy alta sensibilidad a cualquier defecto en el proceso normal de producción de energía.

POTENCIAL DE REPOSO.

Para comprender los principios de la neurotransmisión necesitamos penetrar en las propiedades bioeléctricas de la membrana excitable de la célula nerviosa. Todas las células están rodeadas por membranas semipermeables con un desequilibrio de las moléculas cargadas a cada lado de ellas produciendo un campo de cargas. Así es como todas las células tienen una diferencia de potencial eléctrico a través de su membrana exterior limitante, del orden de -10 a -90 milivolts, resultante de la distribución relativa de los iones entre las regiones intra y extracelulares y se dice que están "polarizadas".

Los iones que intervienen son principalmente los de "K" y macromoléculas negativamente cargadas en el interior de la célula y los de "Na" en el exterior. Se ha llegado a puntualizar que el potencial de reposo (-60 a -70 milivolts en la mayor parte de las neuronas) es debido a las peculiares propiedades de permeabilidad de las membranas celulares pues dado que son más permeables al K y al Cl que al Na. Esta permeabilidad selectiva para estos iones puede ser cuestión de tamaño, dado que el ion Sodio hidratado es un 50% más grande que el ion K hidratado. Las células nerviosas, en común con casi todas las células, contienen elevadas concentraciones de K (100-120mM) y bajas concentraciones de Na (20mM) con respecto a las concentraciones existentes en los líquidos extracelulares (5mM de K y 140mM de Na.).

EXCITABILIDAD.

La neurona tiene una de las tasas metabólicas más altas entre todas las células de los mamíferos. Metabolismo tan intenso es necesario para operar el bombeo de iones a través de la membrana de superficie de la célula con objeto de conservar la composición iónica adecuada intracelular.

Todos los receptores periféricos generan descargas de IMPULSOS a lo largo de la fibra nerviosa que se transmite a través de la membrana de un proceso denominado despolarización.

De hecho los IMPULSOS nerviosos son el único lenguaje utilizado en el cerebro para la comunicación a distancia. Una sola fibra nerviosa si se somete a corrientes eléctricas sostenidas de las intensidades relativas indicadas, fuerza umbral, produce una descarga lenta durante toda la duración de la corriente. Al aumentar la intensidad de la corriente lo que aumenta es la frecuencia. Este es el modo básico de señalamiento del Sistema Nervioso; al aumentar la intensidad de la corriente lo que aumenta es la frecuencia.

¿Para qué, como y qué es este impulso que constituye la base de todas las señales transmitidas por el Sistema Nervioso?, para estudios experimentales de la naturaleza del impulso nervioso ha sido de gran valor el axón gigante de calamar.

Si se coloca un axón gigante de calamar en una solución salina similar a la sangre de calamar; se le coloca un electrodo estimulante y uno de registro separados por una gran distancia.

Al aplicar una corriente breve mediante el electrodo estimulante sobre la superficie del axón, cuando el microelectrodo de registro estaba en

la parte externa había un potencial de cero contra el electrodo indiferente; cuando el electrodo de registro se introduce para atravesar la membrana, instantáneamente apareció un registro de -80mv que demonstraba un voltaje a través de la membrana del interior respecto al exterior. A determinada intensidad de la corriente despolarizante se registró un impulso de intensidad plena; si se aumenta la corriente aplicada no hay aumento de la respuesta lo que indica que el tipo de respuesta es de todo o nada.

Ya sea que el axón sea estimulado por receptores, otro axón o electrodos estimulantes la que se obtiene es una respuesta de dimensión completa para el estado de axón, sólo comprendiendo la naturaleza de la membrana celular puede uno integrar el mecanismo biológico del potencial.

Los componentes principales de la membrana lo son: una hojuela biomolecular de fosfolípidos, muy resistente a la corriente eléctrica, un microfaradio por cm^2 , con grupos polares hidrófilos dirigidos hacia el interior y exterior y moléculas proteínicas. La membrana celular separa dos soluciones acuosas con composición ionica diferente: las concentraciones externas son aproximadamente las mismas que las de un filtrado de plasma sanguíneo sin proteínas, los iones de sodio y cloruro están en concentraciones más bajas dentro de la célula que fuer: en proporción de 10:1 y 14:1, en tanto que el potasio es más abundante en el interior en relación al exterior aproximadamente 30:1. Los vertebrados e invertebrados comparten las cualidades de la membrana celular.

El valor del potencial de membrana puede ser calculado a partir del gradiente de concentración de los iones difusibles aplicando la ecuación de Nerts: "Cuando hay una diferencia de concentración de iones a través de una membrana provoca difusión de iones atravesando la, lo cual crea un potencial de membrana". La magnitud del potencial depende de la tendencia de los iones a difundir en una dirección y los otros iones en dirección opuesta, lo cual queda determinado por la siguiente fórmula:

$$\text{EMF (en milivoltios)} = 61 \log. \frac{\text{Conc. INTERIOR}}{\text{Conc. EXTERIOR}}$$

Así cuando la concentración de los iones en un lado de la membrana es 10 veces mayor que el otro, el logaritmo de 10 es 1 y la diferencia de potencial calculada es de 61 mv. Sin embargo existen dos condiciones necesarias para que se desarrolle un potencial de membrana a consecuencia de la difusión.

- A) Que la membrana ha de ser semipermeable para que permita que los iones de una carga la atraviesen más fácilmente que los iones de la carga opuesta.
- B) La concentración de los iones difusibles ha de ser mayor en un lado de la membrana que el otro.

Se alcanza el equilibrio cuando la entrada y la salida de Cl^- a través de la membrana es igual. La magnitud de potencial de membrana en el cual existe este equilibrio, puede ser calculada por medio de la ecuación de Nerst, la cual nos dice lo siguiente:

$$E_{\text{Cl}} = \frac{R T}{F Z} \log \frac{\text{Cl}^-_e}{\text{Cl}^-_i}$$

Donde E_{Cl} .- potencial de equilibrio para el Cl.

R.- constante del estado gaseoso.

T.- temperatura absoluta.

F.- faradio (núm. de coulombs por mol de carga).

Z.- valencia del Cl. (-L).

Cl_i .- concentración de Cl^- en el interior de la célula.

Cl_e .- concentración de Cl^- en el exterior de la célula.

Convirtiendo el log. natural en log. de base 10 y reemplazando la constante por sus valores numéricos la ecuación se convierte en:

$$E_{Cl} = 61.5 \text{ Log. } \frac{Cl_i}{Cl_e} \text{ a } 37^\circ \text{C}$$

Y de acuerdo a la concentración del ion podemos calcular, el potencial de equilibrio, que se expresa en mvs.

Su fundamento, sobre principios termodinámicos, describe el equilibrio electroquímico que existe entre el trabajo eléctrico y el trabajo osmótico necesarios para mover una pequeña cantidad de iones en direcciones opuestas a través de una superficie limitante.

Nos permite calcular que la distribución real de iones de sodio a ambos lados de la membrana solo se manifiesta por su potencial transmembránico. La concentración de iones Cl es mayor en el líquido extracelular que en el intracelular; el interior de la célula es negativo, debido a la presencia de proteínas, de carga negativa que no pueden difundir por su tamaño molecular, no obstante los iones Cl salen contra este gradiente de concentración eléctrico por un mecanismo de transporte activo, dicho fenómeno también sucede con el Na y K recibe el nombre de bomba de sodio y potasio las cuales están acopladas de manera que la salida de sodio dis-

minuye cuando no hay potasio extracelular e inversamente aumenta cuando se eleva la concentración externa de potasio.

Cuando una membrana es permeable a varios iones diferentes, el potencial de difusión que se desarrolla, dependerá de 3 factores:

1. La polaridad de la carga eléctrica en cada ion.
2. La permeabilidad de la membrana para cada ion.
3. La concentración de zonas respectivas a los 2 lados de la membrana.

La ecuación de Goldman, permite calcular el potencial de membrana cuando intervienen dos cationes univalentes y dos aniones respectivamente univalentes.

$$EMF \text{ (en milivolt)} = -61 \log. \frac{C_{1i}P_1 + C_{2i}P_2 + A_{3o}P_{3o} + A_{4o}P_4}{C_{1o}P_{1o} + C_{2o}P_{2o} + A_{3i}P_{3i} + A_{4i}P_4}$$

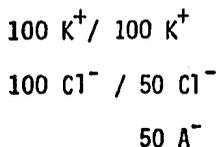
Un gradiente de cationes (-) en el interior respecto al exterior de la membrana origina electronegatividad dentro de la misma, mientras que un gradiente de aniones en dirección exactamente opuesta también causa electronegatividad en el interior.

Existe un fenómeno denominado equilibrio de Donnan, que hace que la presión coloidosmótica sea aproximadamente de 50x100 mayor que las causadas por las proteínas solas. Las proteínas son iones negativos, para equilibrar estos iones negativos han de quedar en el mismo lado de la membrana donde están las proteínas, un número mayor de iones cargados positivamente "cationes" (iones de Na). Estos cationes aumentan el número de sustancias osmóticas activas e incrementan la presión coloidosmótica total.

La presión coloidosmótica del plasma humano normal es de 28 mm/hg; 19 mm/hg, de estos provienen de las proteínas disueltas y 9 mm/hg, de

los cationes conservados en el plasma por las proteínas según el efecto Donnan. La presión coloidosmótica es una fuerza osmótica débil, pero conserva los volúmenes normales de sangre y el líquido intersticial.

La distribución de sustancias a uno u otro lado de una membrana artificial, sin capacidad para realizar transporte activo que deje pasar los iones pequeños, pero sea impermeable a una partícula grande cargada eléctricamente, (A^-) si del lado izquierdo de la membrana ponemos una solución de KCl y A^- (anión grande) cada uno con una concentración relativa de 50, el estado inicial eléctricamente neutro.



De inmediato se inicia la difusión, los iones de Cl (de carga negativa) pasan libremente a la derecha en favor del gradiente de concentración, van acompañadas de iones de K , (cargas positivas) aunque este movimiento se hace contra un gradiente progresivamente mayor. El fenómeno prosigue mientras la fuerza que llevan los iones Cl sea mayor que la fuerza opuesta y progresivamente creciente que tiende a detener los iones de K , cuando las dos fuerzas de difusión se igualan (opuestas), se ha llegado a un equilibrio y las concentraciones de iones potasio y cloro a ambos lados de la membrana muestran una relación recíproca como sigue:



Este equilibrio de difusión, debido a la presencia de una partícula coloidal cargada incapaz de atravesar la membrana se llama "Equilibrio de Donnan".

MECANISMO IONICO DEL IMPULSO NERVIOSO.

Una despolarización condiciona un aumento de la conductancia para el sodio, lo que a su vez estimula la penetración de el sodio aumentando la despolarización hasta el máximo del impulso. Para comprender el mecanismo iónico del potencial de acción debemos entender que.

Al inicio del potencial de acción la conductancia de sodio es dominante tanto que el potencial de acción tiende a alcanzar el potencial de equilibrio del sodio que es de aproximadamente + 50 mv, no obstante rápidamente deja de ascender para caer hacia el valor inicial de reposo debido a:

1. Que la conductancia para el sodio es muy pasajera, ascendiendo y restituyendo su valor de reposo y
2. A que la conductancia para el potasio, que empieza ligeramente más tarde, en relación al sodio, sigue un curso más lento.

Dado que durante el estado de reposo de la membrana, el potencial de equilibrio para el potasio es de aproximadamente -75 mv, durante el impulso del potencial de acción, el potencial de acción de la membrana se eleva hasta aproximadamente + 30 mv, alejándose considerablemente del potencial de equilibrio para el potasio, estableciéndose un gradiente para el flujo extracelular del potasio a través de la membrana y contrarrestando por ello la acción del potasio de la penetración del sodio.

Esta serie de fenómenos eléctricos y osmóticos inicialmente condicionan

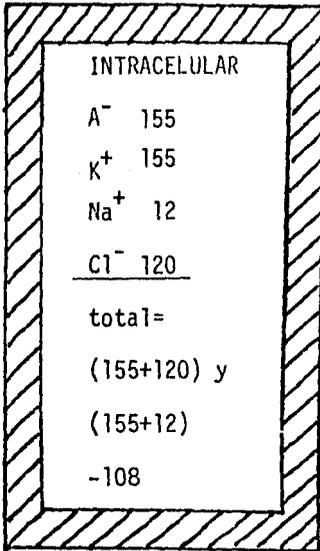
un aumento lento de potencial de acción, acto seguido lo hace caer a su valor inicial, en tanto sucede esto, la recuperación por la membrana de su estado de reposo condiciona la disminución de la conductancia tanto de potasio como del sodio hasta sus niveles de reposo. Todo esto, la despolarización y/o generación del potencial de acción, con una duración de 0.5 ms, en los mamíferos.

RESUMEN:

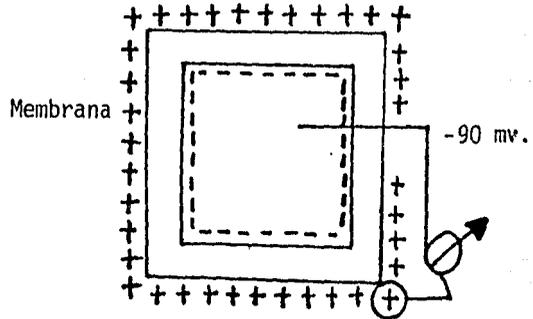
Podemos decir que la fibra nerviosa se mantiene en un estado polarizado principalmente por procesos activos; la membrana de la neurona tiene un portador capaz de transportar, de manera activa el ión sodio hacia el exterior de la célula y el ión potasio hacia el interior de la misma. El modelo de funcionamiento de la bomba de sodio y potasio es factible que actúe de la siguiente manera: el sodio se combina con un portador específico (PE) que lo transporta hacia el líquido intersticial: el PE-Na, por la acción de mecanismos enzimáticos se transforma en PE-K, que regresa al interior de la célula con potasio. Una vez en el interior de la célula el PE-K por mecanismos enzimáticos se transforma nuevamente en PE-Na y el proceso se repite. Como puede deducirse las bombas de sodio y potasio están acopladas entre sí y crean un equilibrio en la concentración del Na y K en relación a su concentración intracelular y extracelular.

Na^+ 145
 K^+ 4
 Cl^- 120

 total=
 $149^+ - 120^-$
 $= 29^+$



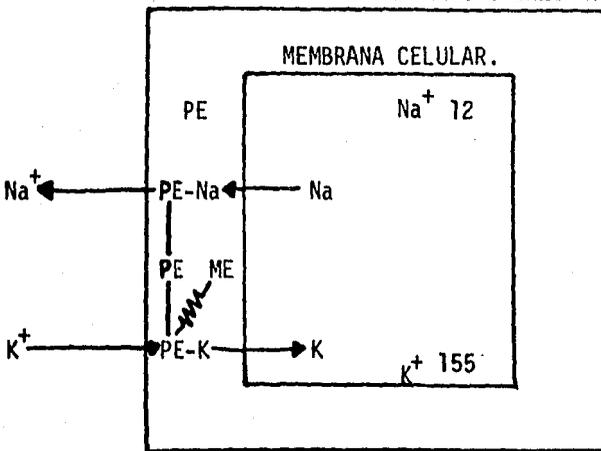
A^- Proteínas no difusibles (cationes)



Al interrumpirse el Sistema de transporte, como se aplica un estímulo, se abren las compuertas del sodio rápidamente, difundiendo el Na intracelularmente, inicialmente iguala las cargas negativas intracelulares (-108) y acto seguido las sobrepasa, por lo que el potencial eléctrico primero se vuelve cero y luego se invierte, despolarizándose la fibra.

ME= MECANISMO ENZIMATICO.

Na^+ 145



K^+ 4

CONDUCCION DEL IMPULSO NERVIOSO.

Cuando consideramos la propagación del impulso a lo largo de una fibra nerviosa, la fibra en conjunto actúa como una especie de cable. Delante del impulso hay una difusión pasiva, de manera que la corriente que sale de la superficie externa de la fibra se desplaza en forma circular y retrógrada hacia la zona del impulso, como en un cable; despolarizando esa zona y permitiendo la difusión del Na^+ disparando el proceso de autorregeneración de la conductancia para el Na^+ , para lograr el impulso de potencial completo.

La propiedad del cable permite la despolarización en una distancia corta a lo largo de la superficie, inmediatamente el mecanismo estimulador de la membrana, conductancia para el Na^+ ; restablece el impulso completo logrando la propagación del impulso de intensidad completa.

Todo el proceso es condicionado por la pérdida de algo de K^+ y la ganancia de Na^+ , posteriormente se presenta la necesidad de la recuperación del estado inicial de la membrana por las bombas iónicas. Las fibras nerviosas más delgadas, con una proporción mayor de superficie/volumen pierden hasta una milésima de K^+ por impulso, pero tienen la reserva iónica necesaria para efectuar centenares de impulsos mientras la composición iónica se va restableciendo en forma continua por el trabajo metabólico, arduo de las bombas iónicas.

El hecho de que el impulso difunda a modo de cable, se debe a que la corriente eléctrica fluye, saliendo de la membrana, espacio intersticial, para penetrar nuevamente en la fibra en la zona del impulso. Esto condiciona una alteración en la conductividad del espacio intersticial de manera que la conducción es mayor cuando aumenta la conductividad y menor cuando ésta disminuye.

Los estudios con radiotrazadores han demostrado que las células nerviosas en reposo es 75 veces más permeable al K que al Na, este alto gradiente de concentración de K interno tendería a expulsar K de la célula, este transporte hacia afuera de Potasio es equilibrado por la bomba de Potasio hacia adentro. La difusión de Na intracelular hacia adentro debido a la diferencia de concentración (-60 mv según la ecuación de Nerst y -70 del potencial de membrana) es 100 veces más rápido hacia adentro que hacia afuera de la célula, pero la bomba de sodio extrae eficazmente iones de Na de la célula.

FASES DEL POTENCIAL DE ACCION.

Fases de ascenso o incremento.- En este período la célula pierde su potencial de reposo negativo e invierte el potencial de membrana, la corta fase positiva es llamada de rebote y tiene 30 a 40 mv. Esto por el incremento inicial de permeabilidad de la membrana para el sodio, la conductancia para el sodio se eleva por un mecanismo de autopropagación (retroalimentación positiva) a mayor despolarización mayor conductancia para el sodio hasta el máximo del potencial de acción. Durante este período se encuentran abiertas las compuertas del sodio.

Fase de Repolarización.- La caída del potencial es ligeramente más lento que la despolarización, las compuertas del Potasio se abren más tarde que las del sodio y permanecen abiertas más tiempo. El flujo de salida de los iones de K disminuye la elevación del potencial con cada una su nivel inicial e incluso los invierte brevemente. Durante un período muy breve las barreras del Na se encuentran cerradas, mientras las del potasio se encuentran abiertas todavía; en este lapso las fibras nerviosas no responden a una corriente de despolarización (período refractario absoluto). A este período sigue una recuperación de la

excitabilidad durante el cual el umbral del nervio es más alto que lo normal por lo que solo estímulos mayores pueden inducir un potencial (período refractario relativo).

HACES AFERENTES DEL DOLOR.

Los estudios experimentales clásicos (Gasser y Erlanger, 1929; Zotterman, 1933; Heinbecker y col., 1934) dejaron establecido que el dolor se transmite al Sistema Nervioso Central a través de 2 Sistemas de fibras aferentes: las fibras delta y las fibras C.

Los estudios experimentales también han verificado que en una etapa inicial la experiencia del dolor transmitida a través de cada uno de estos tipos de fibras es diferente. Esto se ilustra por un estudio de Collins y col. (1960) hechos en pacientes sujetos a cordotomía se disecó el ciático poplíteo interno del paciente durante la anestesia local y posteriormente fué estimulado con un par de electrodos. La amplitud del impulso liberado por la estimulación del electrodo fué registrada en un sitio proximal sobre el mismo nervio. El paciente que estaba consciente describió su experiencia con la estimulación. Se demostró que una estimulación relativamente débil provocaba la experiencia de un tacto o vibración leve; una estimulación más intensa que también activaba las fibras delta producía una sensación urente desagradable adicional, tolerante en la mayoría de los pacientes.

Los estudios experimentales adicionales han revelado como están mezcladas las fibras del dolor en los nervios periféricos con otras fibras sensoriales y motoras.

Antes de entrar a la médula espinal, las fibras vuelven a agruparse, quedando la reunión de todas las fibras delgadas en la parte lateral de la raíz dorsal y las fibras gruesas en la parte medial. Después de penetrar a la médula espinal, las fibras gruesas se doblan medialmente y se

integran en los haces ascendentes en las columnas dorsales.

Las fibras delgadas transmiten las sensaciones de dolor, calor y frío, dividiéndose en ramas que se extienden 1-2 segmentos hacia arriba y hacia abajo en el haz de Lissauer y envían ramas a los cuerpos celulares en la zona marginal y a la substancia gelatinosa.

Los estudios experimentales recientes han revelado también que el dolor puede ser provocado por la estimulación de las raíces ventrales.

Los estudios recientes por Light y Metz (1978) proporcionan buena evidencia de que las raíces ventrales contienen fibras algésicas. Habiendo penetrado a la médula espinal, estas fibras a las astas dorsales donde transmiten sus señales a las neuronas secundarias en la misma forma que las fibras de las raíces dorsales.

TRANSMISION MEDULAR.

Hasta hace poco tiempo, las astas posteriores eran consideradas como estaciones de relevo para el influjo aferente de señales solamente. Según este punto de vista, los impulsos nerviosos eran distribuidos en las astas dorsales a los diferentes haces o se relevaban segmentariamente a los sistemas medulares que eran responsables de las funciones somatomotoras o reflejas neurovegetativas. Los estudios experimentales recientes en animales han alterado profundamente este concepto.

Así han demostrado que las astas dorsales constituyen el sitio actual donde se integra el control superior de influjo del dolor con el efecto de influjo competidor a través de otras aferentes. Según esto las astas posteriores han llegado a ser la estación de relevo sináptico más importante en todo el sistema de transmisión del dolor.

La estructura de la columna dorsal muestra semejanzas notorias con la corteza cerebral (Rexed, 1952; Scheibel, 1969; Heavner, 1975). En las columnas dorsales se pueden discernir entre 6-7 capas o láminas, cada u-

na tiene una estructura histológica particular. A través de las raíces dorsales el influjo sensorial es distribuido a éstas láminas según un esquema rígido. Por lo tanto las fibras de las aferentes gruesas penetran a través de la fracción medial de la raíz dorsal y terminan en la lámina # 4. En su trayecto, estas fibras emiten ramas a la sustancia gelatinosa y a la lámina # 5.

Las fibras aferentes delgadas que median el dolor tienen un esquema de relevo más complicado. Los estudios experimentales recientes sugieren 2 estaciones principales de relevo, las grandes células marginales en la lámina # 1 y las células en la lámina # 4 y # 5.

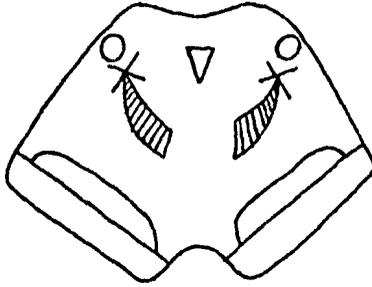
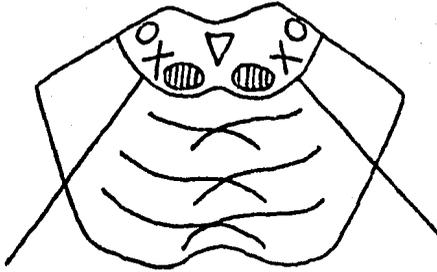
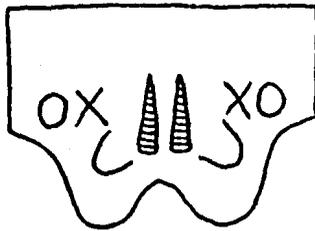
TEORIA DE LA COMPUERTA DE CONTROL.

Esta teoría enunciada por Melzac y Wall en 1965, introdujo un nuevo enfoque desconcertante en la investigación del dolor. Esta basada en hallazgos experimentales.

Según esta teoría las células en la sustancia gelatinosa controlan la transmisión del influjo aferente a las neuronas secundarias. Durante este control, los impulsos en las fibras gruesas activan células de la sustancia gelatinosa que inhiben la activación de las células en la lámina # 5, mientras que los impulsos del dolor tienen la influencia opuesta. En otras palabras los impulsos en las fibras gruesas "cierran" la compuerta, y los impulsos del dolor la "abren" por lo tanto la teoría de la compuerta de control proporciona una explicación neurofuncional para el bien conocido fenómeno de que el dolor puede disminuir por estimulación de la piel.

SISTEMA DE HACES CENTRALES DEL DOLOR.

El conocimiento en relación con este importante eslabón en la transmisión del dolor es debido también primordialmente a los estudios experimentales. Después de tener relevo en las astas dorsales, los impulsos

TALLO CEREBRAL.VIAS DE LA SENSIBILIDAD GENERAL.MESENFALO.PROTUBERANCIA.BULBO
RAQUIDEO.

LEMNISCO MEDIO.

O HAZ ESPINOTALAMICO LATERAL.

X HAZ ESPINOTALAMICO ANTERIOR.

del dolor proceden al tálamo en el haz espinotalámico en las columnas laterales de la médula espinal. Hasta hace poco se desconocía que tipo de células envían a las fibras nerviosas al interior del haz espinotalámico. Mediante la estimulación eléctrica del haz espinotalámico y el registro de las neuronas de las astas dorsales, se ha aclarado que las fibras en el haz espinotalámico se originan de neuronas de la lámina # 1, # 4, y # 5.

Dentro de la teoría de la COMPUERTA, se ha puesto mayor atención sobre el asta posterior de la médula espinal que se ha vuelto una zona de intensa investigación con métodos de refinación creciente. Se hallaron células en la zona marginal del asta dorsal, otras en las capas más profundas, especialmente en las láminas IV y V de Rexel, una proporción de las cuales al parecer son activadas por estímulos a niveles nocivos o casi dañinos. Otras pueden reaccionar ante impulsos de bajo umbral, pero responden con vigor creciente y descarga prolongada conforme el estímulo periférico es aumentado a niveles dañinos. Su respuesta es controlada desde diversas regiones encefálicas a través de vías descendentes. Una vía inhibitoria particularmente poderosa se origina en el mesencéfalo y puede ser demostrada mediante estimulación eléctrica de la sustancia gris periacueductal y de los núcleos del rafé. Uno de los bloques que hacen tropezar a los investigadores ha sido siempre la naturaleza de la función de la sustancia gelatinosa, hasta muy poco tiempo tierra desconocida para el microelectrodo, debido a la pequeñez de sus células constituyentes y a la multiplicidad de sus interconexiones. (información obtenida en animales).

Hallazgos interesantes y novedosos fueron las propiedades neurofuncio-

nales de los brotes de axones regenerantes, estos mostraron que no sólo eran exquisitamente sensibles a los estímulos mecánicos, una explicación del signo de Tinel, sino que también tenían actividad espontánea, con marcapasos. Dicha actividad podía ser silenciada mediante estimulación eléctrica antidrómica y aquí se tiene una evidencia funcional directa del efecto benéfico de la contraestimulación transcutánea eléctrica, aunque este método puede trabajar en más de una forma.

FASCICULO ESPINOTALAMICO.

Los fascículos que conducen la sensibilidad, dolorosa, térmica y táctil, fueron descritos por primera vez en 1889 por Edinger; posteriormente Spiller (1905), más tarde también los estudios e incluso los seccionó, Martin.

Los fascículos espinotalámicos se denominan también: fascículos en semiluna de Dejerine o Sistema Ascendente de Edinger.

Las fibras espinotalámicas y espino reticulo talámicas conducen las sensibilidades dolorosas, térmica y táctil, que proviene de los receptores sensoriales específicos, situados en los tegumentos, mucosas e interior de los músculos y paredes viscerales.

Las fibras que transmiten la sensibilidad al dolor, son de 2 tipos:

A.- fibras amielínicas muy delgadas de velocidad de conducción lenta, transmiten el dolor del tipo difuso, pòbremente localizado, de duración larga y que frecuentemente se acompaña de manifestaciones vegetativas, tales como: sudoración, palpitations y alteraciones en la frecuencia respiratoria.

B.- fibras mielinizadas más gruesas que las anteriores, conductoras de la sensibilidad dolorosa localizada, de mayor intensidad, que presenta atenuación y fatiga. Ambos tipos de sensibilidad dolorosa y las fibras que conducen sensibilidad térmica, hacen sinapsis por delante y atrás de la substancia gelatinosa de Rolando en los núcleos central del cuerpo dorsal y de la zona postero marginal.

Forster y Gagel (1932) Kuru, 1938.

Las fibras que conducen la sensibilidad dolorosa, de tipo difuso, son muy delgadas y cortas, al ascender hacia el tálamo óptico realizan múltiples sinapsis. Las fibras conductoras de la sensibilidad dolorosa

bien definida y localizada, son más gruesas, mielinizadas y poco numerosas y ascienden sin efectuar sinapsis, hasta el tálamo óptico; en la médula espinal, no existe separación entre las dos clases de fibras conductoras del dolor, en cambio, en los niveles superiores al bulbo raquídeo, se separan y las fibras delgadas se sitúan internas a las gruesas, de manera que en el mesencéfalo, las fibras delgadas y cortas, con múltiples sinapsis en su ascenso, razón por la cual se denominan fibras espino reticulo talámicas quedan internas a las fibras largas, que constituyen el fascículo espino talámico, en su porción correspondiente a la conducción de la sensibilidad dolorosa.

Las fibras que conducen dolor localizado, terminan en el núcleo postero ventral del tálamo óptico y en la parte posterior del tálamo situada entre el núcleo posteroventral y el cuerpo geniculado interno.

Las fibras que conducen la sensibilidad dolorosa difusa o fibras espino reticulo talámicas, terminan en los núcleos interlaminares del tálamo óptico, éstos núcleos son constituyentes importantes del sistema del despertamiento y del sueño.

Las fibras conductoras de la sensibilidad dolorosa difusa, al terminar en los núcleos intralaminares del tálamo, van a originar una descarga difusa de impulsos nerviosos sobre toda la corteza cerebral.

Algunos investigadores sostienen que la sensibilidad al dolor asciende por fibras cortas, situadas en la zona marginal de Lissauer, entre la periferia de la médula y el vértice del asta posterior, esta vía podría explicar probablemente el dolor referido al lado opuesto del cuerpo, cuando se estimula con estímulos dolorosos, el hemicuerpo de pacientes que han sufrido tractotomía homolateral.

HAZ ESPINOTALÁMICO LATERAL.

Está en íntima con los haces espinotalámico ventral y espinotectal, sus fibras que la componen están más concentradas que aquellas del haz ventral. También contiene un número mayor de fibras largas que van directamente hacia el tálamo sin escalas intermedias.

Los receptores del dolor y la temperatura representan las terminaciones periféricas de las pequeñas células ganglionares de la raíces dorsales, y sus delgadas prolongaciones centrales penetran en la zona de Lissauer.

Las aseveraciones hechas con respecto al origen de las células del haz espinotalámico anterior se aplican también al haz espinotalámico lateral. Es por esto que parece posible que las células de las láminas VI, VII y quizás VIII den origen a axones que cruzan en la comisura blanca anterior y ascienden en el cordón lateral opuesto, como el haz espinotalámico lateral. Las fibras de este haz cruzan oblicuamente hacia el lado opuesto dentro del segmento de entrada, si bien algunas pueden ascender un segmento antes de cruzarse, las fibras de este haz son mediales con respecto a las del haz espinocerebeloso anterior.

Las fibras muestran una distribución segmentaria ventromedial (anterointerna) en el haz espinotalámico lateral. Las fibras más externas y dorsales representan la porción más inferior del cuerpo, mientras que las más internas y ventrales están en relación con las extremidades superiores y el cuello. Las fibras conductoras de la sensibilidad térmica están ubicadas dorsalmente; las fibras del dolor, más ventralmente. En niveles más superiores del tronco del encéfalo éste haz emite colaterales en la formación reticular y la calota.

La sección unilateral de este haz produce una pérdida completa de las sensaciones dolorosas y térmicas (analgesia y termoanestesia) en el lado opuesto del cuerpo. Esta pérdida sensorial contralateral se extiende hasta un nivel que corresponde a un segmento por debajo de la lesión, debido al entrecruzamiento oblicua de las fibras de la neurona 11. La anestesia comprende las porciones superficiales y profundas de la pared corpodral, pero no las visceras que parecen tener una representación bilateral.

Las vías espinotalámicas y trigeminotalámicas pueden ser destruidas por una lesión ubicada lateralmente en el bulbo o en el mesencéfalo ahí donde estos dos haces ocupan una posición superficial. La interrupción de ambos haces al nivel del mesencéfalo determina una pérdida de la sensibilidad térmica y dolorosa en la cara, cuello, tronco y extremidades del lado opuesto del cuerpo.

EL NERVIIO TRIGEMINO.

El trigémino, el mayor de los nervios craneales, contiene fibras sensitivas y motoras. Las fibras aferentes somáticas generales, conducen impulsos exteroceptivos y propioceptivos. Los impulsos exteroceptivos de tacto, dolor y temperatura son transmitidos desde:

- 1.- la piel de la cara y de la frente,
- 2.- las tûnicas mucosas de la nariz, senos nasales y cavidad bucal.
- 3.- los dientes y
- 4.- extensas porciones de la duramadre.

Los impulsos propioceptivos de (presión profunda y cinestesia) son transmitidos desde, los dientes, periodoncio, paladar duro y receptores de la articulación temporomaxilar. Así mismo las fibras aferentes conducen los impulsos que se originan en los receptores al estiramiento en los músculos de la masticación.

Las fibras eferentes viscerales especiales (braquiomotoras) inervan a los músculos de la masticación, el tensor del tímpano (músculo del martillo) y el tensor del velo del paladar (periestafilino externo). Las fibras aferentes constituyen la raíz sensitiva porción mayor y las fibras eferentes forman la raíz motora (porción menor). Las fibras aferentes, excepto las asociadas con los receptores propioceptivos y del estiramiento, tienen sus cuerpos celulares en un ganglio grande y aplanado, el ganglio de Gasser o Semilunar, alojado en la superficie cerebral del hueso petroso en la fosa craneana media, está compuesto por células ganglionares unipolares típicas, (Truex 1940) cuyas prolongaciones periféricas forman las tres principales divisiones del nervio trigémino: oftálmica, maxilar y mandibular.

Las prolongaciones centrales de las células del ganglio semilunar forman la raíz sensitiva, que pasa a través de la parte lateral de la protuberancia y penetra en la calota, donde numerosas fibras se dividen en ramas ascendentes cortas y ramas descendentes largas.

Otras fibras descienden o ascienden sin bifurcarse (Windle, 1926). Las fibras ascendentes cortas y sus colaterales terminan en el núcleo sensorial principal, dorsolateral a las fibras que van penetrando. Las ramas descendentes largas forman el haz trigémino espinal, cuyas fibras más largas llegan a los segmentos cervicales altos de la médula espinal; en dicho recorrido emiten terminales y colaterales para el núcleo trigémino espinal.

EL NUCLEO TRIGEMINO ESPINAL es una larga columna de células que se extienden caudalmente desde algo por debajo de la zona de entrada radicular, hasta los segmentos más altos de la médula cervical. Ros-tralmente, el núcleo se fusiona con el núcleo sensorial principal, mientras que caudalmente imperceptiblemente con la substancia gelatinosa. El haz trigémino espinal se encuentra a lo largo del borde lateral del núcleo y lo acompaña en toda su extensión; en la médula espinal cervical superior las fibras de este haz se entremezclan con las del fascículo dorsolateral (zona de Lissauer).

Dentro del haz trigémino espinal hay un agrupamiento topográfico de fibras de las tres divisiones periféricas principales (Woodburne, 1936, Kerr, 1963). Las fibras de la división oftálmica son las más ventrales, de la división maxilar son intermedias y las mandibulares son las más externas. Se dice que esta orientación laminar es causada por la rotación interna de la raíz trigémina.

Desde el punto de vista de su citoarquitectura, el núcleo trigémino espinal ha sido subdividido en tres partes (Olszewski, 1950);

- 1.- una oral (pars oralis) que se extiende caudalmente, hasta el tercio rostral del núcleo olivar inferior;
- 2.- una parte interpolar (pars interpolaris) que va desde la pars oralis hasta la decusación de las pirámides, y
- 3.- una parte caudal (pars caudalis) que hacia abajo llega hasta el segundo segmento cervical de la médula.

Estudios fisiológicos detallados en el gato (Wall y Taub, 1962) revelan que existe un mapa somatotópico facial en todos los niveles dentro del núcleo trigémino espinal. En este, la cara está representada en forma inversa, con la mandíbula en posición dorsal y la frente en posición ventral.

La parte oral, que recibe impulsos de la cabeza, boca, nariz y ojos tiene pequeños campos receptores. La parte interpolar posee pequeños campos receptores y está relacionada principalmente con las partes cutáneas del rostro. La parte caudal presenta grandes campos receptores y responde a la presión ligera en casi todas las partes proximales del rostro (frente, mejillas y región del ángulo mandibular). Además de las fibras nerviosas del trigémino y las aferentes somáticas generales de otros nervios craneales branquiméricos, el núcleo trigémino espinal recibe fibras corticobulbares (Brodal y col. 1956; Kuypers y Tuerk, 1964).

EL NUCLEO SENSITIVO PRINCIPAL tiene una configuración ovoide en cortes transversales y está formado por neuronas pequeñas y de tamaño mediano, con núcleos relativamente pequeños. Caudalmente, el núcleo sensitivo se fusiona con la parte oral del núcleo trigémino espinal. Las fibras radiculares que terminan a su nivel se distribuyen en for-

ma similar al descrito en el núcleo trigémino espinal.

Otra fuente de fibras trigéminas aferentes está representada por una delgada columna de células que se hallan en el margen lateral de la sustancia gris central de la porción superior del cuarto ventrículo y la región del acueducto, las cuales constituyen el núcleo mesencefálico del nervio trigémino. Este núcleo se extiende desde el nivel del núcleo motor del trigémino hasta el mesencéfalo rostral y en su formación intervienen principalmente grandes neuronas unipolares. El estudio exhaustivo (Pearson, 1949) de las neuronas han revelado la presencia de muchas células bipolares y multipolares, si bien la mayoría de ellas se parecen a las del ganglio de la raíz dorsal. Sin embargo, contrariamente a estas últimas, las del núcleo mesencefálico están dentro del Sistema Nervioso Central, no se hallan encapsuladas y suelen tener más de una prolongación. Las principales prolongaciones forman un delicado haz en forma de hoz, el tracto mesencefálico del nervio trigémino que desciende hasta el nivel del núcleo motor del trigémino, proporciona colaterales a las células motoras y sale como parte de la raíz motora.

El núcleo mesencefálico también recibe impulsos aferentes de los receptores al estiramiento situados en los músculos de la masticación, pudiendo registrarse en los potenciales de acción en respuesta al estiramiento de los músculos masticadores.

EL NUCLEO MOTOR DEL TRIGEMINO es una columna de células motoras multipolares típicas, que se encuentra por dentro del núcleo sensitivo principal. Sus gruesas fibras eferentes salen por dentro de la raíz sensitiva y pasan por debajo del ganglio semilunar para incorporarse a la rama mandibular.

NUCLEO SENSITIVO PRINCIPAL DEL TRIGEMINO.

El núcleo principal del trigémino está situado en el casquete, por fuera del núcleo masticador, recibe las fibras sensitivas de la cara que conducen la sensibilidad táctil fina proveniente de la mucosa bucal y de los tegumentos de la cara.

Este núcleo envía sus fibras ascendentes al núcleo arciforme del tálamo óptico por un camino ventral, en el casquete, de la protuberancia y del mesencéfalo, las fibras son cruzadas.

NUCLEO MOTOR DEL TRIGEMINO.

El núcleo motor del trigémino está situado en el casquete de la protuberancia, interno al núcleo sensitivo principal del trigémino, inerva los músculos derivados del primer arco branquial, es decir, a los músculos masticadores, al vientre anterior del digástrico y al milohioideo, al músculo del martillo y al periestafilino externo. Szentagothai (1949) encontró las siguientes localizaciones en el núcleo motor del trigémino: en la parte dorsal del núcleo están localizadas las neuronas que inervan al vientre anterior del digástrico y al milohioideo, en la parte interna se sitúan las neuronas que inervan al temporal, en la parte central el masetero y en la parte externa del núcleo los músculos pterigoideos. En el polo cefálico se encuentran las neuronas que rigen al músculo periestafilino externo o tensor del velo del paladar y al músculo del martillo.

El núcleo motor del trigémino o núcleo masticador, se encuentra sometido al control reflejo, al control del cuerpo estriado y al de la corteza cerebral. El cuerpo estriado rige al núcleo motor del trigémino a través de fibras nacidas en el núcleo rojo y en el locus niger del mesencéfalo: esta regencia es responsable de los movimientos de la masticación que se presentan en los actos instintivos.

DOLOR EXPERIMENTAL Y DOLOR DEBIDO A ENFERMEDAD.

Sabemos de antemano que el dolor es un fenómeno intangible, invisible, inmensurable, que se presenta en el individuo como un todo que se manifiesta de diferentes maneras, es impredecible ya que no existe regla alguna para el comienzo de este complejo; ésto se refiere al dolor debido a enfermedad.

El dolor experimental, es un estímulo que es aplicado exclusivamente a la piel, puede ser controlado y se lleva a cabo en el laboratorio con animales de experimentación.

- a. Hay una gran diferencia entre la inervación de la piel y la de los tejidos más profundos. Esto es importante ya que el dolor que ocurre en la enfermedad natural por lo general involucra a los tejidos más profundos y no necesariamente a la piel.
- b. En dolor experimental, los eventos se miden en milisegundos a minutos, rara vez duran más tiempo. Por lo tanto, las consecuencias neurológicas de dolor de corta duración "versus" el dolor de duración prolongada tienen que ser tomadas en cuenta.
- c. Los significados psicológico y ambiental del dolor secundario a la enfermedad se hallan ausentes en el dolor experimental producido.
- d. Finalmente en el dolor experimental, el Sistema Nervioso se encuentra intacto.

Los mecanismos modulares se hallan operantes al máximo.

Como contraste, se tiene el dolor asociado a la enfermedad. Aquí se puede hacer una importante distinción en dos grupos: primero dolor asociado a patología externa a los receptores y al Sistema Nervioso, podemos designar ésto como "dolor sensorial". Este es el tipo de dolor que

ocurre con la mayoría de los procesos patológicos que afectan a los tejidos del cuerpo. Los síndromes que pudieran incluirse son por ejemplo: dolor en la parte baja de la espalda, absceso subfrénico, apendicitis, dolor cardiaco, dolor óseo por metástasis, cólico renal, enfermedad vesicular, cólico intestinal y posiblemente el dolor de mayor presión intracraneal.

En segundo lugar, tenemos el dolor asociado con lesiones de los receptores o vías aferentes. Aquí la lesión es proximal a los receptores y puede hallarse localizada en el nervio periférico, médula espinal, o niveles talámico o supratalámico. Los síndromes que podrían ser incluidos son por ejemplo: causalgia, neuralgia postherpética, distrofia simpática refleja, lesión de nervio periférico, dolor postoracotomía, síndrome talámico, dolor del miembro fantasma, "tic douloureux", tabes, etc.

Finalmente, se tiene el dolor asociado con lo que habitualmente se refiere a factores "intrapersonales", "psicológicos" o ambientales. Por lo general hay evidencia mínima o nula de lesiones que afectan los tejidos no nerviosos o lesiones que dañan receptores o sus vías.

1. Arthur C. Guyton; Anatomía y Fisiología del Sistema Nervioso: 2a. ed. en español, Interamericana, México 1978. (1): 2-18. (4): 50-66. (8): 104-118.
2. Cynthia Reid; Neuroanatomía: 1a. ed. en español, Interamericana, México 1981. (1): 1-9. (6): 59-71.
3. Eckel-Strock; Neuroanatomía: 4a. Reimpresión, Editorial El Ateneo 1974. (13): 256-263. (15): 357-364.
4. H.S.Bachelard; Bioquímica del Encéfalo: Editorial El Manual Moderno, México 1976. (2): 12-15. (3): 16-30.
5. Dra. Jaqueline Renaud; Dr. Samuel Mines: "El Dolor": Revista Mundo Médico. Vol. 11, 19., abril 1975.
6. José Nava Segura; Neuroanatomía Funcional: 8a. ed. Impresiones Modernas, México 1979. (2): 16-19. (7): 138-139.
7. José Pereyra Kafer; Gustavo F. Poch; Neurología: 3a. ed. López, Buenos Aires 1977.

CAPITULO №. 11.

NEUROFARMACOLOGIA.

D O L O R .

Concepto:

Constituye la señal de alarma del organismo, es una sensación y experiencia emocional asociada con amenaza o daño real a los tejidos, es un fenómeno complejo. El dolor es un síntoma subjetivo que acompaña al 75 u 80% de los pacientes que acuden a consulta, ya sea privada o institucional; constituye un reto, ya que es un síntoma molesto, desagradable, es inconstante en sus manifestaciones por ser una experiencia privada sujeta a cambios según la personalidad, ambiente social y algunas otras variables.

El dolor puede tener diversas cualidades como "urente", "perforante", "lancinante", "punzante" etc. Las características importantes son también la extensión del dolor, la duración y la intensidad del mismo. Para tratar el dolor, el médico se basa sólo en la comunicación que se establece con el paciente, el cual lo que le interesa prioritariamente es eliminar "eso" que es el síntoma anormal. (normalidad.-es el equilibrio biológico y psíquico determinantes de la salud).

Sin embargo, al quitarlo se deberá hacer un análisis del dolor para tener el diagnóstico preciso ó cercano de ello, de la alteración que sufre el individuo para establecer las medidas terapéuticas adecuadas para conseguirlo.

La susceptibilidad y la tolerancia varían según múltiples factores:

1. Raza y
2. Grupos Etnicos.

Son más susceptibles los nórdicos que los de la raza negra, cobriza ó amarilla; la mujer tolera mejor el dolor que el hombre, la persona indi

vidual también lo matiza: el hipersensible, el neurótico, el hipocondriaco y el sujeto bajo la influencia de factores de psicotensión lo manifiestan con mayor fuerza. En cambio hay sujetos que por alteraciones congénitas no subren dolor incluso ante agresiones accidentales severas, cuya explicación son alteraciones en el tálamo o la falta de receptividad por la corteza.

La medición del dolor se caracteriza por dificultades conceptuales y metodológicas. No obstante es vital para el diagnóstico, tratamiento y entendimiento teórico. El gran número de métodos actuales pone de manifiesto que ningún sistema es bueno.

Cada investigador en su campo debe por lo tanto tener varios métodos de reserva y usarlos según la finalidad y la situación de cada sujeto en donde se mida el dolor.

A pesar de las dificultades conceptuales y metodológicas, se han hecho muchos intentos para medir ó evaluar el dolor en el laboratorio y sobre el paciente.

En general el dolor clínico difiere del experimental en que es más intenso, más prolongado, de duración menos pronosticable, menos sujeto a su terminación voluntaria y por lo general provoca mayor ansiedad.

El dolor experimental puede ser provocado en cuatro formas diferentes empleando estímulos mecánicos, eléctricos, térmicos y químicos.

Al evaluar el dolor debe decidirse el médico, que aspecto de la sensación se debe medir.

Como se mencionó muchos de los estímulos que son empleados para producir dolor, provocarán primero otra sensación como de tacto ó calor -

antes de que se alcance el nivel del dolor.

La diferencia entre el umbral del dolor y la tolerancia máxima puede contribuir a nuestro conocimiento del Síndrome del dolor clínico y su mecanismo subyacente. Por lo tanto pueden obtenerse 3 parámetros del dolor.

1. Umbral de sensibilidad.
2. Umbral del dolor.
3. Umbral de tolerancia para el dolor.

En el 1er. caso se hablará de medición del umbral del dolor y en el 2do. acerca de la experiencia supraliminal del dolor.

El umbral del dolor, es decir el valor del estímulo en el cual éste provoca una experiencia dolorosa, es medido en lo general por 2 métodos:

1. El método de intensidad.- en el cual la duración del estímulo está fijo y la intensidad es variada, y
- 2.- El método del tiempo.- en la cual la intensidad del estímulo está fija y la duración se extiende hasta que se describe dolor.

MEDICION SUPRALIMINAL.

La evaluación de cuanto dolor está presente y qué tan intenso es, por lo tanto más complicado que la simple medición de un umbral. La determinación del dolor supraliminal es hecho en el laboratorio y durante el exámen clínico se observan 4 categorías de medición que deben ser consideradas aquí:

1. escalas de clasificación.
2. métodos de comparación.
3. estimaciones de magnitud.
4. tiempos de reacción.

1. Escalas de clasificación.

Por lo general se distinguen 3 tipos:

- a) Escala de clasificación verbal.- consiste en una descripción verbal mediante la cual se comunica la naturaleza y la intensidad del dolor por el paciente. El reporte verbal propio es quizá el medio más antiguo y ciertamente el más importante mediante el cual el médico evalúa sistemáticamente la calidad y la cantidad de la experiencia del paciente respecto a su dolor.
- b) Escalas visuales análogas.- consiste simplemente en una línea que por lo general tiene 10 cm. de longitud horizontal o vertical, sobre la cual el sujeto coloca una marca para señalar la gravedad del dolor. Un extremo de la línea está marcado "no dolor", mientras que el otro extremo está marcado con "dolor intolerable" máximo ó términos semejantes.
- c) Escalas de categorías.- según esta escala, se le pregunta a los sujetos que asignen números sobre una escala de puntos fijos en relación con la cantidad de dolor que experimenten. Empleando números en lugar de palabras para expresar la cantidad de dolor, es un sistema preferido algunas veces por personas con dificultades para expresarse verbalmente. Incluso, el método no toma en cuenta la interferencia de las diferencias de lenguaje en el uso de las palabras.

2. Métodos de comparación.

Según estos métodos los pacientes ajustan la intensidad de otra modalidad sensorial o de dolor inducido para comparar la intensidad del dolor que están experimentando. Así la intensidad de una señal auditiva (ruido) puede ser ajustada por la paciente hasta que se compare con la intensidad de su malestar.

3. Estimación de la Magnitud.

Según este método el sujeto asigna números que resultan proporcionales a la sensación que está experimentando. Aunque este método es más difícil el evaluar el dolor que con otros sentidos, todavía se emplea para la medición del dolor clínico.

4. Tiempo de Reacción.

Expresa el lapso entre la aplicación de un estímulo doloroso y el momento cuando el sujeto reporta que siente el dolor. El tiempo de reacción puede registrarse con precisión auxiliado con relojes electrónicos.

MEDIADORES DEL DOLOR.

El dolor es la resultante de un complicado mecanismo y puede ser producido por toda una gama de causas, se debe tener conocimiento de este mecanismo con el fin de proporcionar un tratamiento óptimo.

Las siguientes sustancias (autacoides):

1. Cininas plasmáticas (bradicinina, kalidina, neurocinina).
2. 5-hidroxitriptamina, también conocida como serotonina.
3. Angiotonina, histamina y el trifosfato de adenosina.

No producen lesión celular, pero sí desencadenan dolor, aún cuando se encuentren en pequeñas dosis (la bradicina inyectada a dosis de 2 a 4 mg. lo inician). Con la presencia de estas sustancias la circulación se hace lenta por acción de los agentes vasoactivos, hay acumulación y destrucción de glóbulos blancos y eritrocitos que aumenta la cantidad de aminas y péptidos, productos de la destrucción celular que aumentan la vasodilatación y por lo tanto el edema y el dolor.

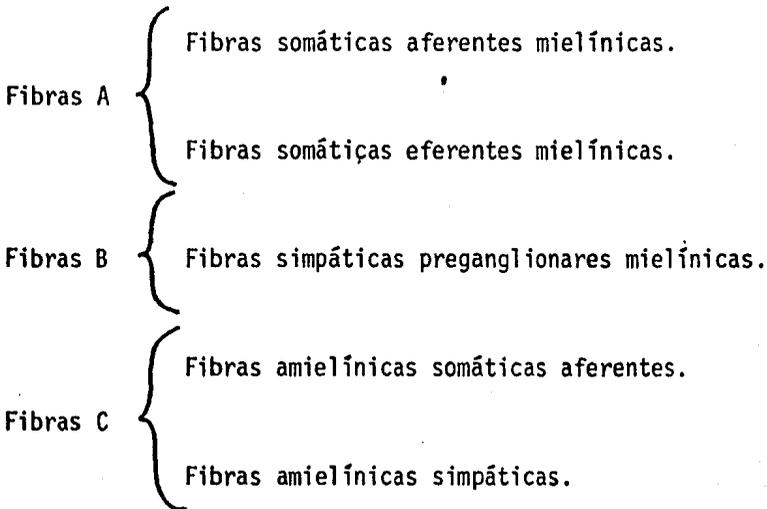
Puede decirse también que existe una carga eléctrica negativa (-) en las terminaciones nerviosas del dolor. Y otra carga eléctrica positiva(+) en las cininas y péptidos que producen una atracción eléctrica entre ambas y comunmente la aparición instantanea de dolor cuando estas sustancias son liberadas por las células.

Esta rapidez en la producción del dolor hace pensar que existe una distancia muy corta entre la célula estimulada, dañada o no, que saca las aminas y péptidos a la circulación y estimulando los receptores del dolor; por lo que se piensa que estos receptores se encuentran acompañando a los capilares y corresponden a las terminaciones paravasculares

que son las que desencadenan la sensación dolorosa.

Esto se comprueba porque en aquellos enfermos que han sido ganglioectomizados de la raíz dorsal presentan analgesia de la región de nervada.

De los nervios paravasculares estimulados por las cininas, péptidos y sustancias mediadoras, la vía dolorosa sigue por las fibras nerviosas a las que ya Gasser en 1943 clasificó teniendo en cuenta su diámetro y correlacionándolas con su velocidad de conducción, así se tiene:



Las fibras A y C son las transmisoras del dolor. Las fibras A se subdividen en:

- α : 12 a 21 micras de diámetro.
- β : 8 a 12 micras de diámetro.
- γ : 5 a 10 micras de diámetro.
- δ : 1 a 8 micras de diámetro.

Las fibras A, transmiten a una velocidad de 5 a 120 m/seg;

las B, de 3 a 15 m/seg. y las fibras C de 2 m, de 0.5 a 2 m/seg.

Las fibras A β y γ transmiten el dolor agudo localizado llama do epicrítico y las fibras C transmiten el dolor difuso, urente, deduración prolongada, protopático.

Un ejemplo disipará dudas: al golpearse la espina de la tibia se transmite un impulso doloroso de tipo rápido, epicrítico (por fi bras A de tipo β y γ que desencadena:

- 1o. La separación brusca del sitio que provocó el dolor.
- 2o. Alteraciones neurovegetativas: sudoración y
- 3o. Alteraciones psíquicas, cambios de personalidad que se dejan a matiz del sujeto; pero que da un dolor poco preciso, ambiguo de varias horas ó días de duración.

Desde el tálamo el impulso doloroso se distribuye en la circunvolu ción parietal ascendente de la corteza cerebral en donde está la des criminación en cuanto a localización, reconocimiento de la calidad y grado del dolor.

REACCION AL DOLOR.

Siempre que existe este síntoma se presentan 3 alteraciones fundamen tales:

1. Retirada súbita del sitio que produce el dolor.
2. Reacciones neurovegetativas múltiples: sudoración, náusea, vómito, taquicardia, midriasis.
3. Reacciones Psicológicas.
Para un reconocimiento rápido y útil recordaremos que la cara y la parte anterior del cráneo están inervados por el trigémino.

AUTACOIDES.

Los autacoides son sustancias con una amplia gama de acciones farmacológicas, se forman en el cuerpo y al parecer tienen intervención en diversos mecanismos de defensa del cuerpo. Algunas veces también se denominan hormonas locales; los autacoides que son de importancia en la secuencia de reacciones que provocan dolor son los siguientes:

1. Las plasmacinas como la kalidina y la bradisinina.
2. La histamina.
3. La 5-hidroxitriptamina, también conocida como serotonina.
4. Las prostaglandinas.

PLASMACININAS. - son péptidos de 10 ó 9 aminoácidos (la Kalidina es un decapeptido y la bradisinina es un nonapeptido), se forman a partir de la fracción α_2 -globulina del suero mediante la acción de enzimas proteolíticas que se llaman kalicreínas. Por supuesto estas enzimas no se hallan siempre presentes en el suero, ya que entonces las plasmacinas se encontrarían siempre y eso no ocurre. Solo en circunstancias especiales, aparecen estas enzimas y las plasmacinas. Los factores que conducen a esta aparición no están completamente dilucidados, pero el proceso está interrelacionado con el mecanismo de coagulación de la sangre y puede originarse mediante la lisis celular. Cuando se inyectan intrarterialmente o se aplican a la base expuesta de una vesícula provocan una intensa sensación de dolor. Se piensa que las cininas pueden estar involucradas en diversos trastornos clínicos con dolor crónico como ciertos tipos de artritis.

LA HISTAMINA Y LA 5-HIDROXITRIPTAMINA. - también son liberadas cuando ocurre daño celular. Producen vasodilatación y la histamina también ejerce un efecto analgésico. En la actualidad se piensa que los di-

versos analgésicos antipiréticos producen su acción analgésica por los siguientes mecanismos:

1. Los medicamentos del grupo de analgésicos antipiréticos y antiflogísticos ejercen su efecto más potente en el dolor en el que juegan un papel importante autacoides como las prostaglandinas y las plasmacinas.

2. La segunda conclusión es que los medicamentos de este grupo tienen muchos otros además de los terapéuticos y siempre es casi seguro que ocurra:

a) prolongación del tiempo de sangrado.

b) ulceración gástrica.

PROSTAGLANDINAS.- se sintetizan en el cuerpo a partir de precursores de los ácidos grasos. El daño celular puede provocar la formación de estas sustancias; un grupo de enzimas denominadas prostaglandinasintetasas, son de importancia en su síntesis. Las prostaglandinas deben ser consideradas en la producción del dolor por lo siguiente:

a) Las prostaglandinas pueden provocar dolor cuando se inyectan por vía intradérmica, al parecer esta acción es provocada por una potenciación de la acción algésica de las plasmacinas sobre las terminaciones nerviosas.

b) Las prostaglandinas provocan fiebre, son liberadas en el S.N.C. por los pirógenos bacterianos (PGE_1 y E_2).

c) Las prostaglandinas inhiben la secreción gástrica. El ácido y la pepsina son reducidos por los tipos E_1 y E_2 de las PG's.

d) La PG del tipo E_2 provoca aglutinación plaquetaria mientras que la PGE_1 inhibe esta aglutinación.

e) La inyección intradérmica de prostaglandinas causa los síntomas de

inflamación, como la migración de leucocitos; la vasodilatación, el aumento de la permeabilidad capilar, y como resultante de estos síntomas clásicos de una inflamación la aparición de roncha y pápula.

PROSTAGLANDINAS.

La historia se inicio en 1930 cuando Kurzrob y Liep, dos ginecólogos estadounidenses, estudiaron la acción biológica del semen humano sobre tiras aisladas de musculatura lisa de útero, observando que se contraían ó relajaban; esto se interpretó como un efecto de la acetilcolina. Estos mismos investigadores tambien observaron que extractos de vesículas seminales o de esperma humano disminuían la presión arterial en la rata anestesiada.

En 1933-1934, M.W. Goldblatt y Von Euler, en forma independiente, demostraron la existencia de un agente vasopresor y un factor estimulante de la musculatura lisa en extractos de plasma seminal de la oveja. Von Euler apreció que en la glándula vesicular del carnero había grandes cantidades del compuesto, y el segundo hallazgo afortunado fué que el principio activo se comportaba como un ácido liposoluble que con facilidad formaba sales hidrosolubles. Von Euler bautizó este compuesto como "prostaglandina", suponiendo que lo había aislado de la próstata; éste nombre es erróneo ya que estos compuestos no solo se encuentran en próstata o vesículas seminales, sino prácticamente en todos los tejidos de la economía.

En 1960 S. Bergstrom y Sjoval, del Instituto Carolina de Suecia, aclararon la estructura de 2 de las 3 clases de prostaglandinas (PGE, y PGF). Las prostaglandinas son ácidos grasos de 20 carbonos con un anillo ciclopentano en el cual pueden efectuarse varias substituciones e insaturaciones. Según la especie animal y el tipo de prostaglandina, tienen innumerables actividades biológicas, incluyendo:

neurotransmisión en el Sistema Nervioso Central, aumento de tensión intraocular, contracción del iris, estimulación de la génesis de hormonas tiroideas y esteroïdes, retroacción de vías nasales, broncodilatación, inhibición de la secreción de ácido clorhídrico y producción experimental de úlceras, inhibición de la agregación de plaquetas, inducción del parto y el aborto en todas las etapas del embarazo en el humano y en los animales, alivio de artritis experimental, estimulación de la natriuresis en los animales y en el hombre, así como disminución de la presión arterial en animales normotensos y en el hombre hipertenso.

Se han encontrado en muchas especies estudiadas y aún en el coral marino. Se diferencian de las hormonas, en que éstas se elaboran en glándulas específicas y actúan a distancia, mientras que las prostaglandinas actúan in-situ, en el mismo lugar donde se elaboran, y su degradación es muy rápida. El sitio donde se sintetizan las prostaglandinas aún no se ha aclarado, pero parece ser la fracción microsómica o polisómica.

MECANISMO DE ACCION.

La acción de las prostaglandinas en los procesos celulares no ha sido bien definida. Probablemente actúe a nivel de receptores de membranas diferentes, y eso explique acciones distintas, por ejemplo contracción o relajación del músculo liso.

Lo que sí ha sido prometedor es la relación que se ha encontrado con adenilciclase y la formación de AMP_c y GMP_c . De este modo, las prostaglandinas intervendrían en uno de los sistemas reguladores más importantes del organismo. Los estudios realizados en tejido adiposo aislado (de rata y humano) han dilucidado en parte los posibles sitios de acción

de las prostaglandinas. Se ha propuesto la hipótesis de que las prostaglandinas actúan inhibiendo a la adenilciclase, evitando el paso de ATP a MP_c , inhibiendo el AMP_c formado, o estimulando la fosfodiesterasa que degrada al AMP_c . Finalmente, se piensa que puede antagonizar las hormonas que estimulan la adenilciclase.

La segunda hipótesis de retroalimentación negativa consiste en lo siguiente: las hormonas que actúan estimulando la adenilciclase, para iniciar la formación del AMP_c , al mismo tiempo estimulan la liberación o formación de prostaglandinas que tienen acción inhibidora sobre la adenilciclase tendiendo así a limitar la acción de las hormonas para un mecanismo de retroalimentación negativa.

BIOSINTESIS.

Las prostaglandinas son biosintetizadas, sobre todo en las vesículas seminales y en la médula renal, donde se descubre en concentraciones máximas. Todas provienen del ácido araquidónico; la enzima sintetasa del conglomerado PG convierte los ácidos grasos no saturados en un endoperóxido cíclico, que a su vez, es convertido en prostaglandina. Hecho interesante, Vane y colaboradores observaron que agentes anti-flogísticos no esteroideos, como la aspirina, la indometacina y la butazolidina, inhiben netamente la actividad de la sintetasa de prostaglandina y por lo tanto, disminuyen la concentración de prostaglandinas diversos tejidos.

El potencial terapéutico parece ser grande, y su uso en una amplia variedad de enfermedades apenas comienza.

PROSTAGLANDINAS EN EL SISTEMA NERVIOSO.

Los estudios de éstas se han realizado en animales bajo diversas circunstancias (íntegro, anestesiado, descerebrado, con sección medular a diversos niveles) y en tejido nervioso aislado, cultivo de tumores

y preparaciones neuromusculares. Los resultados han variado según las condiciones del experimento, la especie estudiada y la prostaglandina usada.

En el Sistema Nervioso Central se ha aislado varias prostaglandinas: E_1 , E_2 , $E_1\alpha$, $E_2\alpha$ la $PGF_{2\alpha}$ es la más común en el S.N.C. La síntesis de prostaglandinas es intracelular, su acción es inmediata; después de su síntesis se degrada rápidamente por efecto de la deshidrogenasa de prostaglandina y la β -13-prostaglandin-reductasa. El lugar de síntesis ha sido localizado en la fracción microsómica, mientras que los síntomas de degradación no han sido localizados con certeza, demostrando que quizá se encuentren en el citosol o fracción sobrenadante. Estudios microiontoforéticos para aplicación tópica de prostaglandinas han brindado algunas pruebas de acción de estos compuestos en regiones del Sistema Nervioso Central.

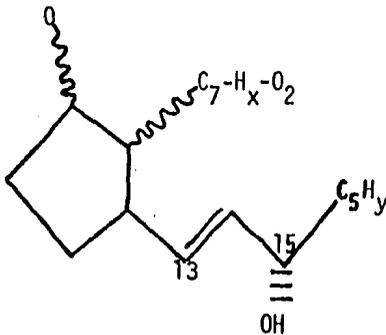
Se han hecho estudios sobre la conducta, la regulación de la temperatura, la alimentación, la función motora y los mecanismos cardiorreguladores. Las prostaglandinas tienen acción sedante en el S.N.C; los efectos varían según la vía empleada. En varias especies la sedación se obtuvo con prostaglandinas del grupo E, pero no con la $PGE_{2\alpha}$, la PGE administrada por vía venosa produce sedación; aplicada directamente en los ventrículos cerebrales produce un estado estuporoso ó cata-tónico. La PGE tiene acción sinérgica con los barbitúricos aumentando el tiempo de sueño, y antagoniza la acción convulsivante de la estricina, el pentilentetrazol y de la terapéutica electroconvulsivante.

El sitio de acción para la acción sedante es desconocido, y la variación que existe en la intensidad de la respuesta a la PGE según la vía de administración se explica con la degradación que sufren según estos

compuestos en tejidos periféricos y las dosis que alcanzan al Sistema Nervioso Central.

La regularización de la temperatura corporal en los mamíferos se lleva a cabo en el hipotálamo por acción antagonista de la 5-hidroxitriptamina y la noradrenalina. Existen datos experimentales que sugieren que las prostaglandinas tienen cierto papel en la termorregulación, la PGE_1 , y la PGE_2 , ejercen una potente acción pirógena aplicadas en los ventrículos laterales, no así al aplicarse otras prostaglandinas. La microinyección de PGE en el hipotálamo anterior causa fiebre. Se ha demostrado elevación de la PGE en el líquido cefalorraquídeo durante la fiebre ocasionada por otros pirógenos; asimismo, un descenso a valores basales de la PGE al usar aspirina o indometacina, antipiréticos que, además, inhiben la síntesis de prostaglandinas. Queda por aclarar por que no causan hipotermia los antipiréticos en sujetos normotérmicos.

Estructura común a todas las prostaglandinas naturales.



LA CLINICA DEL DOLOR.

Ante la presencia de un enfermo con Síndrome doloroso siempre debe interrogarse con cuidado, pues en la precisión y en el detalle de cada una de las características clínicas, está la clave para hacer un buen diagnóstico. Al dolor debe estudiársele:

NATURALEZA, TIPO O CARACTER DEL DOLOR.

Obedece al órgano afectado y a la intensidad y calidad del estímulo doloroso. Si se percibe como punzada corresponde al dolor pungitivo (dolor pungitivo en las neuronas-dolor de costado); si es pesadez molesta, gravativo (cefaleas); si se acompaña de opresión, constrictivo o anginoso (angina de pecho); si da la sensación de corroer, terebrante (odontalgia); si es como quemazón, urente (traqueo, bronquitis de comienzo) si es como si clavaran alfileres o lanzas, lacerante (como en la tabes); si es como una descarga eléctrica fulgurante (tabes); cuando está mal definido y profundo, sordo; si hay pulsaciones, pulsátil (abscesos) y si es intermitente con ondas de mayor o menor intensidad acompañado de deseo de expulsar cólico (distensión de viscera hueca).

SITIO

La precisión en el señalamiento del lugar donde se está produciendo el dolor orienta a localizar el órgano dañado. Más aún si se indica al paciente que muestre la zona de percepción, que debe comprobarse al explorar al enfermo.

INTENSIDAD.

La interpretación individual depende el umbral doloroso que obedece, según hemos visto, a múltiples factores. La gravedad presuntamente

va unida al intenso; se valorará según el individuo y las circunstancias a que se ha sometido.

DURACION.

El intervalo en el cual se presenta el dolor es variable y así en la angina de pecho raramente el dolor dura menos de 2 a 3 minutos y no más de 10 a 15 minutos a diferencia del dolor en la úlcera péptica que dura una hora o más si no es calmado con la ingestión de alimentos o alcalinos.

IRRADIACIONES.

Se interrogará y comprobará si el dolor es fijo o se proyecta a otros lugares próximos o a distancia teniendo en cuenta la distribución metamérica para correlacionar la zona de influencia del estímulo doloroso con el origen real.

RITMO.

Por ritmo se entiende la presentación del dolor en 24 hs. ejemplo: de ello es el dolor ulceroso: comida-alivio-dolor-alivio en la úlcera gástrica: al ingerir el alimento hay un período breve de alivio que dura de media hora a hora y media, presentándose el dolor que desaparece cuando la cavidad gástrica no contiene alimento.

El dolor de la úlcera duodenal es dolor-alivio dolor o sea que después de la ingestión de alimento existe un período de tiempo variable hasta la nueva ingestión de alimento.

PERIODICIDAD.

Correlación del dolor con un lapso de tiempo que puede o no coincidir con meses o estaciones del año. El dolor ulceroso tiene estas características: existe dolor descrito en el párrafo anterior durante

días o semanas para desaparecer por 3 ó 4 meses y reanudarse con las características señaladas.

REACCIONES O FENOMENOS QUE LOS ACOMPAÑAN.

Pueden ser psíquicos, sensoriales y físicos. Se ha mencionado que en el dolor hay reacciones psicológicas, así como alteraciones neurovegetativas: en el primer caso los dolores intensos se acompañan de irritabilidad, indiferencia para otras sensaciones y angustia. De las segundas, podemos señalar, palpitaciones, taquicardia, sudoración, náusea y vómito y no es infrecuente que el dolor sea precedido de una frase sensitiva sensorial como visión borrosa paresias y parestesias.

FACTORES QUE LO AUMENTAN.

Son variados y depende del sitio en que se produzca el dolor. Un ejemplo sería el pasar agua fría ó caliente en una Odontalgia, pues origina dolor y algunos alimentos, en el dolor abdominal, lo aumentan.

FACTORES QUE LO DISMINUYEN.

El reposo físico y mental lo pueden calmar, así como adoptar una posición, ejemplo de ello son las posiciones que adopta el enfermo para sobrellevarlo: posición de fatillo en la peritonitis aguda.

PRINCIPIO.

Si es lento, brusco o está precedido de alguna acción (tos, defecación, golpe, exposición ambiental, esfuerzo, etc.)

CURSO.

Si es progresivo, intermitente, permanente, o fugaz o desaparece o se acentúa con cambios de posición, ingestión de alimentos o bien desaparece con el vómito o la defecación.

FINAL.

Si desaparece o se acentúa con cambios de posición o ingestión de alimentos o bien se quita con el vómito o defecación.

En el dolor patológico como se señala anteriormente no es posible retirarse de la fuente que la origina, por lo que es necesario suprimirlo para que no se presenten las reacciones neurovegetativas y sobre todo las psicológicas que hacen que el individuo pierda el control.

TRATAMIENTO DEL DOLOR.

Para obtener resultados positivos se trata de quitar la causa prima que lo motiva. Ello es posible sólo con el análisis de las características clínicas ayudadas por una exploración física racional y sistemática. No hay que administrar analgésicos narcóticos, pues puede tratarse genéricamente con medicamentos, con reposo físico o mental o bien con cirugía.

Dentro de los medicamentos contamos con los analgésicos no narcóticos cuya acción es bloquear las cininas plasmáticas antes que estimulen a los nervios para-vasculares entre ellos tenemos:

1er. Grupo.

- a) Aspirina.
- b) Salicilato Sódico.
- c) Acetominofén.
- d) Aminopirina.
- e) Fenilbutazona.

2do. Grupo. (son los que bloquean la transmisión sináptica).

- a) Sulfato de Morfina.
- b) Tartrato de Levorfán.
- c) Citrato de Heptoeptacina.
- d) Cloruro de D-Propoxifeno.

3er. Grupo. (provoca también bloqueo central en la transmisión sináptica).

- a) Pentazocina.
- b) Cloruro de Nalorfina.

4o. Grupo. Inhibición central como lo es el sulfato de D-1 Anfetamina y otros.

La dosis de la aspirina es de 0.3 a 0.6 g. administrada cada 4 horas con abundantes líquidos. Se puede administrar antiácidos para evitar la irritación gastrointestinal. Esta contraindicado su uso en pacientes con problemas gastrointestinales y en hepatopatías.

El salicilato sódico se usa a dosis de 0.3 a 0.6 g. cada 4 horas y se puede usar en pacientes con intolerancia gástrica a la aspirina.

El acetaminofén tiene una dosis de 325 a 650 mg. 3 a 4 veces al día por vía oral. Se usa como analgésico y antipirético suave.

La aminopirina se usa en dosis de 0.3 a 0.6 mg. cada 4 horas. Puede producir agranulocitosis.

Fenilbutazona la dosis recomendada es de 300 a 400 mg/día o menos dividido en varias dosis. Puede haber erupción cutánea, hipersensibilidad, náusea, vómito, estomatitis, úlcera péptica, retención de sodio, discrasias sanguíneas y depresión protombínica. Hay que realizar citologías hemáticas de control.

Sulfato de Morfina-narcótico potente de uso en clínica. Causa depresión del Sistema Nervioso Central. Se usa en el dolor intenso agudo. No debe usarse en el asma bronquial, traumatismo craneano, hepatopatías. Su dosis es de 8 a 15 mg. por vía oral o vía subcutánea.

Tartrato de Levorfan- como analgésico es más potente que la Morfina, pero deprime el centro respiratorio y estimula al músculo liso. Produce náuseas y vómito. Se administra a dosis de 2 a 3 mg. subcutánea y

y la analgesia máxima se presenta después de 60 a 90 minutos por vía subcutánea y 20 minutos después de inyectarlo por vía endovenosa.

Citrato de Hetoheptacina- se relaciona con la Meperidina estructuralmente. Produce analgesia por acción sobre el Sistema Nervioso Central. Se usa combinado con aspirina, fenacetina y cafeína.

Cloruro de Propoxifeno- su dosis es de 100 mg. cada 6 horas.

Pentazocina- 30 mg.equivalen a 10 mg. de morfina tiene un efecto inicial más rápido pero una duración más corta.

Cloruro de Nalorfina- se tiene que cuidar al paciente durante la administración de este producto pues puede deprimir el Sistema Nervioso.

D-1-Anfetamina- pertenece al grupo de analgésicos anorexigénicos que producen analgesia central, por supresión en algunas de las vías que al mismo tiempo suprimen el dolor.

NEURALGIA DEL TRIGEMINO.

En la cara hay una serie de estructuras que pueden manifestarse con dolor, los más frecuentes son los dientes, las estructuras faríngeas y los senos paranasales. También los elementos del aparato auditivo, tanto por lo que compete al conducto auditivo externo como al oído medio. Desde luego es de tomar en consideración el dolor que se puede producir por afección de la piel y sus anexos. Sin embargo, debido a que el dolor que se produce como síntoma de afección de cualquiera de los elementos mencionados guarda características especiales, así distintivas de cada una de las entidades nosológicas que la producen y que por lo general no son objeto de consulta neurológica, se centrará la atención en la llamada Neuralgia Trigeminal, que si es una entidad neurológica, motivo de consulta especializada y elemento de diagnóstico diferencial importante.

La Neuralgia Trigeminal se caracteriza por accesos de dolor repentinos, bruscos, descritos por la mayor parte de los pacientes como descargas o toques eléctricos, habitualmente breves pero que pueden durar varias horas, que se distribuyen característicamente en las zonas que inerva el trigémino y que no pocas veces se desencadena por estímulo de una zona específica, la llamada zona gatillo, que es en cada paciente por lo general la misma zona y el mismo estímulo.

El trigémino se denomina así porque a partir del ganglio de Gasser se ramifica en 3 troncos sensitivos que van a dar la percepción sensorial de la cara y de algunas otras estructuras específicas como son las meninges de la zona frontal, la mucosa nasal que no tiene función olfatoria y las encias, con una distribución zonal y homolateral. Así la primera rama o frontal inerva la piel desde aproximadamente la zona

parietooccipital en la cabeza hacia adelante hasta la región periocular, supliendo también a las meninges; la segunda rama o maxilar inerva al tercio medio de la cara incluyendo la zona periaricular y las encías de la arcada dental superior; la tercera rama o mandibular incluye el tercio inferior de la cara hasta la raíz del cuello y las encías de la arcada dental inferior. Estas zonas entre ellas pueden tener variaciones de persona a persona pero en todos los individuos son homolaterales y abarcan hasta la línea media.

El dolor puede involucrar una, dos ó las tres zonas. Lo más frecuente es que se limite a máximo 2 de ellas. Se distribuye de acuerdo a la zona afectado y puede ser desencadenado por estímulos específicos, que el caso de las ramas 2ª y 3ª el ingerir alimentos muy calientes o bien muy fríos, el masticar, el comer cosas muy dulces o bien el hablar desencadenan el dolor que, como se dijo frecuentemente se describe como una descarga eléctrica dolorosa, que característicamente se distribuye de acuerdo a la zona inervada por la rama trigeminal involucrada.

Se habla de la Neuralgia Trigeminal como de una identidad "esencial" o "idiopática" por que no se le encuentra una causa desencadenante. Sin embargo y sobre todo en aquellos casos en que el padecimiento se muestra rebelde al tratamiento médico, los métodos quirúrgicos mediante el amplificador de imágenes, descubren anomalías vasculares o en los mismos troncos nerviosos a las que se les atribuye el padecimiento. Sin embargo, en términos generales se considera que cuando la sintomatología depende de la primera rama se trata de una situación más sintomática, lo que obliga a investigar por todos los medios paraclínicos su causa. Esto es tanto

más valedero si cuando ha pasado la crisis queda sintomatología neurológica residual, sobre todo en forma de alteración de la sensibilidad en la zona afectada. Por otro lado, cuando las zonas de donde se produce el dolor dependen de la segunda y la tercera ramas es menos frecuente encontrar un agente causal.

Los principales motivos para la neuralgia son: Procesos tumorales que involucren las meninges frontales, secuelas de entidades inflamatorias en la misma zona, secuelas de traumatismos craneo encefálicos, alteraciones vasculares tanto locales como relacionados con los troncos postganglionares del nervio.

Por cuanto a las ramas mandibular y maxilar, lo más frecuente es que la neuralgia trigeminal se confunda con dolor de origen dental y los pacientes pocas veces son sometidos a intervenciones que culminan con la extracción de una o varias piezas dentarias con las subsecuencias obvias. Aquí cabe subrayar que el diagnóstico diferencial se basa en los datos clínicos: dolor de tipo eléctrico repentino, intermitente, desencadenado frecuentemente por un estímulo determinado, que sigue siempre un mismo trayecto y que a la exploración fuera del estado doloroso no se demuestra alteración neurológica alguna. Habitualmente afecta a los adultos y no tiene preferencia de sexo aún cuando parece ser que sea un poco más frecuente en mujeres. Por lo general no se asocia a otros padecimientos sistemáticos como la diabetes mellitua, los procesos carenciales o las entidades que cursan con procesos neuríticos.

TRATAMIENTO.

Desde el punto de vista terapéutico se ha encontrado que algunos antiepilépticos son útiles. Se requiere "tratamiento de choque", esto es, ini-

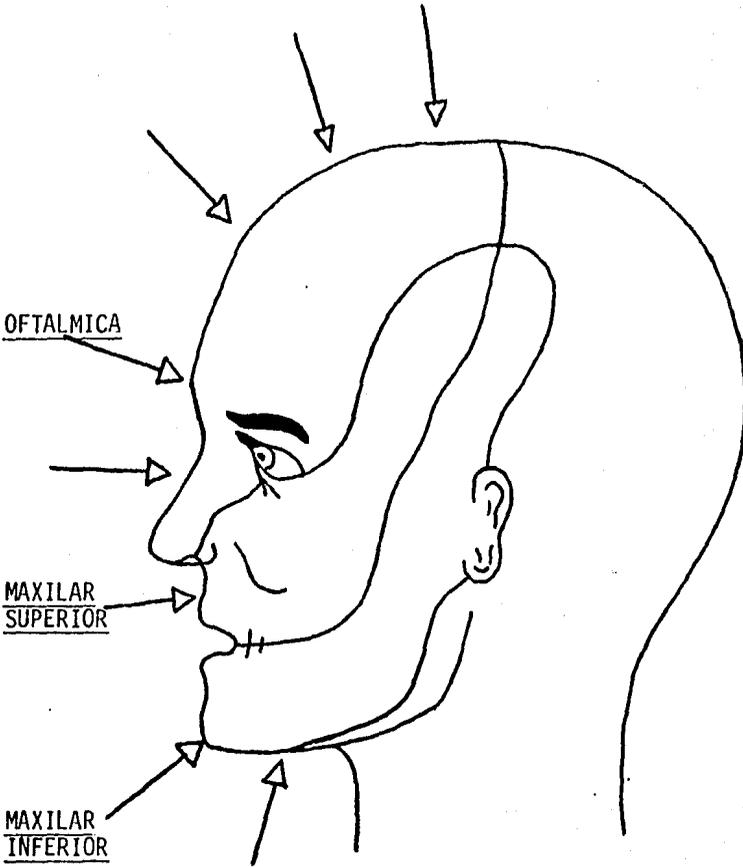
ciarlo con dosis altas que se mantienen durante aproximadamente 8 a 10 días para luego reducirlas paulatinamente hasta llegar a una dosis de mantenimiento que se administra durante cuando menos 1 año. Al retirar la medicina conviene disminuir la dosis paulatinamente para evitar recidivas.

Los medicamentos útiles son:

1. La Carbamazepina como fármaco de elección y
2. La Difenilhidantoina como alternativa.

Ambas tienen efectos colaterales: mareo, náusea, inestabilidad para la marcha, vómito y alteraciones de la visión, que se presentan en los períodos iniciales y que pueden ser mucho más molestos, circunstancia sobre la que se debe instruir al paciente, pues de otra manera dejan el tratamiento. Estos síntomas desaparecen al reducir la dosis. Por otro lado a ambos fármacos tienen potencialmente efectos tóxicos que se manifiestan con alteraciones del Sistema Hematopoyético y dan sangrado cutáneo, gingival o nasal, o bien producen reacciones alérgicas de diversa magnitud y ambas circunstancias obligan a suprimir la medicación. Se recomienda siempre elegir uno de los fármacos para el manejo inicial. De no haber respuesta terapéutica satisfactoria, lo que se manifiesta con persistencia o recurrencia de las crisis dolorosas, es necesario estudiar al paciente con métodos radiológicos de contraste (angiografía principalmente) y son candidatos o tratamiento quirúrgico.

NEURALGIA DEL TRIGEMINO.
(áreas que abarca).



NEURALGIA DEL TRIGEMINO. (TRATAMIENTO QUIRURGICO)

En 1756 Nicolus Andre denominó tic douloureux (tic doloroso) al intenso dolor facial conocido en la actualidad como neuralgia trigeminal o neuralgia trifacial. En 1773 John Fothergill describió sus características clínicas.

Aunque se conocía la relación de este dolor tan intenso como el nervio trigémino o con el ganglio de Gasser, y a pesar de los esfuerzos terapéuticos con medicaciones tanto locales como sistémicas y mediante ingeniosas intervenciones quirúrgicas, durante dos siglos no fué posible encontrar un tratamiento definitivo al padecimiento. En las últimas décadas del siglo pasado, los esfuerzos independientes de Victor Horsley, Frank Hartley, Fedor Krause y Charles Frazier, dieron por resultado una intervención que permite el alivio permanente del padecimiento y que constituye un avance más, ya que no se obtuvo respuesta a un tratamiento médico adecuado.

TECNICA DE SPILLER-FRAZIER.

Con el paciente sentado, bajo anestesia local o general.

1. Se reconocen los bordes del zigoma y se traza en forma perpendicular al punto medio de éste una línea discretamente inclinada hacia atrás, de 8 a 10 cm. de longitud. Una vez incididos, los tejidos blandos (piel, aponeurosis, músculo temporal y periostio) se separan y sobre la escama del hueso temporal se practica un punto de trépano.
2. Con la gubia, el orificio del trépano se amplia lo necesario, ya que un orificio pequeño dificultaría mucho las maniobras intracra-neales. Suele ser suficiente un orificio de 5 a 6 cm. de diámetro.

la duramadre que cubre el lóbulo temporal se eleva con una espátula y mediante disección roma con el bisturí, se despega del piso de la fosa media de la base del cráneo.

3. La disección cuidadosa permite localizar el sitio en que la arteria meníngea media penetra al cráneo: el agujero redondo menor o agujero espinoso. La arteria debe ocluirse comprimiéndola mediante la inserción de un pequeño algodón estéril.

Tras electrocoagular la arteria para asegurar la hemostasia, se secciona con bisturí, lo que facilitará la disección ulterior.

4. Poco hacia atrás y por dentro del agujero espinoso, despegando la menínge que en ese sitio se desdobra en dos capas, se alcanzará la rama mandibular o tercera rama del trigémino, que sale del cráneo por el agujero oval; la disección deberá continuarse siguiendo esta rama, hacia arriba y hacia atrás para alcanzar el ganglio de Gasser, situado en el divertículo de Meckel.

5. En seguida debe procederse a la hemostasia más rigurosa posible, incluyendo la del hueso lo que permitirá la observación y diferenciación adecuadas de las estructuras anatómicas.

A continuación se descubre el ganglio de Gasser, mediante disección roma o por medio de cortes con bisturí, pero evitando hasta donde sea posible todo daño sobre los elementos nerviosos del ganglio de Gasser y las fibras de las ramas trigeminales que se descubran de su vaina meníngea.

6. Al terminar la disección de la cápsula de duramadre, quedará al descubierto el ganglio de Gasser.

7. Si a continuación se eleva un poco de la duramadre, podrá reconocerse la raíz o rama posterior del trigémino, que a partir del ganglio de Gasser se dirige hacia la cara anterior de la protuberancia anular en la fosa posterior. Mediante un gancho de nervio, instrumento angulado, fino y romo, debe identificarse y aislarse con una disección muy cuidadosa, el paquete de fibras que constituye la raíz o rama posterior y principal del nervio.
8. Un acercamiento en esta zona, con el microscopio de operaciones, facilitará la disección de las múltiples fibras trigeminales.
9. El objeto de la intervención llega en este momento; habrá que seccionar la raíz posterior del nervio por detrás del ganglio de Gasser. Puede practicarse una sección completa mediante una tijera de Dandy.
10. También puede hacerse con la tijera acodada de Olivecrona.
11. En ocasiones es necesario cortar sólo las fibras que corresponden a las ramas inferiores del trigémino; en tal caso la sección puede hacerse cortando prácticamente rama por rama del haz de fibras que forman la raíz posterior del trigémino, mediante un bisturí angulado.
12. Si se reflejan las fibras seccionadas de la raíz posterior del trigémino y el ganglio de Gasser fuera del divertículo de Meckel, podrá comprobarse que la sección del nervio ha sido adecuada y no que dan fibras íntegras que ocasionen una recidiva dolorosa. Podrá observarse también que ha sido respetada la rama motora, masticadora del trigémino, que sale del cráneo junto con la tercera rama o mandibular del propio nervio. Hacia atrás y arriba puede observarse

el orificio a través del cual la rama posterior del trigémino pasa a la fosa posterior.

13. Para terminar la intervención, una vez asegurada la hemostasia, se retira el elevador cerebral; el lóbulo temporal cubierto por la duramadre ocupará nuevamente su lugar en la fosa media de la base del cráneo. Los tejidos incididos se suturan.

TECNICÁ DE DANDY.

14. En 1934, Walter E. Dandy propuso como tratamiento para la neuralgia facial la sección del nervio trigémino en el ángulo pontocerebeloso en la fosa posterior. Implica mayor riesgo y se realiza con una craneotomía lateral en la escama del occipital; en ella se incide la duramadre.

Por esta vía y una vez desplazado suavemente hacia atrás el cerebelo, se expone el ángulo pontocerebeloso. Los elementos nerviosos y vasculares que pueden identificarse, en orden descendente, son: el grueso tronco que es la raíz posterior del nervio trigémino; una gran vena petrosa que se dirige hacia el seno petroso y que al ascender oculta en su parte anterior la raíz del trigémino; abajo de la vena, el haz que forman los nervios facial, intermediario de Wrisberg y cocleo-vestibular; en el piso de la fosa posterior, el nervio noveno: glosofaríngeo, con el vago o neumogástrico y el espinal en su trayecto hacia el orificio yugular.

15. Aunque resulta más laborioso, también por esta vía puede hacerse una sección parcial del nervio trigémino, aunque es más difícil respetar la raíz motora. De ordinario se emplea esta vía cuando se requiere una sección completa.
16. Al fondo los cabos de la raíz seccionada puede verse la raíz motora indemne. Abajo, cruza la vena petrosa por encima del haz que forman los nervios craneales facial, intermediario y auditivo. Como en la técnica de Spiller-Frazier descrita previamente, tras la sección del nervio y asegurada la hemostasia se sutura la meninge y luego los tejidos superficiales.

CLASIFICACION INTERNACIONAL DE LAS ENFERMEDADES.

- I. Enfermedades infecciosas y parasitarias.
- II. Tumores.
- III. Enfermedades de las glandulas Endocrinas, de la Nutrición y del metabolismo.
- IV. Enfermedades de la Sangre y de los Organos Hematopoyéticos.
- V. Trastornos Mentales.
- VI. Enfermedades del Sistema Nervioso y de los organos de los sen tidos.
- VII. Enfermedades del Aparato Circulatorio.
- VIII. Enfermedades del Aparato Respiratorio.
- IX. Enfermedades del Aparato Digestivo.
- X. Enfermedades del Aparato Genitourinario.
- XI. Complicaciones del Embarazo, del parto y del puerperio.
- XII. Enfermedades de la Piel y del Tejido Celular Subcutáneo.
- XIII. Enfermedades del Sistema Osteomuscular y del Tejido Conjuntivo.
- XIV. Anomalías Congénitas.
- XV. Ciertas causas de Mortalidad y Morbilidad Perinatales.
- XVI. Síntomas y Estados Morbosos mal Definidos.
- XVII. Accidentes, Envenenamientos y Violencias (causa externa).
- XVIII. Accidentes, Envenenamientos y Violencias (naturaleza de la lesión).

O.M.S.

BIBLIOGRAFIA.

- 1.- Finneson; "Síndromes Dolorosos": Salvat, México 1970.
- 2.- Dr. Genaro H. Zenteno-Alanís; Neuralgia del Trigémico: Revista, El Médico, 9, diciembre 1971. 49-52.
- 3.- H. Jinich; "Dolor": Editorial Méndez O. 1974.
- 4.- J. Chatton Milton; Práctica Médica: 4a. ed. El Manual Moderno, México 1980. (1): 1-8.
- 5.- J. W. F. Beks; El Manejo del Dolor: Editorial El Manual Moderno, México 1980. (8): 112-119. (9): 121-130. (10): 132-133. (16): 194-195.
- 6.- Laszlo Schwartz; Charles M. Chayes; Neuralgia Facial: Mundi, Buenos Aires 1973.
- 7.- Mac Bryde Blacklow; "Signos y Síntomas": Interamericana 1973.
- 8.- M.A. Krupp; Diagnóstico Clínico Integral: 6a. ed., El Manual Moderno, México 1980. (32): 553-571.
- 9.- Pain and its Clinical Management; The Medical Clinica of North America: Vol. 52, L., January 1968.
10. Sancho García; "Dolor": Interamericana, México, 1974.

CAPITULO No. III

FARMACOLOGIA.

CLASIFICACION FARMACOLOGICA.ANALGESICOS:

1. NARCOTICOS.
2. NO NARCOTICOS.

- NARCOTICOS:
- I. Naturales.
 - II. Semisintéticos.
 - III. Sintéticos.

I. Naturales.

- a) Alcaloides Fenantrénicos del Opio.
 1. Morfina.
 2. Codeína.
 3. Tebaína.

II. Semisintéticos.

- a) Derivados de la Morfina:
 1. Etilmorfina (Heroína).
 2. Oximorfina.
 3. Dihidromorfinona.
- b) Derivados de la Codeína:
 1. Focodina.
 2. Dehidrocodeinona.
 3. Oxiconona.
- c) Derivados de la Tebaína.
 1. Buprenorfina.

III. Sintéticos.

- a) Serie del Morfinano.
 1. Levorfanol.
 2. Butorfanol.

- b) Serie de la Fenilpiperidina.
 - 1. Meperidina. (Demerol).
 - 2. Alfaprodina. (Nisentil).
 - 3. Anilneridina (Leritine).
 - 4. Fentanil (Sublimaze).
 - 5. Etoheptazina (Zactane).
- c) Serie de la Metadona.
 - 1. Metadona.
- d) Serie del Propoxifeno.
 - 1. Dextropropoxifeno (Darvon)
- e) Serie del Benzomorfanio.
 - 1. Pentazocina (Socigon).
 - 2. Fenazocina.

NO NARCOTICOS: I. Salicilatos.
II. No Salicilatos.

I. Salicilatos.

- a) Acido Salicílico.
- b) Acido Acetilsalicílico.
- c) Salicilato de Sodio.
- d) Salicilato de Metilo.
- e) Acido Salicil Salicílico. (Disalcide) (E.U.)

II. No Salicilatos.

- a) Derivados del Paraaminofenol.
 - 1. Acetaminofen.
 - 2. Fenacetina.
- b) Acido Propiónico.
 - 1. Ibuprofen.
 - 2. Naproxen.
 - 3. Fenoprofen.

4. Flurvíprofen.
 5. Zetoprofen.
- c) Derivados de la Pirazolona (pirazólicos ó pirrólicos).
1. Fenilbutazona.
 2. Oxifenbutazona.
 3. Aminopirina.
 4. Antipirina.
 5. Dipirona.
 6. Apazona.
 7. Sulfinpirazona.
- d) Derivados del Indol.
1. Indometacina.
 2. Sulindac.
- e) Fenamatos.
1. Acido Mefemánico.
 2. Acido Fluflemánico.

Otros:

1. Somepirac.
2. Tolnetín. (E.U.)
3. Serapín (destilado de la sarracena pulporea) (E.U.)

FUENTES DE LOS QUE SE OBTIENEN LOS FARMACOS.ORGANICOS:

Vegetales:

Plantas.- todas las partes de las plantas se emplea.

Raíces.- la parte subterránea alorifflica, por ejemplo: ruibarbo, bella-dona; la parte tuberosa como el acónito y el regaliz.

Bulbo.- tallo modificado; por ejemplo: la escila; tallo subterráneo engrasada, verbigracia, el cólquico.

Albura.- zona leñosa del tronco o de las ramas de los árboles; por ejemplo: cuasia, sándalo.

Rizoma.- tallo subterráneo con hojas, yemas, raíces; por ejemplo: ginebra, helecho macho.

Corteza.- capa externa del tallo por ejemplo: quinina cáscara sagrada.

Hojas.- follaje; por ejemplo: digital belladona.

Flores.- sumidades floridas; por ejemplo: manzanilla, árnica.

Yema.- flores en botón; por ejemplo: clavos. Su extracto; verbigracia, opio.

Fruto.- ovario fecundado y maduro; por ejemplo: coloquintida, anís y algunas vitaminas.

Semilla.- parte esencial de la fruta; por ejemplo: nuez vómica, estrofantina, teobromina.

MICROBIOLOGICAS:

Hongos.- microorganismos sin clorofila; v. gr. antibióticos como la penicilina.

Bacteria.- forma inferior de microorganismos vegetales sin clorofila; por ejemplo: los antibióticos.

Animales.- no se emplean todas las porciones del animal y los principales

son los siguientes:

1. Glándulas: endócrinas o exócrinas; por ejemplo: hormonas, algunas vitaminas, enzimas.
2. Líquidos: sangre, linfa, líquido tisular; por ejemplo: vacunas, antisueros.

INORGANICOS:

METALES, METALOIDES, ELEMENTOS NO METALICOS.

Pueden emplearse solos o combinados.

Los ácidos inorgánicos, álcalis y sales con fuentes importantes.

Los isótopos radiactivos son una fuente cada vez mayor de sustancias útiles.

ORGANICOS O INORGANICOS.

SINTETICOS:

Los preparados sintéticos pueden ser de tipo orgánico, inorgánico o una combinación de ambos.

Son resultado del trabajo químico y forman un número cada vez más grande de fármacos. Pueden ser productos totalmente nuevos como las sulfonamidas, lo fueron en su tiempo, o derivados en su forma como la tiroxina, del extracto del tiroides, el dilaudid del opio, y así sucesivamente.

COMPOSICION DE LOS FARMACOS.

El principio activo de un fármaco es la parte importante de la que depende su acción.

Alcaloides.- compuestos orgánicos que reaccionan con ácido para formar una sal como la harfan los ácidos inorgánicos (fuente amplia de medicamentos); por ejemplo, morfina atropina pilocarpina.

Glucósidos.- compuestos orgánicos que tienen un azúcar; por ejemplo: la digitalina, la estrofantina.

Saponinas.- sustancias, por lo regular glucósidos, cuya acción es semejante a la de los jabones de agua por ejemplo: la sénéga.

Aceites fijos: aceites de plantas que no se evaporan fácilmente (cuando se hidrolizan, dan origen a ácidos grasos y glicerina); por ejemplo aceite de oliva.

Aceites volátiles: compuestos oleosos que dan a muchas plantas su olor característico, como limón, menta o enebro (se evaporan muy fácilmente, por ejemplo, el aceite de enebro).

Taninos.- sustancias fenólicas complejas que araceren en muchas plantas; por ejemplo, ácido tánico.

Resinas.- compuestos sólidos o semisólidos que se obtienen a menudo de la savia de algunos árboles; por ejemplo: el benjuí.

Oleoresinas.- aceites volátiles combinados con resinas; por ejemplo, capaiba.

Acidos orgánicos.- ácidos que aparecen normalmente en muchas plantas, como naranjas, limones y uvas; por ejemplo, ácido cítrico.

Bálsamos.- sustancias líquidas o semilíquidas que contienen resinas y otros materiales; por ejemplo, bálsamo del Perú.

Goma.- carbohidratos coloides que captan agua para formar un material mucilaginoso; por ejemplo, gomas tragacanto y arábiga.

Celulosa.- forma insoluble de los carbohidratos vegetales; v.gr. el algodón y la metilcelulosa.

ANALGESICOS, ANTIINFLAMATORIOS Y ANTIPIRETICOS.

Los salicilatos y fármacos afines difieren de manera importante en la toxicidad y, en consecuencia, en el uso terapéutico. Pocos son suficientemente inocuos para compartir la utilidad de la aspirina como analgésicos antipiréticos de finalidad general. En este contexto los fármacos se clasificarán como antipiréticos, no narcóticos, antiinflamatorios o analgésicos suaves, para diferencia de los opioides o los analgésicos narcóticos. Los opioides administrados por vía parenteral, alivian la mayor parte de tipos y grados de dolor, exclusivamente por el mecanismo central; su uso se acompaña de tolerancia importante, dependencia física y posibilidad de abuso.

En cambio la aspirina, y los agentes semejantes a salicilato, administrados por vía oral, alivian únicamente el dolor benigno a moderado, en su mayor parte por su efecto antiinflamatorio periférico; no se caracteriza por tolerancia importante ni por predisposición a la dependencia física.

HISTORIA Y ORIGEN.

La corteza de sauce (*Salix Alba*), cuya virtud antipirética conocían los antiguos, contiene un glucósido llamado salicina descubierto por Leroux en 1827. Por hidrólisis, la salicina libera glucosa y alcohol salicílico (saligenina). Piria en 1858, elaboró ácido salicílico de la salicina; 6 años después, Cahours preparó ácido salicílico del aceite volátil gaulteria (esencia de Wintergreen). En 1860, Kolbe y Lauteman realizaron la síntesis de este ácido del fenol.

El salicilato de sodio fué usado por primera vez, como antipirético en la fiebre reumática por Buss en 1875, y en el año siguiente Stricker y MacLagan, cada uno por su parte, descubrieron el valor de esta substan-

cia en la fiebre reumática. En 1879, Sée observó que los salicilatos aumentaban la excreción urinaria de ácido úrico y Campbell utilizó en 1879 esta propiedad en el tratamiento de la gota. En 1886 Nencki introdujo en la Medicina el salicilato de fenilo y Dreser en 1899 hizo lo mismo con la aspirina (ácido acetilsalicílico). Los salicilatos sintéticos pronto desplazaron totalmente a los compuestos más caros que se obtenían de las fuentes naturales.

QUIMICA.- El ácido salicílico (ácido ortohidroxibenzoico) es tan irritante que solo puede usarse externamente y por ello se han sintetizado varios derivados del ácido para uso general. Estos forman 2 grupos, ésteres del ácido salicílico, que se obtiene por sustitución en el grupo carboxilo y ésteres salicílicos de ácidos orgánicos, en los que el grupo carboxilo del ácido es conservado y la substancia se hace en el OH fenólico. La aspirina es un éster acético del ácido salicílico. Las relaciones químicas de los salicilatos o fármacos salicílicos, es el radical salicilo, $C_6H_4(OH) \cdot CO \cdot O^-$.

SALICILATOS.

La aspirina, o ácido acetilsalicílico, es el analgésico antipirético y antiinflamatorio más ampliamente empleado. Es prototipo de los salicilatos y de otros fármacos con efectos semejantes, y es el estandar de referencia para comparar y valorar estos agentes.

Se le confía como el analgésico hogareño corriente pero sin embargo es el fármaco que causa envenenamiento más frecuente en niños de corta edad y su potencialidad tóxica grave, si se utiliza inadecuadamente.

PROPIEDADES FARMACOLOGICAS.

ANALGESIA.- Las clases de dolor suceptibles a alivio por salicilatos son los poco intensos, de origen circunscrito o difuso; particularmen-

te susceptibles son cefalalgia, mialgia, artralgia y otros dolores que nacen en estructuras tegumentarias y no en las visceras. Los salicilatos tienen efecto máximo inferior que los narcóticos analgésicos, y en consecuencia, se utilizan solo para dolor de intensidad escasa a moderada. Los salicilatos se utilizan más ampliamente para analgesia que cualquier otra clase de medicamentos. Tienen la ventaja de que el uso crónico no origina tolerancia ni adicción, y que la toxicidad es menor que la de analgésicos más potentes.

Los salicilatos alivian el dolor por efecto periférico y sobre el Sistema Nervioso Central. El efecto periférico de los salicilatos ha sido plenamente comprobado y destacado por Lim (1966). El alivio del dolor resulta de modificación de la causa del mismo en el sitio de origen, que a menudo presenta inflamación. Los salicilatos, al inhibir la síntesis de prostaglandinas que ocurre en los tejidos inflamados, impiden la sensibilización de los receptores del dolor a estímulos mecánicos o sustancias químicas, de la índole de bradicinina, que al parecer participa como mediador en la respuesta dolorosa.

Se ha descrito efectos directos de los salicilatos sobre el S.N.C. que hacen pensar en sitio hipotalámico de la acción analgésica al igual que la antipirética. Ello se apoya por el hecho de que los analgésicos no causan trastornos mentales, hipnosis ni cambios en las modalidades de la sensación excepto el dolor.

PREPARADOS, DOSIS Y VIAS DE ADMINISTRACION.

Los 2 preparados de salicilato que más se usan para efectos generales son, el salicilato de sodio y la aspirina (ácido acetilsalicílico).

El salicilato sódico N.F. es un polvo hidrosoluble blanco, de sabor salino y dulce, se expende en tabletas oficiales que poseen 300 ó 600 mg del fármaco.

La aspirina U.S.P., es un polvo blanco poco soluble en agua (1:300). Se expende en tabletas oficiales con dosis que varia de 65 a 650 mg, cápsulas (300 mg) y supositorios que contienen de 65 a 1300 mg.

El salicilato de Metilo U.S.P. (aceite bétula, aceite de gaulteria, aceite de Wintergreen), es un líquido incoloro, amarillo o rojizo que tiene el olor y el sabor de la gaulteria. Se emplea solo para contra-irritación cutánea en pomadas y linimentos.

El ácido salicílico U.S.P. es un polvo cristalino blanco, de sabor dulzaino acre y es poco soluble en agua (1:460), pero muy soluble en alcohol (1:3).

La dosis de salicilato depende de la enfermedad. La dosis ordinaria de salicilato ó aspirina es de 0.3 a 1.0 g. para los adultos y puede repetirse cada 4 horas. En la fiebre reumática aguda, se emplean dosis mayores.

La vía de administración es casi siempre bucal; raramente tiene ventajas la parenteral y raras veces se necesita. En los niños cuando no retienen el medicamento en el estómago, se puede administrar por el recto en cantidades de 2 por 100 en solución delgada de almidón ó de goma de acacia.

ANTIPIRETICOS ANALGESICOS.

Este grupo comprende los derivados sintéticos de fenol, excluidos los salicilatos, excepto la aspirina. La aspirina es el ácido acetilsalicílico y se emplea extensamente en la artritis; sin embargo tiene uso más amplio.

ASPIRINA.

Goza de aceptación amplia, por el alivio que brinda en dolores moderados.

PROPIEDADES FISICAS Y QUIMICAS.- es una substancia cristalina blanca con sabor amargo, moderadamente soluble en los jugos digestivos.

ACCION.- La aspirina modifica diversas funciones corporales. Su acción analgésica posiblemente depende del bloqueo de las vías talámicas y de disminución de la percepción del dolor. La aspirina disminuye la fiebre en el sujeto hipertérmico, pero no cambia la temperatura en la persona no febril. Tiende a intensificar la respiración, pero afecta muy poco la actividad cardiovascular. La aspirina irrita la mucosa gástrica y puede causar hemorragia moderada. Se le utiliza con precaución, si es que se le utiliza, en sujetos que reciben anticoagulantes, pues tiene propiedades anticoagulantes moderadas. Suele producir alcalosis respiratoria inicial, seguida de compensación renal rápida (excreción de bicarbonatos, sodio y potasio).

USOS TERAPEUTICOS.- alivio de resfriados, cefalalgias, molestias y dolores en los músculos. A ello cabría añadir el alivio de la dismenorrea.

ABSORCION Y EXCRECION.- La aspirina que se absorbe fácilmente en las vías digestivas, es llevada con rapidéz a todas las partes del cuerpo, y se excreta en gran parte en forma original, por los riñones.

En un preparado amortiguado posiblemente disminuye la acidez gástrica.

PREPARADOS Y DOSIS.

La aspirina (U.S.P., ácido acetilsalicílico, B.P., muchos nombres comerciales), se administra en dosis de 0.3 a 0.6 g. por vía bucal cada 3 a 4 horas. Se prepara en muchas formas para adultos y niños. Un medicamento semejante empleado para las mismas finalidades que la aspirina, es salicilamida (N.F., Dropsprin, Salamida, Cetamide), en dosis de 0.3 a 2 g. por vía bucal, cada 3 o 4 horas. La aspirina es un ingrediente de muchos preparados para aliviar dolores poco intensos.

EFFECTOS SECUNDARIOS, TOXICIDAD Y TRATAMIENTO.

Rara vez hay síntomas secundarios con las dosis bajas. En dosis masivas, como la que se emplea en la artritis, puede haber intoxicación por salicilatos (salicilismo). En pequeñas cantidades en algunas personas pueden causar irritación gástrica y erupción cutánea. Algunas personas son alérgicas a la aspirina, y basta una sola dosis para causar incluso la muerte, por edema de la laringe. (muy raro que se presente).

INTERACCIONES.

La aspirina, que es el ácido acetilsalicílico, comparte interacciones con otros salicilatos, que incluyen intensificación de la acción de los anticoagulantes bucales, de la Ametopterina (Methotrexate), y el ácido paraaminosalicílico (PAS). En este último caso puede aparecer toxicidad por una acción aditiva.

ANTIPIRETTICOS Y ANALGESICOS.

DERIVADOS DE LA PIRAZOLONA.

La aminopirina, la dipirona y la antipirina son derivados sintéticos de la pirazolona. Han sido substituídos por medicamentos más eficaces y menos tóxicos.

En la práctica diaria la antipirina se emplea para disminuir la fiebre, y

la aminopirina para producir analgesia, en tanto que la dipirona, y un derivado de la aminopirina, se emplea para ambas finalidades. Los 3 medicamentos son tóxicos: la aminopirina y la dipirona causan agranulocitosis; también causan erupción cutánea, mareo, depresión taquicardia, cianosis, diaforesis y colapso.

La aminopirina era el principal ingrediente en muchos remedios contra el dolor de cabeza, pero actualmente está prohibido su empleo.

AMINOPIRINA (Amidofebrin, Amidopirina, Piramidón), 0.3 g. cada 4 horas, según sea necesario.

ANTIPIRINA (N.F., Pirazoline), 0.3 g. cada 4 horas según sea necesario.

DIPIRONA (Nevaldín, Diprone), 0.3 g. a 0.6 g. 3 ó 4 veces al día.

La dipirona también se administra por vía parenteral a razón de 0.5 g. a 1 g. cada 3 horas, según sea necesario.

DERIVADOS DE PARAAMINOFENOL O ANILINA.

El acetaminofen, la acetanilida y la fenacetina, derivados de la anilina, se emplean para muchos tipos de dolores poco intensos como cefalalgia, mialgia, artralgia, dismenorrea y neuralgia; también tiene ciertas acciones antipiréticas. Son capaces de causar síntomas tóxicos agudos, (por dosis excesiva), o tóxicos crónicos (empleo prolongado). Entre los primeros están debilidad, anorexia, mareo, náuseas, entumecimiento de las extremidades y palpitación. La acetanilida, es considerado como la sustancia más tóxica, y el acetaminofen como el menos tóxico de los derivados de la anilina.

En el caso de la acetanilidina, puede causar hábito. La fenacetina ha sido señalada como causa de discrasias sanguíneas. Ninguno de los medicamentos debe ser ingerido por bastante tiempo, excepto bajo supervisión médica directa. Todos se administran por vía bucal y se absorben fácilmente por vías intestinales, y se excreta por los riñones. Las dosis son:

Acetaminofen (N.F., Amadil, Tempre, Tylenol, Tralgan), en dosis de 0.3 a 0,6 g. según sea necesario.

Acetanilid (Acetilanilina, Antifebrin), 0.2 g. según sea necesario.

Fenacetina (U.S.P., Acetofenetidina), 0.3 g. según sea necesario.

Suele combinarse con aspirina, fenacetina y cafeína; la dosis suele ser de 210 mg. de aspirina 150 mg. de fenacetina y 30 mg. de cafeína.

Otros medicamentos suelen combinarse con los señalados, y los más comunes son codeína y fenobarbital.

ANALGESICOS SINTETICOS.

Varias fármacos sintéticos son analgésicos eficaces: actúan de manera muy semejante a como le hacen los opiáceos, con el mismo fin. Gran parte del comentario acerca del opio vale para estos preparados; algunos de ellos no presentan el problema de crear hábito, y muchos, en caso de hacerlo, en grado muchísimo menos que la morfina.

CLORHIDRATO DE MEPERIDINA (DEMEROL) y medicamentos semejantes.

PROPIEDADES FISICAS Y QUIMICAS.- la meperidina, la alfaprodina y la anileridina (Leririne), son derivados semejante de fenilpiperidina; forman sales ácidas fácilmente solubles. La piminodina es semejante en estructura química.

ACCION.- la meperidina parece actuar como la morfina, al modificar la reacción efectiva al dolor. Produce sedación y relajación y disminuye el volumen ventilatorio, pero no la frecuencia de la respiración. En el sujeto acostado, no se advierte efecto apreciable alguno en el aparato cardiovascular. Sin embargo el individuo que camina puede mostrar descenso en la presión arterial, y sufrir síncope, como consecuencia. La meperidina no es antiespasmódico; disminuye moderadamente la actividad gastrointestinal, pero no tiene como efecto secundario el estreñimiento y no produce miosis.

USOS TERAPEUTICOS.- estos medicamentos combaten el dolor moderado e intenso; actúan en forma semejante, pero la meperidina es la más empleada. Se usan para anestesia preoperatoria y postoperatoria y para analgesia obstétrica. Estos medicamentos producen menos presión que los opiáceos.

ABSORCION Y EXCRECION.- La meperidina que se absorbe fácilmente por cualquier vía de la administración, se distribuye en todos los líquidos corporales. Parte de ella se conjuga con las proteínas de la sangre. Es desmetilada por el hígado y excretada por los riñones.

EFECTOS SECUNDARIOS.- los efectos secundarios principales son diaforesis, mareo, euforia, palpitaciones, síncope y náuseas. Producen menor estreñimiento que los opiáceos; en la intoxicación aguda inducen menor depresión respiratoria que la morfina.

La Nalorfina (Nalline) es un antídoto eficaz.

INTERACCIONES.- cuando se aplica meperidina (Demerol) junto con atropina aparece un efecto adictivo. Si se administra con la furazolidona (Furoxone), se intensifica la acción de la meperidina, pero se inhibe la de la furazolidona. Lo mismo es válido en el caso de los inhibidores de la monoaminoxidasa; la acción de la meperidina es intensificada, y se inhibe la de los inhibidores de la monoaminoxidasa. La fenotiacina tiende a intensificar el efecto sedante de la meperidina. Si se aplica simultáneamente Promacina (Sparine) por vía parenteral junto con la meperidina o en un plazo muy breve después de administrar la primera, el paciente puede sufrir colapso.

CONTRAINDICACIONES.- los medicamentos no deben emplearse junto con inhibidores de la monoaminoxidasa, ni darse a sujetos sensibles a ellos.

CLORHIDRATO DE METADONA (N.S.P., B.P., Adanon, Dolofina, Amidone (C)) puede aplicarse por vía subcutánea o bucal.

Es un medicamento sintético cuya estructura es distinta a la de la morfina. Sin embargo, su acción se asemeja mucho a la de ella. Por vía bucal es más eficaz que la morfina; se absorbe fácilmente en las vías digestivas, y es inactivadas parcialmente por el hígado y excretado por los riñones. La dosificación es de 5 a 10 mg. por vía bucal o parenteral; es eficaz durante 3 ó 4 horas.

La Metadona actúa con mayor lentitud que la morfina y su acción es acumulativa. Se la emplea para aliviar el dolor, el cólico renal y la tos intensa.

Suele utilizarse en vez de la morfina o la heroína al tratar la toxicomanía. A semejanza de la morfina crea dependencia, pero los síntomas de abstinencia son menos intensos.

La metadona produce depresión respiratoria, estreñimiento y miosis; también causa náuseas, vómitos, sequedad bucal y somnolencia.

EL TARTRATO DE LEVORFANOL (U.S.P.) Levodromoran; levorfan (C), es semejante a la morfina cuando se administra por vía parenteral, y a la metadona cuando se administra por vía bucal. Es un polvo cristalino blanco, con sabor amargo su solubilidad en agua es moderada. Su acción dura más y su dosificación es menor (2 ó 3 mg.), que en el caso de la morfina. Se le usa para combatir el dolor moderado e intenso. El levorfanol es capaz de producir tolerancia y enviciamiento, pero con mayor lentitud que la morfina.

LA METOTRIMEPRACINA (Lavoprome), y la levomepromacina (Nazinan) (C), son analgésicos sintéticos derivados de la fenotiacina. Se aplican por vía intramuscular en dosis de 20 mg. (5 a 10 mg. en el anciano). Causan hipotensión ortostática, y por esta razón rara vez se aplican a personas acostadas en cama.

LA FENAZOCINA (Xenagol (C)) es un derivado del Benzomorfan, más potente que la morfina, y tiene los mismos efectos secundarios, tolerancia y capacidades de crear enviciamiento. Se aplica por vía intramuscular en dosis de 2 mg. según sea necesario.

PENTAZOCINA (Talwin). Es miembro del mismo grupo de la fenazocina, pero a diferencia de esta última y otros medicamentos del grupo, es un antagonista poco potente de los narcóticos, con propiedades analgésicas.

PROPIEDADES FISICAS Y QUIMICAS.- es un medicamento sintético con una estructura química compleja. Es derivado de benzazocina (o benzomorfan). La pentazocina es una substancia cristalina blanca, soluble en solución acuosa ácida.

ACCION.- la pentazocina alivia cualquier tipo de dolor, pero no se ha conocido a fondo su mecanismo exacto de acción. Se necesita una dosis mayor que la morfina, pero menor que la meperidina para obtener los mismos efectos y su actividad antinarcótica es mucho menor que la de la nalorfina.

USOS TERAPEUTICOS.- se emplea para aliviar el dolor agudo y crónico, especialmente de intensidad moderada o grande, como medicamento preoperatorio y postoperatorio, en casos de urgencias, y durante el parto.

PREPARADOS Y DOSIS.

Lactato de Pentazocina (N.F.) (Talwin) 20 a 60 mg. por vía bucal, 50 a 100 mg. por vía parenteral cada 3 a 4 horas, según sea necesario.

FORMA DE ADMINISTRACION.- por vía bucal, subcutánea, intramuscular o intravenosa.

EFFECTOS SECUNDARIOS.- estreñimiento y depresión respiratoria rara vez ocurren con la pentazocina. Los más señalados son: vértigo, mareo, vómitos y euforia.

TOXICIDAD Y TRATAMIENTOS.- la toxicidad grave con depresión respiratoria moderada ocurre solo con dosis excesiva. No deben emplearse en estos casos nalorfina ni levalorfan. En vez de ello la Naloxona (Norcan) es el fármaco de elección.

CONTRAINDICACIONES.- no se ha establecido la inocuidad de este medicamento en niños y embarazadas. Esta contraindicado en pacientes de hipertensión intracraneal.

ANESTESICOS LOCALES.

Historia y origen.- 1860-Cocaína por Nieman, usado por Koller 1884 en Oftalmología.

Procaína 1905 por Einhorn seguido por otros ésteres tetracaína, clorho-procaína, benzocaína.

Amidas introducidas en 1943 por Lofgren-Lidocaína seguido por Mepivacaína, Prilocaína, Bepivacaína.

TIPOS DE ESTERES. (derivados del ácido para-aminobenzoico).

AMIDAS (derivados del ácido diethylamino acético).

Los anestésicos locales útiles tienen configuración química común, porción aromática, porción amina separados por una cadena intermedia. Amida o éster ocurre un enlace entre la porción aromática y la cadena intermedia.

Esteres.- metabolizados por hidrólisis por pseudocolinesterasa en plasma, ellos tienen mayor potencial alergénico que las amidas, si bien, las amidas con metil-parabenzeno como preservativo pueden tener efectos similares.

Amidas.- metabolizadas por degradación enzimática en el hígado.

La actividad está en el aspecto interno de la membrana del nervio por difusión de los canales de sodio, hacen más lenta la elevación en el potencial y no permiten que los estímulos despolarizantes alcancen un potencial de umbral. Esta alteración es dada por diferencias en el índice de solubilidad lípido agua, el cual;

1. Incrementa cuando se alarga las cadenas intermedias en ciertos puntos.
2. Cambios de un grupo butil a amina terminal de mepivacaína que se transforma en bupivacaína.

Sustitución del grupo metilo a una cadena intermedia de Lidocaína que se transforma en Etidocaína.

Incrementando la tasa de metabolismo, se incrementa la toxicidad.

La efectividad depende de:

1. Sitio de inyección (intensidad de flujo sanguíneo) (menos flujo se reabsorbe menos).
2. Adición de catecolaminas (disminuye la absorción).
3. Potencia intrínseca de la droga.
4. Cantidad de la droga.
5. Concentración de la droga, en el sitio de aplicación.

EFFECTOS COLATERALES.

Los anestésicos locales son potentes depresores cardiacos y tienen en consecuencia efectos antiarritmicos.

Habitualmente a dosis anestésicas no producen bloqueo motor.

EFFECTOS INDESEABLES.

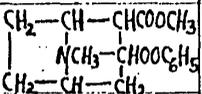
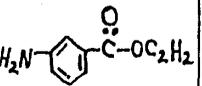
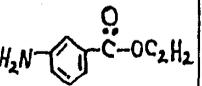
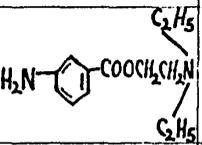
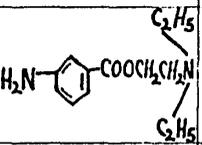
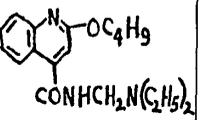
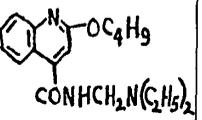
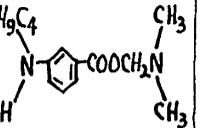
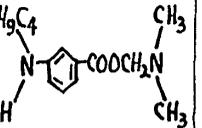
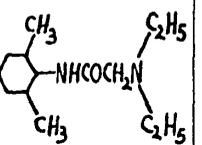
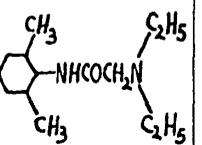
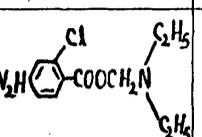
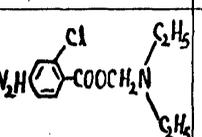
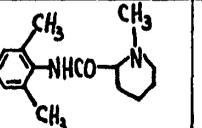
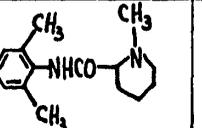
Toxicidad manifestada con flacidéz muscular. La toxicidad en el Sistema Nervioso Central está manifestada por: irritabilidad, letargia, depresión de la actividad neuronal, convulsiones, bloqueo neuromuscular, o bloqueo iatrogénico.

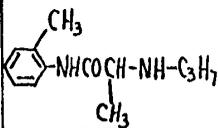
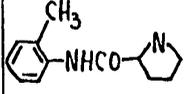
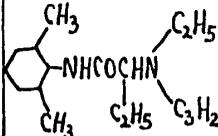
Reacciones de hipersensibilidad que pueden manifestarse con simple prurito o urticaria, rinitis vasomotora, rinorrea, hasta reacciones más graves, como el edema angioneurótico, edema de la glotis y ó choque anafiláctico, sobre todo con bloqueadores tipo éster.

EXCRECION.

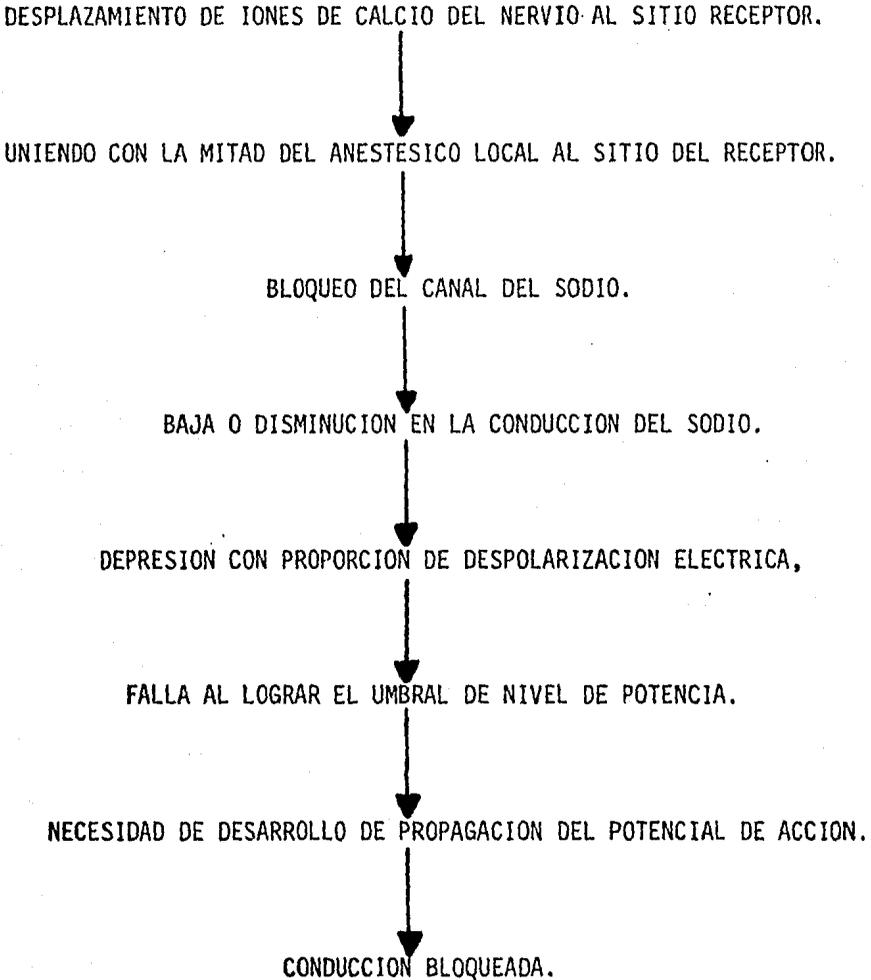
Riñón.- en menor proporción por bilis. La eliminación es inversamente proporcional al PH, incremento de la excreción. (acidéz).

REPRESENTANTE, AGENTES ANESTESICOS LOCALES EN USO CLINICO COMUN.

NOMBRE PROPIO COMUN Y GENERICO	ESTRUCTURA QUIMICA	AÑO DE INICIO DE USO CLINICO	USO PRINCIPAL DEL ANESTESICO	PREPARACION COMERCIAL.
COCAINA		1884	tópico	volumen ó masa en polvo ó polvora.
BENZOCAINA		1900	tópico	20% unguento 20% aerosol.
AMERICAINA		1900	tópico	20% unguento 20% aerosol.
PROCAINA		1905	infiltración u espinal.	10 y 20mg/ml solución 100mg/ml solución.
NOVOCAINA		1905	infiltración u espinal.	10 y 20mg/ml solución 100mg/ml solución.
DIBUCAINA		1929	espinal	0.667, 2.5 y 5 mg/ml solución.
NUPERCAINA		1929	espinal	0.667, 2.5 y 5 mg/ml solución.
TETRACAINA		1930	espinal	Niphanoid crystals, 20mg/ml 10 mg/ml solución.
PONTOCAINA		1930	espinal	Niphanoid crystals, 20mg/ml 10 mg/ml solución.
LIDOCAINA		1944	infiltración bloqueo nervio periférico epidural espinal tópico tópico	5 y 10mg/ml sol. 10,15 y 20 mg/m sol. (bis). 50 mg/ml sol. 2.0 % gel. vis. 2.5 %, 5.0 % unguento.
XILOCAINA		1944	infiltración bloqueo nervio periférico epidural espinal tópico tópico	5 y 10mg/ml sol. 10,15 y 20 mg/m sol. (bis). 50 mg/ml sol. 2.0 % gel. vis. 2.5 %, 5.0 % unguento.
CLORHOPROCAINA		1955	infiltración bloqueo nervio periférico epidural.	10mg/ml sol. 10 y 20 mg/ml solución. 20 y 30 mg/ml solución.
NESACAINA		1955	infiltración bloqueo nervio periférico epidural.	10mg/ml sol. 10 y 20 mg/ml solución. 20 y 30 mg/ml solución.
MEPIVACAINA		1957	infiltración bloqueo nervio periférico epidural.	10mg/ml sol. 10 y 20 mg/ml solución. 10,15 y 20 mg/ml. solución.
CARBOCAINA		1957	infiltración bloqueo nervio periférico epidural.	10mg/ml sol. 10 y 20 mg/ml solución. 10,15 y 20 mg/ml. solución.

PRILOCAINA CITANEST		1960	infiltración bloqueo ner- vio periférico epidural.	10 y 20mg/ml sol. 10,20 y 30 mg/ml solución 10,20 y 30mg/ml solución.
BUPIVACAINA MARCAINA		1963	infiltración bloqueo ner- vio periférico epidural.	2.5 mg/ml sol. 2,5, 5 mg/ml solución. 2.5, 5 y 7.5 mg/ml solución.
ETIDOCAINA DURANEST		1972	infiltración bloqueo ner- vio periférico epidural.	2.5 y 5 mg/ml solución. 5 y 10 mg/ml solución. 5 y 10 mg/ml solución.

PREPARACIONES VALIDAS EN LOS ESTADOS UNIDOS.

SECUENCIA DE CASOS DE BLOQUEO CON ANESTESIA LOCAL.

Recopilación de electrofisiología y casos de iones dirigiendo al bloqueo de la conducción siguiendo la exposición de un nervio a un agente anestésico local.

RELATIVO EN VITRO Y EN VIVO. PROPIEDADES ANESTESICAS DE VARIOS AGENTES.

AGENTES	POTENCIA RELATIVA.	ATAQUE	DURACION	POTENCIA RELATIVA	ATAQUE	DURACION	I. V. TOXIC. F
<u>BAJA POTENCIA</u>							
PROCAINA	1	3-5	15-20	1	15-20	60-90	1
<u>POTENCIA INTERMEDIA</u>							
MEPIVACAINA	2	3-5	15-20	2	10-15	120-180	2.3
PRILOCAINA	3	3-5	15-20	2	10-15	120-180	1.3
CLORHOPROCAINA	4	3-5	15-20	2	10-15	30-60	0.8
LIDOCAINA	4	3-5	15-20	2	10-15	90-150	2.1
<u>GRAN POTENCIA</u>							
TETRACAINA	16	8-10	100-120	8	20-30	240-360	20
BUPIVACAINA	16	3-5	100-120	8	15-25	240-360	12.5
ETIDOCAINA	16	3-5	100-120	6	10-15	240-360	12.0

DATOS DERIVADOS DEL AISLAMIENTO DEL NERVIO CIATICO EN RANA.DATOS DERIVADOS DE ANESTESIA PERIDURAL ESTUDIADO EN HOMBRE.

Desde el punto de vista químico, los anestésicos locales pueden clasificarse en 2 grupos:

1. ANESTESICOS QUE CONTIENEN UN ENLACE ESTER.
2. ANESTESICOS QUE CONTIENEN UN ENLACE AMIDA.

Esta diferencia en la estructura química produce importantes diferencias farmacológicas entre los 2 grupos, especialmente en lo que se refiere a metabolismo, duración de acción y efectos secundarios.

El grupo Ester puede sufrir una subdivisión ulterior de Ester químico, o sea del ácido aromático, que está formado por un radical (R) y su grupo carboxilo unido a él.

En los anestésicos locales de mayor uso, éste ácido puede ser el ácido benzoico, el ácido P-aminobenzoico. A estas diferencias químicas corresponden también ciertas diferencias farmacológicas que se manifestarán sobre todo en algunos efectos secundarios. Así mismo se puede modificar la porción alcohólica de la molécula introduciendo un grupo amino terciario, este cambio origina diferencias en la potencia y la acción de los anestésicos locales de tipo Ester, así por ejemplo en la tetracaína (pontocaína) la simple sustitución, en el ácido P-aminobenzoico, del grupo P-amino por un radical butilo, alarga de manera extraordinaria la duración de acción y la potencia de dicho anestésico.

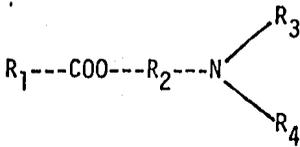
El grupo Amida es algo menos heterogéneo desde el punto de vista químico que el grupo Ester, en este grupo (R), corresponde generalmente al hidrocarburo aromático Xileno ó puede estar unido al grupo amino Xilidina, en este último caso se conoce con el nombre de Xilidinas. En la Prilocaína (Citanest), anestésico de fabricación muy reciente al tolueno o la toluidina substituye al Xileno o a la Xilidina. También puede haber diferencia en la porción substituída del ácido aminobenzoico del grupo Amida que con-

duce a diferencias en el metabolismo y en la duración de la acción de éstos compuestos.

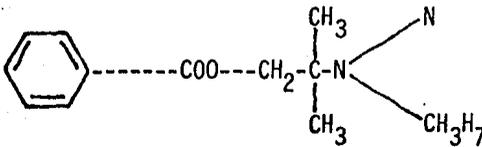
ESTRUCTURA QUIMICA.

ESTER.

FORMULA GENERAL.

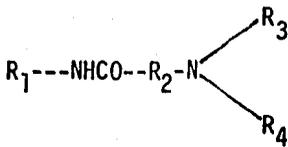


MEPRILCAINA.

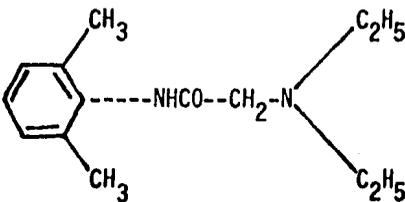


AMIDA.

FORMULA GENERAL.



LIDOCAINA.



PROCAINA.

La procaína ha sido durante muchos años la droga de elección para Anestesia Regional, desde su introducción se han ensallado y sintetizado, clínicamente gran número de drogas, después abandonadas mientras que la procaína permanece como el standar de comparación para las drogas que se emplean en infiltración y bloqueo nervioso. La cocaína se abandonó para estos fines hace varios años ya que era difícil de esterilizar, con poca estabilidad y de acción sumamente variable en la práctica, el uso de la cocaína se limita en la aplicación tópica a la mucosa de la nariz, faringe, laringe, traquea y bronquios.

La procaína prototipo de una serie de esteres del ácido paraaminobenzoico fué introducida en el año de 1905 por Einhorn y se dispuso de la misma durante muchos años con el nombre comercial de NOVOCAINA, se le dieron también otros nombres que finalmente cayeron en deshuso. La procaína brindaba ciertas ventajas sobre la Cocaína, Estovafina y otras drogas disponibles cuando ésta se sintetizó no posee acción tóxica, pero es útil en todas las demás formas de Anestesia Regional. Se hidroliza rápidamente por las colinesterasas en el plasma y en el hígado, la duración del efecto de la procaína, varía según el sitio de la inyección, en el conducto raquídeo es un poco mayor que una hora, en otras regiones del cuerpo la duración es mayor, pero puede prolongarse por acción de vasoconstrictores, casi siempre con Adrenalina.

Algunas de las características de la Procaína se mencionan enseguida:

1. Puede esterilizarse sin descomponerse en Autoclave a 120°C, resiste varios tratamientos de Autoclave, pero es recomendable usarle después del primer tratamiento.
2. Es fácil y completamente soluble en soluciones salinas frías.

3. Sus soluciones no irritan los tejidos, su PH es de 6.0 a 6.8 máximo.
4. Sus soluciones son rápidas y totalmente absorbidas localmente.
5. No es tóxica en aplicación local y no produce lesión en partes blandas y nervios.
6. Posee toxicidad escasa, sus soluciones son compatibles con vasoconstrictores.

Cuando se administra Procaína en inyección el comienzo de la Analgesia es casi inmediato, si se emplea por infiltración transcurre un periodo latente de 1 minuto. La duración de la anestesia varía según el lugar de la inyección, pero en la mayor parte de los casos se logra efecto máximo en pocos minutos.

TETRACAÍNA.

La tetracaína se encuentra disponible en forma cristalina y en solución, es 10 veces más potente y otras tantas más tóxica que la Procaína, pero como tan solo se necesita 1/10 de solución la toxicidad relativa es la misma que la de la Procaína, mientras que la duración de su acción es aproximadamente del doble.

Los microcristales utilizados para la anestesia raquídea son instantáneamente solubles, existen soluciones acuosas para bloqueo y uso tópico; la concentración usual para infiltración es de 0,1 por 100 y para bloqueo nervioso 0.2 por 100, se preparan también mezclas para anestesia raquídea con procaína al 1 por 100, la tetracaína es estable y puede esterilizarse en autoclave, el polvo también es estable y tiene una semidesintegración muy prolongada, conservándose durante varios años, la tetracaína es uno de los más potentes entre los Anestésicos locales tópicos.

CLORHOPROCAÍNA.

Clorhoprocaína es un anestésico local similar a Procaína en estructura química y acción farmacológica, se trata de un derivado monohalogenado, los

los derivados halogenados de procaína poseen un comienzo más rápido de acción que procaína y su potencia anestésica es algo mayor. Se ha sostenido que la Clorhoprocaína es por lo menos 2 veces más potente que Procaína y su potencia anestésica es algo mayor, pero la experiencia clínica no comprueba semejante acierto, su toxicidad es semejante a procaína lo mismo que las manifestaciones generales dependientes de factores plasmáticos altos de la droga. Clorhoprocaína es rápidamente hidrolizada por las esterases de la sangre y por lo tanto según se afirma su toxicidad es menor, se desconocen los productos de la hidrólisis, como ocurre en otros anestésicos similares, la mezcla de adrenalina prolonga la anestesia en un 100 y disminuye la toxicidad general.

Clorhoprocaína lo mismo que la procaína no es eficaz tópicamente en la piel y mucosa se usa esta droga primariamente para infiltración, bloqueo de campo, bloqueo nervioso y anestesia caudal y epidural, para anestesia por infiltración se emplean concentraciones de 1 por 100 pudiendo añadirse adrenalina al 1:200 000, los volúmenes de 75 ml. suelen bastar para bloqueo nervioso no excediendo la cantidad total de 1 g. para infiltración puede emplearse solución al 0.5 por 100 en volúmenes hasta de 150 ml. aprox. el preparado comercial para uso de los dentistas recibe el nombre de Versacaína.

HEXILCAINA.

Hexilcaína es un derivado del ácido benzoico, química y farmacológicamente afín a Piperocaína y Cocaína, es útil esta droga para infiltración local, bloqueo nervioso y de campo, anestesia epidural, raquídea y tópica. El comienzo de la anestesia es similar al de la Procaína, al grado de parálisis motora y la duración de la anestesia mayor, aunque Hexilcaína no es tan eficaz a este respecto como Tetracaína, por la duración de su efecto es intermedia entre Procaína y Tetracaína y las manifestaciones tóxicas son simi-

lares a las de Procaína, la cantidad máxima inyectada no debe excederse de 1 g. pueden usarse hasta 75 ml. en una solución al 1 por 100 para anestesia por infiltración y hasta 200 ml. de la solución a 0.5 por 100, las soluciones más diluidas se inyectarán con aumento de volumen.

Para bloqueo nervioso o se recomiendan volúmenes de 100 ml. de solución al 100 % para bloqueo caudal y anestesia epidural lumbar, soluciones al 2 por 100 que no exceden de 25 ml. puede ejecutarse anestesia raquídea con dosis única en cantidades que varían de 15 a 20 ml. según el nivel de anestesia deseado.

LIDOCAINA.

La lidocaína difiere químicamente de la mayor parte de los anestésicos locales ya que es una amida mientras los otros son ésteres, la base forma una sal de clorhidrato que no se aísla fácilmente de la solución, lidocaína es un anestésico local potente que produce anestesia externa, densa y rápida siendo más eficaz que el clorhidrato de Procaína, cuando se bloquea el plexo branquial con Procaína los efectos motores son abolidos tan solo parcialmente en las mismas circunstancias, la lidocaína induce parálisis muscular total en el antebrazo, como quiera que sea la lidocaína no es un Ester, no es hidrolizada por la colinesterasa, pero experimenta destoxificación por oxidación y desmetilación en el hígado.

El índice de biotransformación en cuanto a su rapidéz es idéntico al de la Procaína la droga es conjugada hasta cierto punto también por el hígado y excretada por la orina, la lidocaína es compatible con adrenalina con la cual puede convivirse para demorar su absorción, la capacidad de difusión y penetración en los tejidos es mucho mayor con lidocaína que cualquier otro anestésico de uso corriente.

Lidocaína produce ciertas reacciones generales raras no observadas con otras

drogas en efecto, causa a menudo, vértigo lexitud y a veces amnesia sobre todo cuando se emplea sin adrenalina, esta droga no produce irritación local y los efectos generales consecutivos a concentraciones plasmáticas elevadas son similares a los de la procaína, puede ocurrir, hipertensión, palidez, sudoración vómitos, contracturas, convulsiones y depresiones cardiacas.

La dosis total inyectada en 24 horas no debe excederse de 500 mg. lidocaína es eficaz en concentraciones bajas de pequeños volúmenes, y no debe emplearse en más de la mitad de la concentración normalmente requerida si se usara Procaína para fines similares.

En general suele ser suficiente 50 ml. de ésta solución pero en Cirugía mayor extensiva se ha usado hasta 100 ml.

MEPIVACAÍNA.

La mepivacaína es químicamente afín a lidocaína ya que se trata de una Amida de configuración similar y farmacológicamente posee las mismas características, ésta droga es unas 2 veces más potente y tóxica que la procaína, el clorhidrato es soluble en agua y estable. Mepivacaína es un anestésico local potente que produce anestesia extensa y rápida, como su equivalente, lidocaína, no es un Ester y por lo tanto no se hidroliza por las colinesterasas del plasma, al contrario experimenta biodegradación en el hígado por oxidación y desmetilación, al parecer la acción de Meperidina se prolonga más que la de Lidocaína, se afirma también que produce efecto vasoconstrictor local que la diferencia de la mayor de los anestésicos locales, la capacidad de difundirse en los tejidos en el organismo es menor que la de la Lidocaína.

Las reacciones generales observadas con Mepivacaína son parecidas a las que ocurren con otros anestésicos locales, sin embargo no se observan con Mepi-

vacaína, el vértigo, la laxitud y amnesia, características con el uso de la Lidocaína.

La dosis total en cualquier circunstancia no debe excederse de 1.0 g. se emplea solución al 1.0 por 100 para infiltración y bloqueo de campo y 2 por 100 para bloqueo nervioso y de los plexos branquial y caudal, combinada con Adrenalina se prolonga la duración de su acción.

PRILOCAINA.

Prilocaína es análoga químicamente a Lidocaína y Mepivacaína, posee sin embargo un grupo metilo unido al anillo de benceno en lugar de 2, y por lo tanto difiere de aquellas por ser un derivado de toluidina y no de Xilol, desde el punto de vista farmacológico es también similar a aquellas, es mínima la diferencia en cuanto a su eficacia, las manifestaciones físicas y tóxicas son casi idénticas a la de otros bloqueadores locales, en efecto, se observan convulsiones y depresiones cardiacas, lo mismo que con Procaína y Lidocaína, sin embargo se tiene la impresión general de que la toxicidad es menor gramo con gramo que con éstos últimos anestésicos.

A veces se observa Metahamoglobinemia después de un total de 0.5 g. incluso en sujetos robustos.

En el espacio epidural, la duración de acción de Prilocaína sin adrenalina es mayor que la producida con Adrenalina. Informes clínicos indican que su acción es más prolongada que la Lidocaína pero a concentraciones más elevadas. Así pues la Adrenalina prolonga más su acción. La dosis máxima no debe de excederse de 1.0 g.

Los anestésicos locales pueden definirse como compuestos que al ser aplicados localmente en concentraciones que no producen efectos tóxicos locales o generalizados, interrumpen de manera reversible la conducción de impulsos a lo largo de las fibras nerviosas.

Los anestésicos locales afectan a las células nerviosas en el Sistema Nervioso Central, los nervios periféricos, la unión neuromuscular y las células musculares.

ACCION DE LOS ANESTESICOS LOCALES SOBRE LOS TRONCOS NERVIOSOS.

Para bloquear un nervio entero se necesita cierto intervalo de tiempo para permitir la difusión de los anestésicos a través del nervio.

La vaina del nervio es la primera barrera que encuentra el anestésico; eliminando esta vaina se logra reducir el tiempo de bloqueo casi a la mitad. Hecho de que el anestésico solo puede penetrar en los espacios interfibrilares del nervio, constituye otro obstáculo a su paso. Por último en vista de que el anestésico al penetrar en el nervio, queda unido al tejido nervioso el proceso de difusión se hará también con más dificultad. Conforme va disminuyendo el diámetro del nervio y aumentando la concentración de la forma activa del anestésico, se acorta el tiempo de bloqueo.

El coeficiente de difusión para la Lidocaína fué de $3.0 \text{ por } 10^{-7} \text{ cms}^2/\text{seg.}$

Se ha demostrado que el anestésico local aplicado sobre una fibra nerviosa aislada bloquea casi instantáneamente la conducción de impulsos siempre y cuando la concentración del anestésico, sea superior a la concentración misma. La aplicación de anestésicos locales a una fibra nerviosa miélinica aislada producirá un efecto de bloqueo solo a nivel del nódulo de Ranvier o sea el único punto donde los iones pueden atravesar la membrana.

Si el potencial de reposo de la membrana se elimina o reduce por debajo de un determinado nivel al estímulo no tendrá ningún efecto y el nervio queda-

rá bloqueado para la transmisión de los impulsos.

Bishop, Benuett, Chiburg y Straub demostraron que los anestésicos locales provocan una ligera hiperpolarización lo cual estabiliza la membrana de tal manera que el estímulo ya no tendrá ningún efecto.

Los anestésicos locales no modifican la captación del oxígeno por el nervio, con esto únicamente queda afectado el transporte pasivo de los iones a través de la membrana. Además tanto la "respuesta local" como el potencial de acción propagado desaparecen después de la aplicación de los anestésicos, los anestésicos locales ejercen su acción de bloqueo impidiendo un aumento de la permeabilidad de la membrana para el sodio.

Se desconoce el mecanismo que rige el aumento de la permeabilidad para el sodio de la membrana de la fibra nerviosa cuando se produce la estimulación de la fibra del nervio, todo posee indicar que en el nervio en reposo, los iones de Calcio participan en el bloqueo casi total del paso de los iones de sodio a través de la membrana. La estimulación de la fibra puede, ya sea alejar los iones de calcio o bien cambiar su orientación, lo cual permite la penetración del sodio a la membrana.

Una disminución en la concentración de los iones de Calcio alrededor de las fibras nerviosas origina una actividad nerviosa espontánea, mientras que en una solución sin Calcio, ocurre una despolarización. Esto indica que en la membrana existe un aumento de la conductancia para el Sodio.

La procaína puede repolarizar la membrana que quedó despolarizada por la acción de una solución sin Calcio y que la Cocaína puede permitir la actividad espontánea originada por la precipitación del Calcio.

ANESTESICOS LOCALES.

Los anestésicos locales pueden inducir una insensibilidad local reversible sin disminuir la conciencia del paciente.

Su acción está basada en la interferencia en un proceso fundamental en la fisiología del nervio; la generación y conducción de los potenciales de acción.

Los anestésicos locales modernos con bases orgánicas que contienen un enlace Amida, de los cuales los cloruros son las sales más solubles en agua. Tienen una gran estabilidad química, lo cual les permite la esterilización por el calor.

Los anestésicos locales pueden, debido a que son bases débiles, ocurrir en soluciones en 2 formas: una ionizada (con carga eléctrica) y otra no ionizada (neutral). La relación entre estas 2 formas es definido en grado importante por la cifra de PH. La presencia de ambas formas es esencial para el efecto.

- a) La forma neutral para la penetración al sitio de la acción.
- b) La forma ionizada para la interacción con la membrana del axón.

Los anestésicos locales que se encuentran disponibles en la actualidad tienen una rápida iniciación de efecto y éste es completamente reversible y no irrita ni daña a los tejidos. Tienen una toxicidad general bastante baja, de manera que las reacciones colaterales graves tienen una gran ocurrencia. Las reacciones generales son más a menudo la resultante del vasoconstrictor añadido que del anestésico local en sí.

El aumento de los valores del PH. conduce al acortamiento del periodo de latencia; la aparición es más rápida, pero también es la regresión. La disminución de las cifras del PH proporciona un mayor periodo de latencia, y un bajo efecto anestésico, Si finalmente se obtiene la anestesia, su efecto es de larga duración. Esto tiene implicaciones importantes:

1. Los líquidos inyectados que contienen anestésicos locales no deben de ser demasiado ácidos. Una solución de un cloruro de anestésico local (combinación de un ácido fuerte y una base débil) reacciona con un ácido y tiene un valor de PH. alrededor de 5.5 a 6.5. Si además, se añade un vasoconstrictor como la adrenalina o la noradrenalina (también son cloruros de bases débiles), el valor del ph. disminuye aproximadamente a 4.5-5,5. Algunas veces se añade bisulfito de sodio para evitar que la adrenalina se oxide, la cual puede producir valores aún más bajos de las cifras del ph. La mayoría de líquidos inyectables contienen amortiguadores con el fin de prevenir cifras excesivamente bajas de ph.
 2. No es funcional la inyección única en el mismo sitio de un gran volumen con la finalidad de obtener anestesia rápida y profunda. Al inyectar una cantidad normal, los tejidos pueden amortiguar la acidez del líquido anestésico, volviendolo efectivo. Si el volumen inyectado es grande, esta amortiguación procede relativamente con mayor lentitud, y el efecto anestésico será menor que el que pudo haberse esperado basándose en la cantidad inyectada.
 3. Ocurre el mismo problema en los tejidos inflamados, En dichos tejidos la cifra de ph es relativamente baja y la amortiguación es mala. El periodo de latencia estará prolongado y la profundidad de la anestesia no será como podría esperarse, tomando en cuenta la cantidad del líquido inyectado, En el caso de bloqueo completo de la circulación (por ejemplo, debido a una concentración demasiado elevada de algún constrictor) en ciertas zonas de tejidos, habrá isquemia, y puede ocurrir acidosis metabólica. Este trastorno disminuirá el efecto del anestésico local.
- Si la concentración de la solución del anestésico local está aumentada, su efecto estará prolongado. Sin embargo, este efecto alargado no aumenta en re-

lación directa en la concentración, sino en relación con el logaritmo de la concentración. De manera de que cuando se emplea una solución al 4 %, en lugar de la solución común al 2 %, el efecto solo se aumentará en aproximadamente 30 %. Además la posibilidad de reacciones tóxicas es el doble con la solución a 4 % que con la solución a 2 % (la toxicidad aumenta con el cuadro de la concentración).

Por lo tanto es más económico y seguro si fuera necesario prolongar la anestesia mediante otra inyección, usa una solución de anestésico a baja concentración y repetir según se requiera ésta algunas veces, que utilizar una sola inyección de una solución a concentración elevada.

Los factores siguientes pueden influir en la selección:

1. La potencia y confiabilidad del agente.
2. La naturaleza física y tipo de sus reacciones secundarias.
3. El estado físico del paciente.
4. El factor del costo.

Los anestésicos locales de mayor utilidad en Odontología son en la actualidad:

- a) La lidocaína.
- b) La prilocaína.
- c) La mepivacaína.

LIDOCAINA. (XYLOCAINE)

Ha adquirido un lugar importante con justo derecho en la anestesia dental. Combinada con simpaticomiméticos o con la fenilpresina, tiene una acción rápida, una gran confiabilidad y seguridad. Además la substancia es químicamente estable.

La duración de la acción de la solución generalmente empleada de lidocaína a 2 % con adrenalina 1:80 000, es un poco prolongada para los tratamientos dentales no operativos. Esto es debido en parte al vasoconstrictor añadido.

Sin embargo, no se recomienda usar o emplear la lidocaína sin el vasoconstrictor debido a que el efecto anestésico es insuficiente y el agente se resorberá con gran rapidéz (las inyecciones repetidas pueden conducir a efectos generales). En la mayoría de los pacientes sería suficiente el empleo de la lidocaína con adrenalina a 1:80 000-1:200 000.

PRILOCAINA. (CITANEST)

La eficacia de la prilocaína es algo menor que la de la lidocaína. Se ha dicho que la duración de la acción, especialmente en relación con los tejidos blandos, es algo más corta, pero para su efecto práctico esto no es evidente. Como proporciona menos vasodilatación que la lidocaína puede ser empleado con mínima cantidad de adrenalina (1:300 000) o sin ella, en los procedimientos dentales no muy dolorosos de duración breve. La combinación con fenilpresina (Octapresín) es aconsejable para tratamientos con duración, si el uso de los simpaticomiméticos está contraindicado. Sin embargo, existe la impresión de que en el caso de que hubiera necesidad de tratamiento quirúrgico (por ejemplo, extracción de los terceros molares inferiores), la profundidad de la anestesia es a menudo insuficiente.

Si no se desea emplear lidocaína-adrenalina, la prilocaína-fenilpresina (citanest-octapresín) constituye una buena elección.

MEPIVACAINA. A 3% (CARBOCAINE).

El agente tiene propiedades vasoconstrictoras por si solo y por lo tanto puede usarse sin adrenalina para sesiones dentales de corta duración (15 minutos en el maxilar superior, 30 minutos en el maxilar inferior). Esta solución anestésica es tan efectiva (periodo de latencia y porcentaje de anestesia con éxito) como la prilocaína. La preparación es recomendable si están contraindicados los simpaticomiméticos.

CARTICAINA. (ultracain D-S, ultracain D-S-forte).

Este anestésico local lanzando al mercado por Hechst hace algunos años, tie-

ne una concentración elevada (4%), pero se piensa que sólo es levemente tóxico. La adhesión de adrenalina se mantiene baja 1:200 000 en la solución normal y 1:100 000 en ultracaína D-S-forte. La acción es comparable a la de la lidocaína, una ventaja lo constituye la baja concentración de adrenalina. Como se tiene poca experiencia con esta substancia, se puede dar una opinión bien cimentada.

ANESTESICOS LOCALES ESPECIALES. ANESTESICOS DE LARGA DURACION.

BUPIVACAINA. (MARCAIN).

Es un derivado butilo intensamente liposoluble de la mepivacaína. A la concentración de 0.5% y combinada con adrenalina 1:200 000, tiene una duración de acción prolongada (en comparación con la lidocaína, 2 ó 3 veces mayor en su duración). Esta combinación es aconsejable para procedimientos dentales muy prolongados, y para la eliminación de dolor intenso con el fin de permitir que el paciente esté sin dolor por algún tiempo, a menudo con la esperanza de que el dolor se aleje definitivamente. No es empleado con frecuencia en Odontología. En el caso de tratamientos de duración muy prolongada resulta más simple inyectar lidocaína-adrenalina extra, tan pronto como el paciente muestre signos de percepción de dolor.

ETIDOCAINA (DURANEST).

Este nuevo agente tiene mucho en común con la bupivacaína y es un derivado de la lidocaína. Es muy lipofílico y de larga duración (combinado con adrenalina a 1:200 000). Las soluciones a 1% ó 0.5% inducen anestesia local que dura alrededor del triple tiempo obtenido con la lidocaína-adrenalina 1:80 000. Es favorable el espectro terapéutico en relación con la lidocaína y la bupivacaína. Las indicaciones son las mismas que para la bupivacaína.

URECAINA.

En individuos con neuralgia o dolores neuralgiformes, el dolor o el punto

desencadenante puede ser eliminado por un lapso mayor con la ayuda de un anestésico local de larga duración (por 1 ó 2 semanas) sólo después, por supuesto, de una investigación especializada muy minuciosa. Mediante la inyección de lidocaína a 2% de la periferia al centro, se trata de averiguar donde puede eliminarse el dolor. En dicho sitio se inyecta un depósito de ureacaína, por ejemplo de 0.5-0.75 ml. (a menudo a nivel del agujero mentoniano, el agujero mandibular o el agujero infraorbitario).

La ureacaína contiene benzocaína a 2% disuelta en una solución acuosa a 35% de uretano. Después de la inyección se deposita benzocaína en forma de cristales en los tejidos y debido a que está disolviéndose lentamente de nuevo, permanecerá ahí un depósito del anestésico local con un tiempo prolongado. Aunque la preparación es efectiva, hay algunas dudas en relación al uso del uretano, el cual tiene neurotoxicidad irreversible. El depósito tiene que ser colocado lo suficientemente profundo en los tejidos blandos (por lo tanto nunca en el interior del paladar) con el fin de evitar la necrosis. Pueden ocurrir reacciones alérgicas a la benzocaína.

Si una anestesia de aproximadamente 6-15 horas de duración resulta suficiente, debe preferirse la anestesia por infiltración con clorhidrato de bupivacaína (marcaín).

ANESTESICOS LOCALES.

EFECTOS COLATERALES.

Si se emplean en dosis normales los anestésicos locales apenas producen efectos colaterales. La alergia a los anestésicos del tipo de las amidas, como la lidocaína, es de ocurrencia extremadamente más rara. Los efectos colaterales, si es que existen, casi siempre pueden atribuirse a reacciones psíquicas al piquete de la aguja, a la acción del vasoconstrictor añadido, a la inyección intravascular o a una sobredosis del agente. Si hay inyección intravascular en forma accidental, o si se sobrepasa la dosis máxima, ésta tendrá un efecto sobre el Sistema Nervioso Central y el Cardiovascular. Sin embargo, en general, los efectos colaterales del vasoconstrictor añadido serán dominantes en caso de la inyección accidental intravascular.

EFECTOS SOBRE EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL.

En caso de cifras bajas plasmáticas de los anestésicos locales en 1er. lugar serán bloqueadas las neuronas inhibitorias, produciendo fenómenos de excitación, como sensación de opresión sobre el pecho. Si las concentraciones son mayores, habrá bloqueo de todas las neuronas. Los síntomas de sedación, insuficiencia respiratoria, trastornos circulatorios, sensación de frío somnolencia e indiferencia, dominan casi en su totalidad.

El efecto sedante de la lidocaína (somnolencia y letargo) puede ocurrir en la práctica, por ejemplo: en caso de la extracción dental, durante la cual se emplea una cantidad considerable de tiempo en ocasiones. Resulta innecesario advertir al enfermo que no maneje automóvil después de inyecciones múltiples.

VASOCONSTRICTORES.

Existen 2 tipos de drogas vasoconstrictoras que son de utilidad en las soluciones bloqueadoras:

1. Aminas que actúan sobre los receptores adrenérgicos.
 - a) Aminas alifáticas.
 - b) Aminas aromáticas (epinefrina, norepinefrina).
2. Polipéptidos que actúan sobre el músculo liso de los vasos y capilares.
 - a) Vasopresín, Octapresín.
 - b) Angiotensín.

Las drogas que han demostrado mayor utilidad son la epinefrina y octapresín. Sin embargo, siendo la epinefrina el más efectivo de todos, es capaz de despertar reacciones tóxicas sistémicas. De ahí, que sea importante apegar-se a las diluciones recomendadas y no usar más de la concentración mínima efectiva del vasoconstrictor.

El octapresín, es una hormona sintética semejante al vasopresín, hormona natural del lóbulo posterior de la hipófisis.

Químicamente es un polipéptido que difiere del vasopresín por la substitución de la tirosina por fenilpresina en posición 2. Entonces octapresín es fenilalanina 2-lisin alfa 8-vasopresín (PLV-2). Tiene propiedades vasoconstrictoras y presoras. Su acción local es semejante a la de la adrenalina, aunque con menor efecto isquémico, pero al ser absorbido no produce las respuestas cardiovasculares de la mayoría de las aminas simpaticomiméticas, por lo que su empleo es de gran seguridad sobre todo en pacientes lábiles cardiovasculares. Además su uso como hemostático en cirugía reconstructiva y maxilo facial, es compatible con anestesia general en donde se esté usando cloroformo y halogenados.

A menudo se añade un vasoconstrictor al anestésico local con el fin de eli-

minar el efecto vasodilatador, que es un efecto colateral de casi todos estos agentes.

La adición de un vasoconstrictor tiene las ventajas siguientes:

1. Se restringe la circulación de sangre en la zona anestesiada, de manera que la concentración local del anestésico permanece elevada y se promueve la difusión rápida en el interior del nervio.
2. Anestesia prolongada y más profunda.
3. Es suficiente una dosis más pequeña del anestésico local.
4. Hay absorción gradual con disminución de la posibilidad de reacción general.
5. Pérdida limitada de sangre y un campo operatorio menos sangrante.

El empleo de vasoconstrictores puede tener desventajas en igual forma. Especialmente, la adición de simpaticomiméticos puede ser arriesgado. Sin embargo debe hacerse incapié que no se ha obtenido la conclusión de que los vasoconstrictores pueden omitirse.

Al emplear una preparación como la lidocaína, está puede conducir con facilidad a una anestesia insuficiente con dolor intenso innecesario para el paciente. Esto lleva posteriormente a una situación de stress, en el cual las cifras de adrenalina endógena están elevadas (por secreción de la médula suprarrenal), por arriba de los valores que debería haber en relación con la adrenalina inyectada contenida en la solución de lidocaína. La médula suprarrenal en reposo de un adulto tiene una secreción aproximadamente de 14 mg. de adrenalina por minuto. Esto equivale a 1.4 ml. de una solución con adrenalina a 1:100 000. En caso de emplearse vasoconstrictores muy concentrados, puede ocurrir la detención completa de la circulación sanguínea a la zona anestesiada. Esto puede conducir a retardo de la cicatrización, ausencia de un buen coágulo en la herida de la extracción y posteriormente

de hiperemia.

Esta última debido a la existencia de una acidosis local la cual provoca vasodilatación. Esta se manifiesta cuando el vasoconstrictor ya no tiene eficacia. Entonces, de repente puede resorberse una gran cantidad de anestésico local. Una isquemia muy intensa de los tejidos es también responsable en gran parte del edema postoperatorio (por ejemplo, después de la extirpación de un tercer molar inferior). Bajo anestesia general, este edema será considerablemente menor.

Hay reducción de la eficacia del anestésico local a la larga.

En el caso de que metabolitos ácidos locales provoquen isquemia, ésta puede inducir un efecto desfavorable del anestésico local. Los simpaticomiméticos adrenalina y noradrenalina han venido usándose desde hace años como vasoconstrictores.

Más recientemente, los péptidos vasoactivos como la fenilpresina (octapresín) fueron introducidos.

ADRENALINA.

Induce la constricción del músculo liso de las arteriolas. Se añade las cantidades mínimas de por ejemplo: 1:80 000 o inclusive de 1:200 000 a los anestésicos locales.

NORADRENALINA.

También induce vasoconstricción del músculo liso de las arteriolas. Sin embargo, basándose en los efectos colaterales menos graves con la inyección intravascular accidental, se prefiere la adrenalina a la noradrenalina.

VASOPRESINA.

Es la hormona antidiurética (ADH). Su acción tiene un efecto muy vasoconstrictor y es debido a sus efectos colaterales, una adición no carente de daño.

FENILPRESINA. (OCTAPRESIN)

La fenilpresina es un derivado sintético de la ADH, tiene propiedades vasoconstrictivas intensas, actúan sobre la parte venosa del lecho vascular y es sólo levemente tóxica. Puede emplearse con toda libertad en todos los pacientes.

EFFECTOS COLATERALES DE LOS VASOCONSTRICTORES.ADRENALINA.

Si se inyecta accidentalmente el anestésico en el interior de alguna vena, la adrenalina estimulará la función cardíaca. Aumentará la presión arterial, seguida por el descenso a largo plazo de la misma. El paciente sufrirá palpitaciones, se pondrá pálido y nervioso, pero no perderá el conocimiento y no mostrará perspiración. La duración de estos síntomas es muy corta (algunos segundos) y la recuperación es muy rápida y sin efectos ulteriores en los pacientes saludables.

El uso de soluciones que contienen adrenalina o noradrenalina en los anestésicos locales no es aconsejable, en caso de anestesia general con ciclopropano ó con halotano (fluothane, halothane) debido a que estos narcóticos aumentan la sensibilidad del corazón a los simpaticomiméticos, produciendo arritmias.

NORADRENALINA.

Si un anestésico local que contiene noradrenalina es inyectada en forma accidental en el interior de una vena, la acción sobre el corazón será menos precisa, pero el aumento de la presión arterial será considerablemente mayor que con la inyección de adrenalina. La elevación de la presión arterial puede inclusive alcanzar un nivel peligroso. Por lo tanto el resultado puede ser un dolor intenso de cabeza, y si ocurre lo peor, en un paciente con arterias debilitadas por el endurecimiento, hay ruptura y la aparición de hemorragia intracraneal. Por lo tanto la noradrenalina en la actualidad ya

no se aplica en los anestésicos locales.

VASOPRESINA.

Debido a su gran influencia sobre la vasopresina de la circulación en las arterias coronarias está contraindicada. Si se inyecta una cantidad muy pequeña por vía intravascular, debe esperarse un efecto negativo intenso sobre la circulación de las arterias coronarias. Esto es especialmente peligroso para los pacientes que sufren de cardiopatía isquémica. La preparación anestésica "Neo-Lidocaton" contiene vasopresina y por lo tanto debe evitarse su uso.

FELIPRESINA.

No se conocen reacciones secundarias de la felipresina (el derivado sintético de la ADH). Debido a su efecto sobre el lecho venoso la posibilidad de sangrado durante el tratamiento quirúrgico, se piensa que sea mayor que cuando se emplea agentes que inducen el lecho arterial. La fenilpresina está a la venta sólo en combinaciones con la prilocaína como Citanest-Octapresín.

DOSIS MAXIMA.

Las instrucciones señalan los límites seguros entre los cuales no deben esperarse efectos colaterales tóxicos, siempre y cuando la inyección no sea intravascular y sea practicada con lentitud.

Es necesario que el dentista conozca cuál es la máxima dosis segura de la preparación anestésica que está empleando. Esto se requiere especialmente en caso de extracción total de los dientes.

Para la lidocaína-adrenalina es de 500 mg. (=25 ml=alrededor de 14 cartuchos para pacientes adultos. La máxima dosis segura de Citanest-Octapresín es de 600 mg. (=20 ml=11 cartuchos, también para adultos).

Para Scandicaine sin adrenalina, es de 400 mg. (=13 ml=7 cartuchos). De hecho deben procurarse dosis menores que éstas, que son máximas. Las dosis altas pueden provocar somnolencia y reacciones retardadas. Por lo tanto debe advertirse a los pacientes que no manejen automóviles inmediatamente después del tratamiento.

REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD.

Por fortuna las reacciones alérgicas son extremadamente raras cuando se emplea lidocaína, la mepivacaína y la prilocaína. Sin embargo, debe tenerse presente que pueden ocurrir excepciones. Los síntomas de las reacciones alérgicas pueden ser:

- a) urticaria
- b) asma bronquial.

En los enfermos graves: choque anafiláctico.

En épocas pasadas, la posibilidad de las reacciones de hipersensibilidad era mayor, debido al uso de la procaína. No obstante, si un paciente es alérgico a la procaína (y a los anestésicos locales del tipo ésteres), esto no implica que también sea alérgico a la lidocaína y a todos los anestésicos modernos del tipo de las amidas. \bar{E}

HISTORIA DE LA ANESTESIA GENERAL.

El opio, la belladona, el hashish y porciones alcohólicas fueron durante siglos las principales drogas empleadas para atenuar el dolor en las operaciones.

El uso de anestésicos para abolir totalmente y con seguridad el dolor en las intervenciones quirúrgicas fué un acontecimiento de 5 años, entre 1842-1847 que inicio una época. Antes de esto las operaciones heran una verdadera tortura, y los cirujanos procuraban acortarlas maniobrando con celeridad.

El primer anestésico para inhalación fué el óxido nitroso, descubierto en 1776 por Priestley, (llamado gas productor de la risa).

El precursor de la introducción de este gas fué un dentista llamado Horacio Wells de Hartford, quien en 1845 en Boston hizo una demostración de este gas, pero con resultados negativos ya que el paciente se despertó demasiado pronto gritando de dolor, Wells, afrontó un fracaso injusto, ya que en ese tiempo se desconocía que el gas era difícil de administrar; anterior a esto, Wells había realizado una extracción de una pieza dentaria en su consultorio, por lo tanto a él se le reconoce el mérito y honor de haber comprendido la importancia de la anestesia del óxido nitroso, y la aplicación de este en cirugía dental.

El segundo anestésico para inhalación fué el éter, descubierto por Valerius Cordus en 1540 (August Siegmund Frobenius lo llamó "aether" en 1730). Fué introducido a la anestesia quirúrgica por William T. G. Morton de Boston, Dentista socio de Wells en 1846; cuando estudiaba Medicina en Harvard, el experimento se llevó a cabo en el Hospital General de Massachusetts.

Pronto se inició la búsqueda de otros anestésicos. El cloroformo había sido descubierto en 1831 simultáneamente e independientemente en Estados Unidos,

Francia y Alemania, Fluorens lo ensayó 16 años más tarde en animales. El mismo año (1847), un cirujano de Edimburgo, llamado James Young Simpson, ensayó con éxito la anestesia por el cloroformo en seres humanos.

A pesar de lo mucho que se ha progresado en el campo de la fisiología de los Sistemas Nerviosos Central y Periférico y del mucho trabajo de investigación sobre el mecanismo de acción de los anestésicos, no es posible presentar una teoría única de la necrosis.

Además, aunque todos los anestésicos producen el mismo efecto general, es decir, la depresión del Sistema Nervioso Central, también es cierto que sus propiedades físicas y químicas y sus efectos fisiológicos son diversos. Por lo tanto, sus modos de acción pueden ser diferentes y hacen necesario formular una "teoría de la narcosis" para cada gente o clase de agentes.

SIGNOS Y PERIODOS DE LA ANESTESIA.

Entre los años de 1847 y 1858, Jhon Snow describió ciertos signos que le ayudaban a determinar la profundidad de la anestesia en los pacientes que estaban recibiendo cloroformo ó eter. Estos signos eran el comienzo de los movimientos respiratorios rítmicos y automáticos y la pérdida de la respuesta de parpadeo al tocar la conjuntiva cuando se llegara a la anestesia quirúrgica, y la gradual desaparición de la actividad de los músculos intercostales y la cesación de los movimientos oculares al profundizar la anestesia. En 1920 Guedel, utilizando estos signos y algunos más, dividió la anestesia en 4 periodos y subdividió el tercero, que es el de la anestesia quirúrgica, en 4 planos.

Las observaciones fueron principalmente con el eter, substancia con un grado tan alto de solubilidad en la sangre que el comienzo y la progresiva profundización de la anestesia eran fases naturalmente lentas. Esto permitía al anestesista vigilar las alteraciones en la respiración, el tono muscular

y la actividad refleja. La división, un tanto arbitraria, es la siguiente:

- I. Periodo de Analgesia.
 - II. Periodo de Delirio.
 - III. Periodo de Anestesia Quirúrgica.
 - IV. Periodo de Parálisis Respiratoria.
- I. PERIODO DE ANALGESIA.

El primer periodo se inicia con la administración del anestésico y llega hasta la pérdida de conciencia. El mismo paciente puede proporcionar datos sobre la profundidad indicando por ejemplo, si siente dolor, y demostrando su capacidad para obedecer ordenes. Artusio (1954-1955) ha demostrado que ciertas grandes intervenciones que requieren del mínimo relajamiento muscular pueden ser efectuadas durante la analgesia que caracteriza a la mitad más profunda de este periodo. La traquea es intubada, de modo que el paciente no puede hablar, pero puede mover la cabeza para responder a las preguntas y abrir los ojos para indicar que no está sintiendo dolor.

Un aspecto importante del primer periodo es que la anestesia es suficientemente profunda para la operación solo si inicialmente se ha logrado una anestesia más profunda y después se asciende al nivel analgésico. La mayoría de los autores opinan que es difícil, si no imposible, lograr adecuada analgesia si no se sigue este procedimiento. Tiene importancia la "Historia" farmacológica del paciente, ya que la respuesta es determinada en gran parte por lo que antes le ha sucedido.

II. PERIODO DE DELIRIO.

Este periodo abarca desde la pérdida de la conciencia hasta el comienzo de la anestesia quirúrgica. La excitación y la actividad involuntaria son mínimas o notables en este caso, el paciente puede reír, gritar, cantar y forcejear. Se cierra fuertemente el maxilar inferior, el tono muscular aumenta y la respiración se vuelve irregular. Pueden presentarse incontinencia de ori-

y de materias fecales, arcadas y vómito; tal vez hay dilatación pupilar, hipertensión y taquicardia. Por el considerable esfuerzo que impone la situación conviene reducir a mínimo la duración e intensidad de este periodo en el caso de pacientes cuya salud es desmejorada.

III. PERIODO DE ANESTESIA QUIRURGICA.

El tercer periodo comprende desde el final del segundo hasta la interrupción de la respiración espontánea.

Los siguientes signos anuncian la transición del segundo al tercer periodo.

1. Desaparece la irregularidad respiratoria del periodo II. La respiración es completamente automática; los movimientos respiratorios son regulares por la ausencia de influencias psíquicas y la interrupción de las vías voluntarias.
2. Están abolidos los reflejos conjuntival y palpebral; cuando el párpado superior se abre suavemente, no vuelve a cerrarse al soltarlo. El ojo no parpadea cuando se tocan las pestañas.
3. Si se levanta un brazo del paciente y se le suelta, cae pesadamente. Se puede mover la cabeza de un lado a otro sin ninguna resistencia.
4. Si el anestesista eleva súbitamente la concentración del vapor anestésico, no hay suspensión refleja de la respiración ni hay reflejo de deglución, mientras que ambas respuestas reflejas pueden ser provocadas, durante el segundo periodo.
5. Los movimientos errantes de los ojos son característicos del principio del tercer periodo.

PLANOS DE LA ANESTESIA.

Durante la anestesia quirúrgica los signos físicos dependen del plano de la anestesia.

El tercer periodo se divide en 4 planos, numerados del 1 al 4, en orden cre-

ciente de profundidad de la anestesia. Las diferencias principales entre los signos físicos de los diversos planos se relacionan con el carácter de la respiración, el tipo de movimientos oculares, la presencia o ausencia de ciertos reflejos y el tamaño de las pupilas (Gillespie, 1943).

Unos cuantos ejemplos, ilustran la utilidad de los signos que acabamos de mencionar en la apreciación de los planos de la anestesia.

- 1) Los movimientos respiratorios automáticos, regulares y profundos, de carácter abdominal y torácico, acompañados de movimientos errantes de los globos oculares, definen el plano 1.
- 2) Cuando los movimientos respiratorios regulares, pero menos profundos, coinciden con ojos fijos, el anestésista sabe que la profundidad de la anestesia ha llegado al plano 2.
- 3) El comienzo del tercer plano se manifiesta por aumento de la respiración abdominal y disminución del esfuerzo respiratorio torácico, lo que refleja el principio de la parálisis de los músculos intercostales.
- 4) La transición del 3 al plano 4 está marcada por la completa parálisis intercostal.
- 5) La cesación de todos los esfuerzos respiratorios señala el paso del plano 4 al periodo IV.
- 6) Las pupilas empiezan a dilatarse en el plano 2 inferior. La dilatación aumenta conforme avanza el plano 3 y es casi completa en el 4, en el que se pierde el reflejo a la luz.

IV. PERIODO DE PARALISIS RESPIRATORIA.

Este periodo se inicia en cuando se interrumpe la debilidad respiración del plano y termina con insuficiencia circulatoria. En el sistema de Guedel el periodo IV se caracteriza principalmente por paro cardiaco, pero se presentará a continuación el colapso vasomotor si se continúa la administración de

eter por medio de la respiración artificial. Se han tratado de explicar todos estos signos sobre una base neuroanatómica (Dornette, 1964).

TEORIAS SOBRE LA ANESTESIA.

TEORIA COLOIDAL.- Propuesta por Claude Bernard (1875) y elaborada por Bancroft y Richter (1931), fué el primer intento de explicar el estado de anestesia.

Propusieron que una conglomeración reversible de coloides celulares causa la anestesia o la acompaña.

Allison y Nunn (1968) atribuyeron la producción de narcosis a la despolimerización de los microtubos, estructuras que en estado normal dan rigidez al citoplasma.

TEORIA DE LOS LIPIDOS.- Formulada por Meyer (1899-1901) y Overton (1901), plantea, en sus términos más sencillos, el paralelismo entre la afinidad de un anestésico por un lípido y su acción deprimente. Como las células nerviosas y sus membranas contienen lípidos, se cree que el anestésico llega al tejido nervioso merced a la solubilidad en los lípidos.

TEORIA DE LA TENSION SUPERFICIAL O DE LA ABSORCION.- Traube (1904) y Lillie (1909) atribuyeron la potencia de los anestésicos a sus propiedades de rebajar la tensión de superficie. Clements y Wilson (1962) han vuelto a formular esta teoría y han demostrado que el óxido nitroso, el ciclopropano, el halotano y el cloroformo reducen la tensión superficial en la interfase grasa-agua. Afirman que la absorción de agentes anestésicos cambia la constante dieléctrica efectiva y la permeabilidad y altera las relaciones estructurales críticas en las enzimas que mantienen la fosforilación oxidante y el transporte de electrones.

TEORIA DE LA PERMEABILIDAD CELULAR.- Höber (1907) Lillie (1909) Loewe (1913)

y Winterstein (1926), opinaron que los anestésicos alteran la permeabilidad de las células del S.N.C. Según Shanes (1958), ciertos agentes estabilizan físicamente la membrana celular impidiendo el aumento de permeabilidad a los iones que acompaña normalmente a la despolarización.

Green y Cervenko (1967), el aumento en la permeabilidad de los eritrocitos a la glucosa normalmente producido por el bióxido de carbono es inhibido por concentraciones anestésicas para el ser humano de halotano, metoxifluorano y eter dietílico.

Estas observaciones de alteración en la tensión superficial o en la permeabilidad de la membrana celular son descripciones válidas de acontecimientos que acompañan a los anestésicos o están ligados con ellos pero que estos cambios "causen" la anestesia y como son producidos, son problemas cuya solución queda reservada.

TEORIAS BIOQUIMICAS.- Quastel (1952-1963) ha demostrado la inhibición in vitro de la absorción de oxígeno por el cerebro afectado por barbitúricos, hidrato de cloral o uretano, y supone que los barbitúricos impiden la reoxidación del nucleótido de nicotinamida y adenina (NADH). Los barbitúricos interfieren en la síntesis de compuestos de alta energía desconectando la oxidación de la fosforilación (Brain 1952).

También se observa disminución del consumo de oxígeno por el cerebro en el hombre anestesiado con diversos agentes de inhalación y de uso intravenoso (Smith y Wollman, 1972). La captación de calcio por las formaciones mitocondriales encefálicas es inhibida por el halotano in vitro (Rosenberg y Haugaard, 1973) dado que el calcio tiene un papel importante en la excitabilidad neuronal, esta observación puede ser significativa. Sin embargo estos fenómenos solo pueden acompañar a la anestesia, no causarla.

TEORIAS NEUROFISIOLOGICAS.- Estudios en gatos in vivo e in vitro han demos-

trado la disminución de la transmisión sináptica en el ganglio cervical superior, causada por el cloroformo, eter, etanol o pentobarbital; al mismo tiempo, la conducción axonal sigue intacta (Larrabbe y Holaday, 1952). Se ha postulado que los anestésicos inhiben la formación reticular ascendente (1961 Brazier; Magoun, 1961), que es importante para tener el estado de vigilia. Algunos datos sugieren la idea de que cuando se administran al hombre concentraciones subanestésicas de ciclopropano, hay un profundo efecto en los sistemas de proyección difusa en el cerebro mientras el sujeto sigue totalmente consciente de los estímulos externos (Clark y col. 1969). Así este enfoque, aunque brinda datos importantes acerca de los efectos neuronales de los anestésicos, no propone un mecanismo básico por el cual los agentes logren estos efectos.

TEORIAS FISICAS.- Varios investigadores han intentado relacionar la potencia anestésica con la actividad termodinámica o con el tamaño de moléculas del agente. El aumento de la potencia anestésica se ha correlacionado con el aumento de la magnitud de los factores de Van Der Waals, que se refieren al volumen molecular y a la atracción entre moléculas (Brink y Posternak, 1948; Wulf y Featherstone, 1957). Pauling (1961-1964) y Miller (1961) propusieron independientemente que los agentes anestésicos dentro del Sistema Nervioso Central pueden orientar moléculas de agua a su alrededor de manera ordenada. Esta interacción con el agua (y no con lípidos) produce la formación de microcristales hidratados o clatratos, que pueden dificultar la excitabilidad neuronal.

TEORIAS FISICOQUIMICAS.- Varios investigadores (Miller y col. 1972-1973; Seeman y Roth, 1972). Han vuelto a estudiar la membrana como el sitio primario de acción anestésica. Postulan que los anestésicos generales pueden dilatar la fase lípida de la membrana y aumentar de esta manera la fluidéz, o de-

sordenar o quizá alterar la forma de los poros dentro de la membrana. La narcosis pudiera surgir como resultado directo de estos cambios, o ser producida por modificaciones en la actividad enzimática.

Sin embargo, todavía falta una teoría fundamental que pueda explicar el estado narcótico y los cambios producidos por la anestesia.

CARACTERISTICAS CLINICAS DE LOS ANESTESICOS MAS EMPLEADOS.

La anestesia clínica resulta de la interacción de varios factores:

1. Estado físico del paciente.
2. Necesidades para el trabajo del cirujano y el anestesista.
3. Efectos de los anestésicos disponibles.
4. Eficacia del equipo disponible y
5. Destreza técnica del anestesista o anestesiólogo.

Las drogas anestésicas no tienen mayor importancia que otros factores, aunque en ciertas circunstancias algún medicamento puede considerarse más adecuado que los demás.

El empleo de anestésicos generales puede producir efectos no específicos y sin relación con el agente individual empleado. El miedo y la angustia, la interferencia con mecanismos de control, la reacción al insulto y el traumatismo quirúrgico, pueden causar liberación de catecolaminas y esteroides suprarrenales; el resultado son cambios circulatorios y metabólicos. Puede producirse disminución del flujo sanguíneo renal y de la diuresis, y cambios que se reflejan en las pruebas funcionales hepáticas alteradas. Es tan importante separar estos efectos no específicos de la acción específica de los anestésicos generales como lo es separar el efecto del placebo de la acción verdaderamente farmacológica en otras áreas de la farmacología clínica.

GASES PARA INHALACION.

OXIDO NITROSO.

Cuando se administra con 20 por 100 de oxígeno por lo menos, el óxido nitroso no es un gas suficientemente poderoso para producir en la mayor parte de los casos la anestesia quirúrgica. Por lo tanto, suele usarse en combinación con otras drogas, por ejemplo el tiopental. El tiempo necesario para inducción y el de salida son muy breves. A menos que se produzca hipoxia,

durante la anestesia de óxido nitroso no hay depresión respiratoria, circulatoria ni de funciones renales o hepáticas. El óxido nitroso no explota y se acercaría mucho al anestésico ideal si produjera relajación muscular y tuviera potencia suficiente. Pero el tono muscular está normal o aumentado y no puede obtenerse anestesia quirúrgica con óxido nitroso al 80 por 100, excepto en pacientes muy enfermos.

CICLOPROPANO (trimetileno).

Este gas es potente, pero durante la inducción suele emplearse en concentraciones de 50 por 100. Durante la fase de sostén suele bastar con 10 ó 20 por 100. La inducción se logra en 1 ó 2 minutos y la salida hasta conocimiento algo confusa en 5 a 10 minutos, según la profundidad y la duración de la anestesia previa.

Durante la anestesia quirúrgica la frecuencia del pulso tiende a disminuir, y con niveles ligeros o moderados responde a la atropina. La resistencia periférica total está aumentada, y el miocardio se halla deprimido. Cabe esperar que la liberación de catecolaminas produzca arritmias graves, y debe evitarse. Se ha comprobado que el "choque de ciclopropano" anestésico guarda relación con la acumulación de bióxido de carbono y se evita asegurando una buena ventilación.

Hay tendencia a producirse intensa depresión respiratoria con el ciclopropano, especialmente si se combina con otros depresores respiratorios como el tiopental y los narcóticos. Aunque este gas tiene un olor peculiar, son pocos los pacientes que lo encuentran desagradable durante la inducción.

La relajación de la musculatura esquelética es adecuada en los valores quirúrgicos de anestesia. Con niveles más profundos también está relajado el útero. El ciclopropano no ejerce efecto especial sobre el hígado, riñón o metabolismo, aparte del que corresponde al proceso anestésico general, antes señalado.

Los inconvenientes más notables del ciclopropano son que es explosivo y que durante la recuperación son frecuentes las náuseas y los vómitos.

ETILENO.

Excepto por una potencia ligera mayor, el etileno tiene prácticamente tie-
ne los mismos efectos farmacológicos que el óxido nitroso. Además posee
dos características que lo hacen un substitutivo poco adecuado del óxido
nitroso.

1. es explosivo en concentraciones como las usadas en clínica, y
2. tiene un olor característico desagradable. Por estos motivos muchos a-
nestesistas no lo emplean en absoluto.

AGENTES DE INHALACION-LIQUIDOS VOLATILES.

ETER ETILICO.

El éter es irritante para la mucosa respiratoria, estimulando reflejamente
la respiración. El efecto directo sobre el centro respiratorio probablen-
te sea depresor, hecho manifiesto con niveles profundos de la anestesia.
Las secreciones de las vías respiratorias están aumentadas, especialmente
si no se utiliza atropina profilácticamente.

La presión arterial, el pulso y el ritmo cardiaco son bastante normales du-
rante los planos ligeros a moderados de la anestesia quirúrgica. El miocar-
dio puede estar algo deprimido, como ocurre con el ciclopropano pero este
efecto normalmente se contrarresta con la liberación de catecolaminas. La
resistencia periférica total está disminuída. Aunque la adrenalina inyecta-
da produce arritmia, no tiende a causar fibrilación ventricular.

Los músculos esqueléticos, y también el útero, están bien relajados en los
niveles profundos de la anestesia etérea. Los efectos sobre hígado y riñón
son clínicamente similares a los del ciclopropano. No se produce acidosis
metabólica importante, excepto en circunstancias especiales.

Los inconvenientes principales del éter son el peligro de explosión, las náuseas y vómitos frecuentes durante la recuperación, la inducción lenta y la salida también lenta. Dado su efecto irritante, el éter es difícil de inhalar si se utiliza sólo para inducción.

ETER VINILICO.

El éter vinílico (Vinethene) es similar en sus efectos al éter etílico. Difiere de éste por 2 características esenciales. En primer lugar, la inducción y la salida son muy breves. En segundo lugar, hay tendencia a la lesión hepática después de aproximadamente media hora de anestesia; probablemente guarde relación con la hipoxia. Por éstos motivos el éter vinílico se utiliza sobre todo para inducción gota a gota en los niños. Raramente se usa por periodos mayores de 10 a 15 minutos.

TRICLOROETILENO.

El tricloroetileno (trilene) puede utilizarse para producir anestesia quirúrgica completa. La inducción y la salida son relativamente breves. Durante la anestesia quirúrgica con ésta droga pueden producirse tequipnea y arritmias cardíacas. Por lo tanto, el tricloroetileno se utiliza de manera algo similar al óxido nitroso, o sea en concentraciones insuficientes para producir pérdida del conocimiento pero bastantes para lograr analgesia. Cuando se utilizan concentraciones menores del 1 por 100. hay poco efecto sobre la circulación o la respiración. El tricloroetileno no lesiona el hígado ni los riñones, y en concentraciones analgésicas no produce ninguna relajación del músculo esquelético. Se producen arritmias si se inyecta adrenalina durante la anestesia de tricloroetileno.

HALOTANO. (fluothane)

El halotano es un vapor potente muy parecido al cloroformo, excepto por una menor tendencia a causar lesión hepática. La rapidéz de inducción no es mu-

cho mayor que con el éter, pero la salida si es más rápida. En concentraciones inferiores, a 2 por 100 hay relativamente poco efecto sobre la circulación o la respiración, pero en concentraciones mayores la presión sanguínea tiende a caer y el volumen minuto respiratorio disminuye.

Los principales efectos circulatorios del halotano resultan de sus acciones centrales y de depresión directa sobre el miocardio. La hipotensión y la bradicardia iniciales pueden invertirse con atropina, pero no cuando la anestesia ha alcanzado valores o planos profundos. La resistencia periférica total está disminuída. No hay activación simpato-suprarrenal refleja, como ocurre en el caso del éter o el ciclopropano, que contrarresta la acción depresora sobre el corazón.

El halotano causa muy poca irritación de las vías respiratorias que se oponga a su efecto depresor directo del centro respiratorio. Puede producir taquipnea.

La relajación del músculo esquelético es adecuada, y en niveles profundos hay relajación intensa del útero por halotano. Un hecho clínico importante del halotano es que causa muy pocas náuseas y vómitos.

Aunque la anestesia del halotano puede ir seguida de necrosis hepática, esto es raro, y probablemente no resulte de efecto directo del anestésico; posiblemente intervengan factores como hipoxia, hipercarbia e isquemia. Queda la sospecha de que en algún caso raro el halotano pueda haber sido causa de necrosis hepática.

Las ventajas del halotano son, que es fácil de administrar, produce pocas náuseas y vómitos y no es explosivo. Sus inconvenientes son los inherentes a todos los anestésicos generales.

METOXIFLUORANO (penthrene).

Este vapor es un anestésico poderoso no explosivo, con presión de vapor tan

baja que resulta verdaderamente difícil de vaporizar; ello significa un factor de seguridad extraordinaria. Como la inducción y la salida son muy lentas, suele utilizarse tiopental para inducción rápida, y la anestesia se interrumpe media hora antes de terminar la operación. Los efectos sobre la circulación y respiración son similares a los del halotano. Lo más notable de esta droga es la intensa acción relajante muscular esquelética que se logra con una anestesia ligera. Puede depender de una acción sobre la médula espinal. Las experiencias en perros indican que en esta especie el medicamento no tiene toxicidad renal ni hepática. Su inconveniencia básica es la lentitud de acción.

FLUOROXENO (fluoromar).

El fluoroxeno es un líquido volátil con poder anestésico similar al del éter dietílico. Químicamente es el éter 1,1,1-trifluoroetil-vinílico. Para anestesia quirúrgica se utiliza el fluoroxeno en concentraciones de 3 a 8 por 100. Es inflamable en el aire en concentraciones de 4 a 12 por 100. Este anestésico no ha logrado empleo general, aunque algunos anestesistas lo consideran muy útil.

CLOROFORMO.

Esta droga es un anestésico poderoso, no explosivo, que origina inducción bastante rápida y salida bastante rápida. Tiene tendencia a producir hipotensión, arritmia y presión circulatoria, especialmente más allá de niveles ligeros de anestesia. No es particularmente irritante para la respiración y raramente produce secreciones en las vías respiratorias. Tiene poco efecto sobre el riñón. En lo pasado se observaron muchas lesiones graves del hígado, seguidas de muerte, después de emplear el cloroformo. Indudablemente, muchas de estas muertes pudieron explicarse por hipoventilación y sus efectos perjudiciales sobre el hígado. De todas maneras, el cloroformo parece tener cierta capacidad de lesionar el hígado. Por este motivo se utili-

za muy poco.

CLORURO DE ETILO.

El cloruro de etilo es una droga potente que produce inducción anestésica muy rápida. Se trata de un poderoso depresor circulatorio respiratorio, difícil de controlar, que ha causado bastantes muertes por anestesia. No es medicamento que pueda utilizarse sin peligro.

ETER ETILVINILICO.

El éter etilvinílico (vinamar) tiene esencialmente las mismas acciones farmacológicas que el éter etílico, más la inducción y la salida rápida características del éter vinílico. No presenta ninguna característica que lo haga preferible al uso combinado de éter etílico y vinílico; probablemente por éste motivo no ha sido más ampliamente utilizado.

AGENTES INTRAVENOSOS.

TIOPENTAL SODICO.

El tiopental sódico (pentotal) es un poderoso anestésico intravenoso, que en solución al 2 por 100 tiene PH aproximadamente de 10. La inducción se logra en unos segundos, pero la salida de la anestesia suele ser muy lenta. El hecho de que el tiopental deba metabolizarse y redistribuirse en los tejidos, en lugar de ser eliminado por los pulmones, explica lo prolongado de la fase de salida. Las dosis elevadas administradas en clínica originan depresión circulatoria; incluso dosis pequeñas producen intensa depresión del centro respiratorio. No origina lesión hepática o renal importante. Con niveles ligeros de anestesia, el tono muscular esquelético es normal o está aumentado, pero con los planos anestésicos muy profundos se obtiene relajación de la musculatura esquelética. Esta droga suele utilizarse para lograr una inducción rápida y agradable. Va seguida de algún otro anestésico general o puede utilizarse en combinación con óxido nitroso para operaciones re-

lativamente leves.

El tiopental es el análogo sulfurado del pentobarbital (NEMBUTAL). El tiaminal (SURITAL) es el análogo sulfurado del secobarbital (SECONAL). Los efectos farmacológicos clínicos del tiopental y tiamilal son absolutamente idénticos.

Se han empleado algunos otros barbitúricos, como el metitural (NERAVAL) y el metohexital (BREVITAL) pretendiendo que tienen un tiempo de despertar más breve y presentan otras ventajas sobre el tiopental. Hasta hoy ningún medicamento ha demostrado poseer ventajas suficientes sobre el tiopental. Hasta hoy ningún medicamento ha podido substituirlo en clínica.

HIDROXIDIONA (Viadril).

La hidroxidiona es un esteroide (succinato sódico de 21- hidroxipregnanidiona) sin efectos hormonales. El sueño se produce muy lentamente y la acción analgésica es insuficiente. Hay tendencia a hipertensión y tromboflebitis. Los inconvenientes asociados con este medicamento son mayores que las ventajas; por lo tanto, no ha sido muy aceptado en clínica.

MEDICACION PREANESTESICA.

La medicación preanestésica, es el uso de fármacos antes de administrar un anestésico, con varias finalidades. La medicación preanestésica debe de disminuir la ansiedad sin producir somnolencia excesiva, facilitar la inducción rápida e uniforme sin alargar el periodo de recuperación, brindar amnesia para el período transoperatorio en tanto que se conserva la colaboración antes de la pérdida de la conciencia y aliviar el dolor preoperatorio y postoperatorio si se presenta (Shearer, 1960, 1961).

Además, los fármacos elegidos para medicación preanestésica pueden disminuir algunos de los efectos secundarios inconvenientes de los anestésicos, de la índole de la salivación, bradicardia y vómitos después de la anestesia. Lograr estos fines por lo regular exige uso concomitante de 2 ó 3 fármacos. Los más empleados incluyen:

1. Hipnóticos.
2. Tranquilizantes.
3. Opioides.
4. Antieméticos.
5. Anticolinérgicos.

La premedicación puede originar resultados distintos según el procedimiento operatorio, elección de fármacos y técnica de anestesia y enfermedad, edad, sexo, estado físico y tratamiento farmacológico actual del paciente.

HIPNOTICOS.

Si bien la somnolencia no significa que desaparezca toda la ansiedad, la mayor parte de los fármacos que se usan como preanestésicos tienen algo de los 2 efectos.

Las clases importantes de hipnóticos incluyen:

- a) BARBITURICOS.
- b) SEDANTES NO BARBITURICOS y
- c) ANTIHISTAMINICOS.

BARBITURICOS.

El pentotal y el secorbabital son los derivados del ácido barbitúrico que con más frecuencia se emplean para aliviar la aprensión antes de la anestesia. Pueden administrarse por vía bucal o intramuscular, a los adultos en dosis de 100 a 200 mg., y a los niños en dosis de 3 a 5 mg/kg. de peso corporal. Estas sustancias tienen acción depresora sobre la respiración y la circulación y rara vez producen náuseas y vómito (Andersen y Gravensten, 1966). Los pacientes que reciben estos barbitúricos como medicación preanestésica despiertan más rápidamente que si se les hubiera administrado un narcótico, sin embargo; la frecuencia de excitación suele ser más elevada, debido posiblemente a una mayor conciencia del dolor. Se observa tolerancia a las dosis usuales de barbitúricos en los pacientes que han estado tomando varias clases de fármacos, entre ellos otros barbitúricos, alcohol y aún aspirina y algunos anticoagulantes.

SEDANTES NO BARBITURICOS.

Cuando procede evitar los barbitúricos por motivos de alergia o idiosincrasia, posibilidad de excitación o incompatibilidad físicas con otros fármacos, suelen emplearse sedantes alternativos; se han utilizado:

1. Paraldehydo.
2. Hidrato de Cloral y
3. Glutetimida.

Pero la práctica reciente se inclina a otros compuestos.

ANTIISTAMINICOS.

La sedación es efecto secundario variable de este grupo de fármacos.

Se usa mucho la hidroxicina en dosis de 50 mg. a 150 mg. por vía intramuscular. Posee más beneficios menores, de la índole de efectos broncodilatador antiemético, antiaritmico, antisialogogo y tranquilizante.

Produce depresión circulatoria y respiratoria mínima.

TRANQUILIZANTES (agentes contra la ansiedad)

Al igual que los sedantes tienen algo de acción tranquilizante, los tranquilizantes producen sedación.

Los grupos principales incluyen:

FENOTIACINAS, BUTIROFENONAS y BENZODIACEPINA.FENOTIACINAS.

Se han aconsejado para administración preanestésica muchos derivados de las fenotiacinas y otros tranquilizantes. A veces se combinan en dosis disminuidas con un barbitúrico o un opioide para lograr sedación mayor. Es probable que se alargue el sueño postanestésico y ocurra mayor depresión respiratoria. Las fenotiacinas de uso corriente en la premedicación incluyen promacina, prometacina y propiomacina en dosis intramuscular de 20 mg. a 50 mg.

BUTIROFENONAS. (Semejanza con fenotiacinas).

Las butirofenonas especialmente droperidol, han alcanzado uso principal en anestesia en combinación con opioides de síntesis en la técnicas de "analgesia neuroléptica".

La combinación de fentanil con droperidol en cocientes de 1:50 (Innovar) no produce depresión respiratoria clínicamente importante. (Kallos y Smith, 1969). La dosis corriente para premedicación es de 2.5 mg. a 5 mg. de droperidol, que brinda 6 horas a 12 horas de ataraxia.

BENZODIACEPINAS.

Estos fármacos mitigan la aprensión con poca acción soporífera y proporcionan amnesia, especialmente en combinación con escopolamina.

(Clarke y col. 1970); Dundee y Haslett, 1970) las benzodiazepinas pueden aumentar el umbral de toxicidad de anestésicos locales para el S.N.C. (De Jong y Heavner, 1973). El diazepam en dosis de 5 mg. a 10 mg. es el más empleado. Es activo por vía bucal pero la acción es más predecible después de inyección intramuscular. Tiene poco efecto sobre la respiración y no potencia la depresión por opioides.

OPIOIDES.

El dolor quirúrgico suele ser intenso, e incluso el dolor preoperatorio menor es perjudicial para la inducción uniforme y agradable de la anestesia. En consecuencia sólo los opioides potentes han resultado adecuados. La diferencia principal entre los opioides que rigen la elección para la medicación es la duración de la actividad.

MORFINA.

A menudo se emplea antes de operar morfina en dosis corrientes de 8 mg. a 10 mg. por vía intramuscular. Si se elige un anestésico general débil, como el óxido nitroso o sustancias no analgésicas, como el alotano o el tiopental, el empleo preoperatorio de narcóticos permite mayor suavidad en el mantenimiento de la anestesia. Es esta propiedad analgésica la que produce al mínimo la inquietud o excitación durante la recuperación de la anestesia general.

Por desgracia, la morfina puede tener indeseables efectos colaterales. Con frecuencia retarda el despertar de la anestesia general, no son raras las náuseas y vómitos.

MEPERIDINA.

Este fármaco, en dosis intramusculares de 50 mg. a 100 mg. se emplea para medicación preanestésica, pero tiene todos los inconvenientes de la morfina. Igual que esta, deprime la presión arterial, el gasto cardiaco y la respiración y estimula los músculos lisos. En ocasiones se produce taquicardia, que dificulta el diagnóstico diferencial; la depresión respiratoria dura 2 a 3 horas.

FENTANIL.

Este opioide de síntesis es útil en algunos casos por la brevedad de su acción, de una a dos horas (Downes y col. 1967) la dosis corriente es de 0.05 g. a 0.10 mg. por inyección intramuscular.

PENTAZOCINA.

Este opioide posee muy poca capacidad de producir hábito, pero no siempre es eficaz contra el dolor intenso en la dosis corriente de 20 mg. a 30 mg. por vía intramuscular. Posee los mismos efectos secundarios que los demás medicamentos de su clase.

HIPNOTICOS Y SEDANTES.

El uso principal de los medicamentos sedantes-hipnóticos es producir somnolencia.

La mayoría de los modernos sedantes-hipnóticos son depresores generales, deprimen muchas y diversas funciones celulares en órganos vitales. Los fármacos hipnóticos se parecen entre sí en sus efectos diferenciales sobre diversas funciones, y mucho de lo que se sabe de los barbitúricos podría aplicarse a otros hipnóticos.

HISTORIA.

El ácido barbitúrico (malonilurea) se forma por condensación de ácido malónico y urea. Fué preparado en 1854 por Adolfo Von Baeyer, ayudante de Kekule en Gante.

Existen varias historias acerca del origen del término barbitúrico.

Se dice que fué la función de las palabras Barbara y urea, el ácido barbitúrico por si mismo no es depresor central. Los barbitúricos son derivados del ácido barbitúrico que tienen 2 substituyentes en posición 5.

El primer barbitúrico hipnótico, el ácido dietilbarbitúrico ó barbital, fué introducido por Fischer y Von Mering en 1903, con el nombre comercial de Veronal. El barbital duró muchos años en uso, y aunque se le substituye por substancias de acción menos duradera, aún se le considera excelente hipnótico.

El segundo barbitúrico en antigüedad es el Fenobarbital, fué introducido en la terapéutica independientemente por Loewe, Juliusburger e Impens en 1912 y registrado con el nombre de Luminal. Es uno de los más valiosos depresores del Sistema Nervioso Central. En los años siguientes se sintetizaron más de 2,500 barbitúricos; muchos fueron cuidadosamente estudiados desde el punto de vista farmacológico y aproximadamente 50 fueron lanzados al mercado para su uso clínico. En la actualidad se emplean

mucho unos 12 barbitúricos; de estos 5 o 6 bastarían probablemente para satisfacer la mayoría de las necesidades terapéuticas.

ESTRUCTURA QUIMICA.

Los ureídos, combinaciones de la urea con diversos ácidos orgánicos, son compuestos dotados de actividad central. Se distinguen 2 grupos: los monoreídos y los diureídos.

Los monoureidos (monoacilureas) son compuestos en los que un solo amino de la urea está condensado con un grupo carboxilo: este grupo comprende varios hipnóticos débiles, entre ellos el Carbromal.

Para obtener barbitúricos con actividad hipnótica, es preciso reemplazar ambos hidrógenos del átomo de carbono en posición 5 con grupos alquilo o arilos. En Estados Unidos los nombres de los barbitúricos terminan en -AL; este sufijo es nombre equivocado temprano que se refiere a los radicales carbonilo, en el Reino Unido se utiliza la terminación -ONA.

Los derivados del ácido barbitúrico no se disuelven fácilmente en agua, pero son bastante solubles en disolventes no polares (cloroformo, aceites, etc.) propiedades que comparten con muchos otros compuestos orgánicos que deprimen el S.N.C. Las sales sódicas de los barbitúricos se disuelven en agua, formando soluciones alcalinas que frecuentemente son inestables.

Los barbitúricos en los cuales el oxígeno en C2 está substituido por azufre se llaman tiobarbitúricos. Aunque todos los compuestos que tienen un

anillo de ácido barbitúrico (oxígeno en C2) pueden llamarse adecuadamente barbitúricos.

Los barbitúricos deprimen reversiblemente la actividad de todos los tejidos excitables. No todos los tejidos son afectados con la misma dosis o la misma concentración; el S.N.C. es exquisitamente sensible, de modo que cuan

cuando se administran barbitúricos en dosis sedantes o hipnóticas, hay muy poco efecto sobre músculo esquelético, cardiaco o estriado. Incluso en concentraciones anestésicas, los efectos directos sobre tejidos excitables periféricos son poco intensos y no crean dificultades si la duración de la anestesia no se alarga excesivamente.

ACCION DE ANESTESIA LOCAL.

Aplicados directamente a nervios periféricos los barbitúricos disminuyen el índice de aumento y la amplitud del potencial de acción y tornan más lenta la conducción; hay efecto escaso o ninguno sobre el potencial de membrana en reposo o la resistencia de transmembrana. Blaustein (1968) advirtió que en cilindroejes de langosta los barbitúricos disminuyen las conductancias máximas de transmembrana para sodio y potasio y el índice de aumento de la conductancia de sodio consecutivo a pequeños potenciales despolarizantes.

A diferencia de los anestésicos locales amínicos, los barbitúricos no afectan la captación de calcio (Krupp y col. 1969).

ACCIONES SOBRE EL S.N.C.

Los barbitúricos producen todos los grados de depresión del S.N.C., desde la sedación ligera hasta el coma. El grado de depresión obtenido depende no solo del barbitúrico empleado, de la dosis y la vía de administración, sino también del grado de excitabilidad del Sistema Nervioso en el momento de la administración y de la tolerancia inducida por la utilización anterior de estas drogas.

SUENO

Los oxibarbitúricos se emplean principalmente para la producción del sueño. El sueño inducido por los barbitúricos se parece en su mayoría de sus ca-

racteres al sueño fisiológico. Sin embargo, los barbitúricos reducen al tiempo empleado en los MOR (movimientos oculares rápidos) y al menos en este aspecto, el sueño inducido por barbitúricos difiere del sueño fisiológico (Kay y col. 1972) algunos investigadores han sostenido que la supresión de esta fase del sueño puede tener efectos nocivos.

HIPERALGESIA.

Los barbitúricos, al contrario de los anestésicos gaseosos y volátiles, carecen de capacidad para embotar la sensación de dolor sin mengua manifiesta de la conciencia. Según la mayoría de los investigadores, no son clasificables como analgésicos. En realidad, pequeñas dosis de barbitúricos pueden aumentar la reacción de los estímulos dolorosos (Dundee, 1960; Clutton-Brock, 1961). Por si mismos, no puede confiarse en que los barbitúricos alivien el dolor o produzcan sedación o sueño cuando hay dolor intenso. Los barbitúricos deprimen ligeramente los reflejos protectores - hasta que el grado intoxicación es suficiente para producir grave depresión respiratoria.

RESPIRACION.

Los barbitúricos son potentes depresores respiratorios que afectan el impulso de la respiración y el mecanismo que da carácter rítmico a los movimientos respiratorios.

Impulso respiratorio.- la respiración es mantenida normalmente por 3 influencias fisiológicas o "impulsos" afectadas, en forma diferente por los barbitúricos y otras sustancias depresoras:

1. Un impulso "neurogénico", que se origina posiblemente en el Sistema Activador Reticular;
2. Un impulso químico, dependiente de la PCO_2 y del PH de la sangre ar

terial y del líquido cefalorraquídeo y

3. Un impulso hipóxico.

La hipoxia obra por medio de los quimiorreceptores de los cuerpos carotídeos y aórticos, mientras que los efectos de los cambios de PH y PCO_2 son debidos principalmente a la acción directa sobre las estructuras bulbares. El impulso neurogénico es el más sensible a la depresión por los hipnóticos.

En el estado de vigilia, la ventilación normal es controlada en gran medida por el impulso neurogénico. Este impulso se reduce durante el sueño inducido con medicamentos y el control de la respiración es dominado entonces por la acción directa del CO_2 y los iones de hidrógeno sobre los centros respiratorios bulbares.

Los efectos de una dosis hipnótica de un barbitúrico por vía gástrica se parecen bastante a los del sueño natural. Cuando se emplean barbitúricos como anestésicos intravenosos, no es rara la producción de tos, estornudos, hipo y laringoespasma.

TOLERANCIA:

Cuando los barbitúricos se toman repetidamente a cortos intervalos, surgen 2 tipos de tolerancia:

1. Tolerancia por eliminación del fármaco.- se produce en el caso de los barbitúricos por activación de sistemas enzimáticos metabolizantes de estos medicamentos en el hígado y se manifiesta por al destoxificación más rápida, disminución en la duración del sueño y aumento en la dosis media necesaria para mantener determinada concentración en los tejidos.

2. Tolerancia Farmacodinámica.- es la adaptación del tejido nervioso a la presencia del medicamento. Los adictos a los barbitúricos son con frecuencia resistentes a los efectos hipnóticos de estos fármacos y de otros depresores generales, incluyendo los anestésicos gaseosos y volátiles. Sin embargo la tolerancia a los efectos hipnóticos de los barbitúricos no eleva el grado notable la dosis letal.

DISTRIBUCION.

No existe en el organismo ninguna barrera impenetrable a la difusión de los barbitúricos; por lo tanto, si el fármaco permanece en el plasma tiempo suficiente, se distribuye por todos los tejidos y líquidos. SJÖGREN y sus col. (1965) hallaron poca diferencia en la rapidez de absorción de varios compuestos de acción corta e intermedia cuando se dieron en forma de ácidos libres introducidos en cápsulas. En cambio, las sales sódicas son más rápidamente absorbidas que los ácidos libres. (aunque son muy alcalinas y pueden causar molestias gástricas). Los medicamentos son absorbidos con mayor rapidez cuando se toman en solución diluidas que en otras formas; el alimento en el estómago disminuye la rapidez de absorción, pero no la cantidad absorbida.

DISTRIBUCION Y RAPIDEZ DE ENTRADA EN EL ENCEFALO.

Los fármacos altamente liposolubles, como el tiopental, alcanzan su concentración máxima en el encéfalo. A los 2 o 3 pasos de la sangre, el barbital y el fenobarbital, con bajos coeficientes de reparto, penetran lentamente la barrera sangre-encéfalo y se necesitan 15 minutos, o más, para la inducción del sueño después de su administración intravenosa.

Si transcurre suficiente tiempo después de la administración, tanto los barbitúricos de acción corta como los de larga acción se distribuyen uniformemente por todo el encéfalo. Sin embargo, durante unos cuantos minutos después de la inyección, el tiopental se encuentra en mayor concentración en las estructuras encéfalicas que tienen mayor gasto sanguíneo (orteza, cuerpos geniculados y cuerpos cuadrigéminos).

TERMINACION DE LA ACTIVIDAD.

Tres procesos conducen a la terminación de la actividad depresora central de los barbitúricos.

1. Redistribución física.
2. Degradación metabólica.
3. Excreción renal.

1. Redistribución física.

Se ha estudiado con mayor amplitud en el tiopental, el índice de metabolismo es demasiado lento (10 a 15% por hora) para explicar la breve duración de acción de este compuesto. El rápido despertar después de la administración de una sola dosis anestésica de tiopental por el desplazamiento del fármaco desde el encéfalo hacia otros compartimientos tisulares. La rapidez con que estos compartimientos toman el barbitúrico de la sangre guarda relación con el riego sanguíneo que disfrutan. Por su elevada perfusión, el encéfalo y ciertas visceras (hígado, riñones, corazón etc.) que en su conjunto reciben 70% del gasto cardiaco total, tienen su concentración máxima de tiopental a los 30 segundos de la administración intravenosa.

Por otra parte se necesitan unos 15 a 30 minutos para que haya equilibrio de músculos y piel con el plasma, y es necesaria más de una hora para redistribución en la grasa. A medida que los músculos y

la grasa captan el tiopental, su concentración en el plasma disminuye y la sustancia se difunde fuera del encéfalo y las vísceras pueden haber cedido hasta 90% de su concentración máxima inicial a los tejidos magros no viscerales y a los depósitos grasos.

Así las pequeñas dosis individuales de un barbitúrico de acción ultracorta tienen una acción pasajera no por la rápida eliminación o destrucción del fármaco, sino porque este es redistribuido desde el encéfalo a otros tejidos.

DEGRADACION METABOLICA.

La mayoría de los barbitúricos se transforman en el organismo en metabolitos inactivos. El principal sitio de biotransformación es el hígado; los tiobarbitúricos pueden ser transformados en pequeña proporción en otros tejidos, especialmente en los riñones y en el encéfalo.

Al ser convertidos en una forma que pueda ser excretada, la mayoría de los barbitúricos pierden su actividad farmacológica. Se ha dedicado mucho esfuerzo a la identificación de los metabolitos de los barbitúricos, pero en ningún caso se ha logrado reconocerlos todos. Los barbitúricos se transforman por 4 caminos:

1. Oxidación de los radicales C5, es la vía más importante del metabolismo de los barbitúricos, la sustancia es oxidada.
2. N-desalquilación, en el perro el metalbital y el mefobarbital son convertidos casi completamente, por desmetilación, en barbital y en fenobarbital, respectivamente.
3. Desulfuración de los tiobarbitúricos, el azufre de los tiobarbitúricos puede ser reemplazado por oxígeno para producir los correspondientes oxibarbitúricos. No se tiene certeza del grado en que este cambio ocurre en el hombre, pero es dudoso que esta ruta transforme más de una pequeña

fracción de la dosis administrada.

4. Destrucción del anillo barbitúrico.

PREPARADOS Y DOSIFICACION.

Los barbitúricos se venden en una sorprendentemente colección de preparados, con frecuencia mezclados con otros barbitúricos, bromuros, tranquilizadores, analgésicos, alcaloides de la belladona, agentes simpaticomiméticos, xantinas, antihistamínicos, espasmolíticos, vitaminas, antibióticos, enzimas digestivas, antiácidos gástricos y adsorbentes.

Los barbitúricos, solos o en mezclas, pueden obtenerse como polvos, elixires, jarabes, gotas, capsulas, comprimidos, etc.; en formas de liberación sostenida y como grageas de liberación retardada. Con unas cuantas excepciones, las mezclas patentadas deben evitarse; ofrecen pocas ventajas, y la comodidad que puedan ofrecer se ve sobrepasada por el costo.

Los médicos pueden prescribir fácilmente combinaciones medicamentosas, si son realmente necesarias, y ajustar las dosis a las necesidades del paciente.

Los oxibarbitúricos son polvos blancos cristalinos inodoros, de sabor ligeramente amargo, poco solubles en agua fría, bastante solubles en alcohol y agua caliente. Las soluciones acuosas son ácidas. Las sales sódicas son bastante solubles en agua y sus soluciones son alcalinas; los tiobarbitúricos son polvos amarillos.

La dosis sedante suele ser entre la tercera y la cuarta parte de la dosis hipnótica y puede repetirse 3 ó 4 veces al día.

AMOBARBITAL SODICO (U.S.P.) (AMITAL SODICO) La dosis hipnótica es de 100 a 200 mg, 30 a 60 minutos antes de acostarse. El fármaco se expende en forma de cápsulas que poseen 65 y 200 mg. y en forma de polvo esterilizado en ampollitas que poseen 60, 125, 250, 500 ó 1000 mg. para inyección. Para se-

dación, el amobarbital, N.F.; se utiliza en dosis de 20 a 30 mg. 2 ó 3 veces al día. Se expende en tabletas que poseen en miligramos 15, 30, 50 ó 100, y en forma de elixires (N.F.) en concentraciones que poseen 4.4. u 8.8 mg/ml.

METOHEXITAL SODICO (U.S.P.) (BREVITAL SODICO) Para la inducción de anestesia por vía intravenosa, se administran 75 mg. por rapidez de 2 mg. por segundo; para mantenimiento o sosten, se administran 20 a 40 mg. según se necesite.

PENTOBARBITAL SODICO (U.S.P.) (NEMBUTAL SODICO) La dosis sedante es de 30 a 60 mg., 2 a 3 veces al día; la dosis hipnótica es de 100 mg. se vende en polvo, como elixir que contiene 4 mg./ml. en cápsulas con 30, 50 y 100 mg. en comprimidos de 100 mg. y en supositorios que contienen 30 mg. en comprimidos de 100 mg. y en supositorios que contienen 30 mg. (para niños menores de 2 años), 60 mg. (para niños de 2 a 3 años) y 120 a 200 mg. (para adultos). Para uso parenteral se dispone de soluciones estériles de Pentobarbital Sódico en ampollitas (50 mg./ml.) y en frasquitos (viales) (50 mg./ml.) La dosis intramuscular para adultos no debe exceder de 200 mg. y la inyección debe hacerse en una masa muscular grande para evitar la irritación.

FENOBARBITAL (U.S.P.) (LUMINAL) La dosis sedante es de 15 a 30 mg. repetida 2 a 4 veces al día. La dosis hipnótica para adultos es de 100 mg. La ingestión diaria no debe exceder de 600 mg. el medicamento se vende en polvo, como elixir que contiene 4 mg./ml. y en comprimidos que contienen 15, 30, 60 y 100 mg. el Fenobarbital, U.S.P. se adquiere para uso parenteral en ampollitas que contienen 60, 125, 200 y 300 mg. de polvo esterilizado y en ampollitas o frascos que poseen solucio

nes con 25, 50, 60, 125 y 150 mg./ml.

SECOBARBITAL U.S.P. (SECONAL). La dosis hipnótica media para adultos es de 100 mg. se expende en polvo y como elixir que contiene 4 mg./ml., el Secobarbital Sódico, U.S.P. se halla en polvo, en cápsulas que contienen 30, 50 y 100 mg., en supositorios con 30, 60, 120 y 200 mg. y para administración parenteral en ampolletas que contienen 250 mg. del polvo estéril y en solución que contiene 50 mg./ml.

TIOPIENTAL SODICO (PENTOTAL SODICO). Para inducción de anestesia intravenosa, se administran 150 a 300 mg.; para sostén, se administran 12.5 a 50 mg. según se necesite. Por vía rectal, la dosis es de 30 a 50 mg/kg hasta un total de 3 g.; se emplea una solución de 5 a 10% o una suspensión al 20% en aceite.

USOS TERAPEUTICOS:

1. Hipnosis--0.1, 0.2 g. en adultos.
2. Sedación-- un tercio o un cuarto de dosis hipnóticos.
3. Anticonvulsivos.
4. Medicación Preanestésica.
5. Anestesia de Base. (Los agentes de acción ultracorta se emplean principalmente como anestésicos intravenosos).
6. Los barbitúricos se emplean como auxiliares de diagnósticos y de la terapéutica en la Psiquiatría, en el narcoanálisis y en la narcoterapia. Se usan también para activar anomalías latentes en el EEG. Se ha administrado el Amobarbital en pequeñas concentraciones directamente en la arteria carótida antes de la neurocirugía para identificar el hemisferio cerebral que domina el habla.

Dosis letal.- ingestión mayor 10 veces que la dosis hipnótica. (no es segura, según factores cambiantes).

BARBITURICOS OFICIALES.

duración de la acción.*

<u>NOMBRE DEL FARMACO.</u>	<u>ACCION LARGA</u> U.S.P.	<u>PERIODO DE SEMI-DESINTEGRACION.</u> 24-96 horas.
<u>FENOBARBITAL.</u>	U.S.P.	24-96 horas.
<u>MEFOBARBITAL.</u>	N.F.	A
<u>METARBITAL</u>	N.F.	A
<u>ACCION CORTA O INTERMEDIA.</u>		
<u>AMOBARBITAL</u>	N.F.	14-42 horas.
<u>BUTABARBITAL SODICO</u>	N.F.	A
<u>PENTOBARBITAL SODICO</u>	U.S.P.	21-42 horas.
<u>SECOBARBITAL</u>	U.S.P.	20-28 horas.
<u>TALBUTAL</u>	N.F.	A
<u>ACCION ULTRACORTA</u>		
<u>HEXOBARBITAL</u>	N.F.	5 horas.
<u>METOHEXITAL SODICO</u>	U.S.P.	3.5-6 horas.
<u>TIAMILAL SODICO</u>	N.F.	A
<u>TIOPENTAL SODICO</u>	U.S.P.	3-8 horas.

* en el ser humano.

también oficial como sal sódica.

A no se dispone de datos de semidesintegración o semivida para el ser humano.

semivida de la fase de eliminación después de una dosis intravenosa.

La semivida o semitiempo para la concentración cerebral indudablemente es inferior a 30 minutos.

TOXICOMANIA.

Son los hábitos de intoxicarse con sustancias y drogas que traen consigo falsas sensaciones agradables, que suprimen el dolor y que determinan - en las personas la necesidad de su uso constante, o sea forman vicio.

Entre las drogas tóxicas más conocidas están:

1. el opio.
2. la cocaína.
3. la marihuana.

El opio es el latex desecado de las frutas verdes de la adormidera ó - - amapola del opio (*papaver somniferum*), planta originaria del Oriente, pero en la actualidad, desgraciadamente, cultivada por todo el mundo, aún cuando las autoridades de la gran mayoría de los países, combaten y castigan enérgicamente su cultivo.

El opio se emplea en Medicina como analgésico, antiespasmódico e hipnótico ya en polvo o en extracto en forma de tintura y otros preparados. El uso del opio puede crear el hábito y trae consigo la opiomanía, que trae consecuencias muy graves.

Del opio se extraen:

1. la morfina.
2. la codeína.
3. la narcotina.
4. la papaverina.

y otras sustancias tóxicas.

La morfina es la droga principal que se extrae del opio. Es valiosa en Medicina, pues alivia los dolores intensos y las excitaciones nerviosas. Como crea hábito (morfinomanía), figura entre las drogas llamadas

estupefacientes. El morfinismo es el estado patológico producido por el abuso de la morfina que origina:

Anorexia, enflaquecimiento, hipotensión arterial, apatía y otros trastornos muy graves.

La heroína se obtiene de la morfina; presente propiedades semejantes a ésta, pero es la droga que tiene mayor capacidad de "formar Hábito", entre los derivados del opio y de la morfina.

La cocaína se extrae de las hojas de un arbusto llamado "Coca del Perú" (ERYTHROXYLON COCA), originario de Perú, Colombia y Bolivia. En Medicina, la cocaína a veces se emplea como anestésico local. En la actualidad tiene poca aplicación debido a que es tóxica y ha sido substituída por anestésicos sintéticos menos tóxicos, como la Novocaína. El organismo humano se puede habituar al uso de la cocaína que trae consigo de generación moral y física.

La marihuana (Cannabis sativa var indica), planta originaria de la India, tiene propiedades narcóticas; actúa sobre el Sistema Nervioso produciendo alucinaciones, irritación peligrosa, letargo y depresión. Es una droga sujeta a restricción, pues causa hábito cuando se fuma la hierba seca. El empleo de las drogas tóxicas ya citadas, no sólo tiene graves efectos fisiológicos y altera la conducta del individuo, sino que forman hábito con gran rapidez.

FARMACODEPENDENCIA.

Me parece que, por errores de juicio fácil en la historia cuando ha habido epidemias de farmacodependencia, una de las primeras tendencias es - asignarla a características raciales de minorías humanas. Así en el siglo pasado y a principios de este siglo, se decía que los chinos eran especialmente susceptibles al opio, olvidando que fueron los ingleses los que hicieron 2 guerras para forzar a los chinos a consumir el opio que ellos traían de la India. A la luz de los estudios experimentales de las últimas 2 décadas, los factores genéticos juegan un papel de mínima importancia.

Las drogas de tipo morfínico se usan poco en México. Algunos compuestos sintéticos como la Meperidina, el Demerol, la Pentazocina y la Metadona - se utilizan como analgésicos; también pueden producir autoadministración compulsiva. Existen drogas análogas a los narcóticos que antagonizan la acción de éstos: se usan en el manejo de sujetos farmacodependientes. ¿Cuáles son las sustancias de tipo morfínico más usadas?

En México se usan poco. Hay miles de sustancias disponibles en el mundo pero, fundamentalmente, se emplean la Morfina, la Codeína y la Heroína que es completamente ilegal en México. Se usan derivados de estas drogas y algunos compuestos sintéticos entre los cuales cabe mencionar la Meperidina, el Demerol que es la droga que se usa con mayor frecuencia ya que los médicos no le tienen tanto miedo como a la Morfina aunque es más tóxica, y la Pentazocina, ésta última es un agente químicamente semejante a algunos narcóticos, que pertenece a la familia de los Benzomorfanos; se desarrolló en un esfuerzo de encontrar análogos de los narcóticos que fueran analgésicos, pero no tuvieran la capacidad de producir farmacodependencia. Como es sabido, la Pentazocina si puede producir autoadministración compulsiva pero, sin embargo, representa un logro en el esfuerzo por

separa los efectos deseables de los indeseables de los narcóticos.

Para ser más específico puede hacerse una comparación de dosis y grado de farmacodependencia. En el caso de la morfina, la dosis analgésica normal es de 10 mg., mientras que estudios controlados para buscar que produce grado máximo de dependencia física encontraron que esta es alrededor de 300 mg. diarios, o sea 30 veces la dosis analgésica. Cuando sujetos humanos consumen 300 mg. de morfina durante 1 mes y se suspende abruptamente su administración, se presenta un cuadro de abstinencia muy grave. En el caso de la Pentazocina, la dosis analgésica es de 30 mg. diarios mientras que, en estudios experimentales, se ha visto que personas que consumen de 900 mg. a 1 g. diario durante un promedio de 1 mes o más, presentan un Síndrome de Abstinencia al terminar el tratamiento, aunque este Síndrome es mucho menos grave que el que se observa con la Morfina.

Con respecto a la Pentazocina, es perfectamente cierto que el riesgo de producir dependencia física y desarrollo de tolerancia es infinitamente menor que con la Morfina. Sin embargo, un factor muy importante es que la Pentazocina no está controlada como narcótico y entonces su amplia disponibilidad ha ocasionado muchos casos de dependencia. La adicción a la Pentazocina tiene características muy serias: en 1er. lugar genera autoadministración, desarrollo de tolerancia hasta más de 1 gr. diario y un Síndrome de Abstinencia grave característico por contracturas musculares.

En el Jama marzo 1975, Vol. 231 No. 3 271-273, se señala que la administración intramuscular de Pentazocina produce miopatía fibrótica que ocasiona reducción de la actividad en áreas musculares cercanas produciendo atrofia muscular incapacitantes para los sujetos.

Es interesante dividir a los fármacos que causan dependencia, en 3 grupos:

1. Los que son útiles en Medicina.
2. Los que no tienen utilidad muy restringida en este campo.
3. Los que no tienen utilidad alguna.

¿ Es la Metadona una sustancia de tipo de la Morfina ?

Sí, nada más se distingue de la Morfina por sus características temporales de acción y por el hecho de que, en el hombre, es activa por vía oral. La duración de su acción es mucho más prolongada que la Morfina en relación al mantenimiento de dependencia física. En relación a Analgesia la duración del efecto analgésico de la Metadona es igual al de la Morfina; sin embargo, tiene la peculiaridad de que una dosis diaria tomada por vía oral evita la aparición del Síndrome de Abstinencia. De hecho, en Estados Unidos, así se usa extensamente en miles de sujetos que se han hecho farmacodependientes a otros narcóticos. Los sujetos con dependencia a la Metadona presentan un Síndrome de Abstinencia mucho más prolongado pero menos intenso que el que se observa con narcóticos de corta duración.

¿ También pertenece a este grupo el Propoxifeno ?

El propoxifeno comparte algunas de las acciones de la Morfina, pero tiene un tope de acción que limita la magnitud de sus efectos. Además es muy irritante y no puede inyectarse. El propoxifeno se usa muchísimo desde que se introdujo en Medicina y el número de casos de dependencia por uso crónico es bajísimo. Menos riesgo por su vía de administración.

Sí este es un factor importante, el Opio es la droga más antigua registrada en la historia, sin embargo el problema de dependencia sería a esta droga aparición de la invención de la jeringa, y el aislamiento de la Morfina como sustancia pura del Opio.

Existen drogas análogas a los narcóticos que tienen la capacidad muy específica de bloquear su acción.

Estos antagonistas de los narcóticos se utilizan para combatir las intoxicaciones agudas y prevenir la muerte por sobredosis de narcóticos, aboliendo en segundos su efecto de manera que un sujeto que ya está en coma despierta rápidamente. También se han usado con éxito como coadyuvantes en el manejo de sujetos farmacodependientes porque abolen completamente todas las acciones de los narcóticos. Se usan preparados de larga duración de manera que si un sujeto adicto, ya libre de droga cae de nuevo en la tentación de usarla y se inyecta, no se vuelve a iniciar todo el ciclo que lo lleva de nuevo a la farmacodependencia.

El uso prolongado de sedantes hipnóticos, y en especial los barbitúricos, pueden generar farmacodependencia igual o más grave que la de los narcóticos; su Síndrome de Abstinencia es de gran letalidad. Las anfetaminas, usadas por su efecto estimulante, se caracterizan por desarrollo de tolerancia y de trastornos de tipo psicótico.

¿ Que otros medicamentos de tipo sedante del Sistema Nervioso Central existen ?

Hay diversos grupos de compuestos, la mayoría de los cuales son productos sintéticos introducidos a fines del siglo XIX. Entre ellos se incluye el grupo de los barbitúricos que han recibido mayor atención y para los cuales infundadamente se ha desarrollado el prejuicio de que son los más peligrosos. Por lo general, todos estos compuestos tienen riesgos y características similares en su farmacodependencia. El uso continuo de estos agentes, aún con fines terapéuticos para producir sedación o sueño puede generar una farmacodependencia igual o más severa que la de los narcóticos. Una complicación frecuente de la farmacodependencia a sedantes hipnóticos es la dependencia simultánea a estimulantes del Sistema

Nervioso Central tales como las anfetaminas, por la necesidad que tienen las personas de contrarrestar efectos sedantes residuales y mantenerse conscientes y alertas en el curso del día.

Un elemento importante en la farmacodependencia a este grupo de sustancias es una variedad de tolerancia que, en parte, se debe a una inactivación metabólica más acelerada de estos compuestos a medida que se van administrando, porque uno de sus efectos en el hígado es la inducción de las enzimas metabolizantes. El Síndrome de Abstinencia a sedantes hipnóticos tienen un índice de letalidad mayor que el de los opiáceos y suele manifestarse esencialmente por signos neurológicos de excitación y delirio; su pronóstico es grave si se presentan hipertermia y convulsiones. ¿Cuales son las drogas del tipo de las Anfetaminas ?

Las anfetaminas son feniletilaminas, sustancias estimulantes desarrolladas desde los años veintes y utilizadas inicialmente en Medicina por sus efectos anorexigénicos estimulantes del Sistema Nervioso Central. Se han usado durante muchos años y, como ya se menciona, hubo algunas epidemias de autoadministración. Presentan entre sus características desarrollo de tolerancia, o sea que las dosis iniciales tienen que ir aumentando para obtener efecto estimulante por lo que se requieren dosis cada vez mayores; y en segundo lugar, la producción de trastornos de tipo psicótico que parecen ser independientes de la dosis utilizada y del tiempo que dura su administración.

Se ha discutido mucho si la dependencia que producen las anfetaminas es excesivamente psicológica o también física. El único dato a favor de la dependencia física es el estudio realizado en Gran Bretaña por Oswald y su grupo. Estudiaron pacientes adictos a las anfetaminas y, al suspender éstas, encontraron alteraciones del sueño y movimientos oculares rápidos

que se normalizaban al administrar de nuevo Anfetaminas. Con base en esto, afirmaron que también debía tenerse en cuenta la dependencia física, aunque es evidente que lo más intenso es la dependencia psíquica ya que se pueden tener casos de autoadministración compulsiva tenaz y muy difícil de tratar aún en ausencia de signos físicos de Abstinencia. Hay dos Síndromes de Abstinencias que ponen en peligro la vida del paciente, uno de ellos es el alcohol y el otro el de los barbitúricos.

El médico general debe tener en cuenta la dependencia a los sedantes de tipo hipnótico y a los tranquilizantes con acción de tipo de los Barbitúricos y las Benzodiacepinas. Existen personas que consumen éstas drogas por periodos prolongados, y en cantidades suficientes para producir grados bajos de dependencia física, pero que no se consideran a si mismos farmacodependientes. Cuando les sucede un accidente o una enfermedad que requiera su hospitalización, pueden presentar cuadros alucinatorios peculiares y estados de angustia que sorprenden a los médicos, ya que no tienen presente que una posible farmacodependencia de bajo nivel sea sea causa de éstos trastornos.

La marihuana produce alteraciones en el campo de la percepción (alucinaciones visuales y auditivas), del pensamiento (incoherencia e incongruencias), del comportamiento (euforia seguida de somnolencia y sueño), y físicas (debilidad generalizada, mareos, irritación de las conjuntivas). Estudios recientes indican que su uso crónico produce deficit inmunológico celular.

Se dice que con la marihuana, lo mismo que con el LSD, se facilita cierta experiencia de tipo místico, que inclina a la meditación y al conocimiento interno, y a nivel de conducta, se ha visto que su acción es bifásica o sea, que presenta una primera etapa de euforia seguida de una etapa de

somnolencia y sueño.

La cocaína, poco usada en Medicina, produce dependencia psicológica sin fenómenos de tolerancia. Es una droga, peligrosa, de uso limitado por su alto costo. El LSD, la Mescalina, la Psilocibina y la Marihuana se califican de drogas psicodélicas debido a que favorecen las experiencias misticorreligiosas.

¿ Que es la Cocaína y que usos médicos tiene en la actualidad ?

En la actualidad, uno de los pocos usos médicos que se da a la cocaína, es en operaciones oculares. La cocaína produce una farmacodependencia completamente distinta a los opiáceos. Con ella solo se presenta dependencia psicológica sin las complicaciones de la dependencia física y sin fenómenos de tolerancia; además es una sustancia que produce estimulación acentuada del Sistema Nervioso Central y del Sistema Nervioso Simpático. Usada por inyección endovenosa, puede dar lugar a una dependencia psicológica bastante severa. Su cuadro tóxico agudo suele desencadenar un fenómeno convulsivo que puede tratarse con barbitúricos.

¿ Es una droga menos peligrosa por el hecho de que produce solamente dependencia psíquica ?

Es una droga muy peligrosa, pero la población que tiene acceso a ella es muy reducida ya que se vende muy cara; las personas que las usan requieren un nivel económico muy elevado por lo que probablemente su vida sea suficientemente bien organizada tanto desde el punto de vista social, familiar, personal como profesional para impedir que caiga completamente en la trampa de la farmacodependencia. Es la droga que más se usa en los laboratorios para estudios experimentales de autoadministración. En animales, la cocaína es una droga que después de la primera autoinyección genera en unos minutos autoadministración repetitiva. Sin embargo, tanto en

Las clínicas psiquiátricas como en los hospitales o en las cárceles, es muy reducido el número de personas con problemas producidos por uso de cocaína probablemente debido al costo de la droga. La dependencia de la cocaína constituye un problema más importante en los países de mayor nivel económico.

En algunos casos, el uso de la cocaína puede llenar cierta necesidad social, como en las poblaciones de los Andes en las cuales la ingesta de alimentos es casi nula y en que la gente tiene que masticar este producto para ayudarse a llevar grandes cargas o realizar labores pesadas. En estos casos, difícilmente podría controlarse el uso de la cocaína o considerarse ilegal ya que, debido a las condiciones socioeconómicas, llena una necesidad.

Cuando apareció la heroína, también se pensó que podría curar a los adictos a la Morfina e incluso se utilizó en la profesión médica como analgésico; después de algunos meses, se vio que lo que producía era una dependencia del mismo tipo morfinoide; esto es lo que llamamos tolerancia cruzada.

¿ Que otras drogas psicodélicas existen ?

En primer lugar conviene definir el término psicodélico: implica que produce experiencias misticorreliosas. Tanto las moléculas del LSD, como las de Mescalina, Psilocibina y Marihuana producen estas experiencias. Si recordamos el inicio del movimiento de las drogas en Estados Unidos, vemos que era precisamente este efecto misticorrelioso el que más llevaba a los jóvenes a usarla; incluso han surgido grupos pseudorreliosos con el uso de éstas drogas. Claro, estas son las mismas drogas cuyo uso produce trastornos mentales. Es evidente que, Bioquímicamente, estas drogas afectan áreas cerebrales que tienen que ver con el sentimiento religioso de la

gente, pero que a la vez producen trastornos conductuales graves.

Así se trata de justificar en Perú y Bolivia el uso de la cocaína, así mismo muchos grupos de Mazatecos en Oaxaca y Huicholes en Jalisco, utilizan los psicodélicos con motivos exclusivamente religiosos.

Lo que se piensa de las drogas psicodélicas, también ocurrió con sustancias como la Marihuana, el Opio incluso el Alcohol que parecía tener efecto sobre el contenido mental y abrir la puerta a estas experiencias misticorreligiosas.

Los inhalantes, que incluyen gran número de gases y líquidos volátiles para uso industrial, son depresores del Sistema Nervioso Central y pueden provocar daño celular en tejidos nerviosos. Constituyen un grave problema entre los niños y jóvenes de bajo nivel socioeconómico. La desunión familiar y la inadaptación favorecen la farmacodependencia.

BIBLIOGRAFIA.

1. Dr. Angel González Caamaño; Actualización de Farmacología y terapéutica: Interamericana, México 1983.
2. Edmundo Fischer; Farmacoterapia de las Enfermedades Nerviosas y Mentales: Roberto Clafardo, Beta, Buenos Aires 1971. 597-600.
3. Dr. Elliot L. Mancall; "Dolor Facial": Revista Tribuna Médica, Tomo XLV, 7, octubre 1983. 9-12, 15-18.
4. John Adriani; The Chemistry and Physics of Anesthesia: 6a. ed., Thomas Editorial, 1975.
5. Louis S. Goodman; Alfred Gilman; Bases Farmacológicas de la Terapéutica: 5a. ed. Interamericana 1980. (2): 46-50. (3): 51-52. (4): 57-58. (8): 86-105.
6. Melnick Jawetz; Revista de Farmacología Médica: Editorial El Manual Moderno, México 1980. (26): 264-279. (27): 280-293.

RESULTADOS.

Uno de los resultados fué la síntesis de los conocimientos respecto a los capítulos de la tesis; ya que para llegar a describir y comprender lo complejo que es el Sistema Nervioso, se necesitaría demasiado tiempo y esfuerzo.

CAPITULO I. ANATOMIA Y FISIOLOGIA.

En este capítulo nos concretamos a la descripción de la sensibilidad, algunas propiedades y características de la neurona y de la sinapsis principalmente; también mencionamos la excitabilidad de la fibra nerviosa y la conducción del impulso nervioso.

Los órganos que intervienen en la conducción de la sensibilidad son:

1. Receptores del dolor (exteroceptores, propioceptores e interoceptores).
2. Penetran por los nervios raquídeos y es conducida a
3. Médula espinal (astas posteriores o dorsales).
4. Tallo cerebral.
5. Tálamo.
6. Corteza cerebral.

También mencionamos las diferentes fibras que conducen la sensibilidad y su respuesta, que son básicamente:

1. Fibras aferentes (transmisión sensorial).
2. Fibras eferentes (transmisión motora).

Dentro del sistema de fibras más importantes en este aspecto mencionamos al Sistema Espinotalámico y su división que es:

1. Haz espinotalámico lateral.
2. Haz espinotalámico ventral.

Mencionamos algunas propiedades de la neurona, características químicas de

la sinápsis, como son los diferentes neurotransmisores que intervienen, tanto para excitar como para inhibir.

Anatómicamente nos referimos también a las conexiones que existen dentro del tallo cerebral, respecto al nervio trigémino, que como sabemos es el mayor de los pares craneales e inerva la mayor parte de la cara.

1. Núcleo trigeminal espinal.
2. Núcleo sensitivo principal (protuberancia).
3. Núcleo mesencefálico.

Se hace referencia también sobre la fisiología de la transmisión nerviosa que está dada por la relación entre neuronas y sinapsis, por la tanto la excitabilidad de la fibra nerviosa por medio de su membrana celular y su potencial de acción; existe la relación de toda la química que rodea a este complejo fenómeno. (bomba de sodio, bomba de potasio, presiones de líquidos tanto extracelular como intracelular y los diferentes neurotransmisores).

CAPITULO II. NEUROFARMACOLOGIA.

En este capítulo tratamos de definir al fenómeno "Dolor", sus características que son bastantes, sus manifestaciones, su susceptibilidad y tolerancia en el ser humano.

Se estudiaron las diferentes formas de medición del dolor, hasta cierto punto, ya que existe la gran incógnita sobre si el dolor es mensurable. Se investigó la diferencia entre el dolor experimental y el dolor por enfermedad.

Se estudio también las diferentes sustancias que en un momento dado desencadenan el dolor.

También hacemos caso a la clínica del dolor, por lo tanto todo aquello que se le puede estudiar a éste fenómeno y sus características generales. A

continuación mencionamos ciertas características respecto a la Neuralgia del Trigémino, ya que hasta ahora está considerada como una entidad neurológica ideopática; nos referimos también a el tratamiento farmacológico como el tratamiento quirúrgico de la Neuralgia del Trigémino.

Capítulo III Farmacología.

En este capítulo se revisó y analizó la clasificación y derivación de los siguientes fármacos: analgésicos, anestésicos e hipnóticos y sedantes. También se recopiló datos históricos de algunos fármacos.

Quisimos resltar el origen, el mecanismo de acción, sus usos y las dosis de algunos de los medicamentos más usados en la práctica odontológica, que en un momento dado pueden causar algunos efectos sobre el Sistema Nervioso. Por esto mismo debemos saber dosis máximas y mínimas de los fármacos, ya que así sabremos dosis de efecto y dosis de riesgo.

Dentro de los analgésicos no existe una clasificación exacta, pero aquí se menciona la siguiente según escencia y química.

Analgésicos:

1. narcóticos.
2. no narcóticos.

Narcóticos:

- a) naturales.
- b) semisintéticos.
- c) sintéticos.

No Narcóticos:

- a) salicilatos.
- b) no salicilatos.

La anestesia se clasifica en:

1. General.
2. Local.

Finalmente se hace una crítica sobre el mal uso y el abuso de los fármacos ya mencionados.

El resultado principal es el conocimiento de las bases morfológicas, fisiológicas y farmacológicas que nos permite llevar a cabo, en nuestra práctica profesional, la prescripción y/o elección del fármaco a utilizar, abatiendo al máximo la presentación de complicaciones y efectos no deseables por sobredosis, anafilaxia o toxicología.

CONCLUSIONES.

Hasta ahora se sabe poco sobre el complicado funcionamiento del Sistema Nervioso Central, por lo tanto sobre la supresión definitiva del "Dolor". Todavía existen muchas incógnitas dentro del campo de la Neurofarmacología y demás materias como son. Anatomía, Fisiología y Bioquímica.

El aumento de la población, como de la industria farmacéutica no han sido controladas debidamente, ya que han traído con ellas mismas la formación y desplazamiento de nuevas y peligrosas drogas, que requieren de nuevos estudios, pruebas científicas y por lo tanto la actualización de conocimientos sobre éstas.

PROPUESTAS Y/O RECOMENDACIONES.

1. Que se fomente el interés y el aprendizaje sobre la investigación, realizando estudios odontológicos-farmacológicos con frecuencia.
2. Que el odontólogo tenga conocimientos actualizados de Farmacología.
3. Que el odontólogo tenga mayor contacto con los demás miembros del equipo de salud.

BIBLIOGRAFIA GENERAL.

1. Aleksander Drill Victor: Farmacología Médica: trad. Miguel Angel Mota, Roberto Carrasco y Miguel Mougrabi. 2a. ed. La Prensa Médica Mexicana. México 1978.
2. Allan Shore; Medical Pharmacology (Principles and Concepts): 9a. ed. Saint Louis C.V. Mosby 1978.
3. A. Matzle Joward; Neuroanatomía: trad. Asdrubal Rivas Santiago, La Prensa Médica Mexicana, México 1972.
4. Andres Goth; Farmacología Médica (principios y conceptos): 8a. ed., Interamericana, México 1977.
5. Angel González Caamaño; Actualización de Farmacología y Terapéutica: Interamericana, México 1983.
6. Antony Catherine Parker; Norma Jane Koltoff: trad. Santiago Sapina Renard. 3a. ed. Interamericana, México 1977.
7. Arthur C. Guyton: Anatomía y Fisiología del Sistema Nervioso: trad. Alberto Folch Pi. 2a. ed. Interamericana, México 1978.
8. Auram Goldstein; Farmacología (Efectos Fisiológicos): Versión española, Adolfo Domínguez P. 2a. ed., Limusa, México 1978.
9. C. Barastegui Almagro; Esquemas y Prácticas de Farmacología: Barcelona, Espaxs 1976.
10. Cynthia Reid; Neuroanatomía: 1a. ed. en español. Interamericana, México 1981.
11. Donald E. Mcmillam; Central Nervous System Pharmacology a self-instruccion Text: Little Brown, Boston 1974.

12. Eckel-Strock; Neuroanatomía: 4a. ed., El Ateneo, México 1974.
13. Edmundo Fischer; Farmacoterapia de las Enfermedades Nerviosas y Mentales; Roberto Clafardo. Beta, Buenos Aires 1971.
14. Dr. Elliott L. Mancall; "Dolor Facial": Revista, Tribuna Médica, Tomo XLV, 7, octubre 1983.
- 15.- Emilio Rosestein; Diccionario de Especialidades Farmacéuticas: Panamericana de Libros de Medicina, 1976.
16. F.G. Valdecasas; J.Laporte; J.A.Salva: Bases Farmacológicas de la Terapéutica Medicamentosa: Salvat, Barcelona 1969.
17. Finneson; "Síndromes Dolorosos": Salvat, México 1970.
18. Dr. Genaro H. Zenteno-Alanís; Neuralgia del Trigémino: Revista, El Médico. 9, diciembre 1971.
19. Gustav Kuschmisky; Farmacología Manuales: Marín, Barcelona 1973.
20. Herbert L. Dupont; Uso Práctico de antimicrobianos: trad. Alberte Folch y Pi, Roberto Espinoza Zarza. Interamericana, México 1980.
21. H. Jinich; "Dolor": Méndez O. México 1974.
22. H. McMinn; R.T. Hutchings; Anatomía Humana-Atlas. Chicago Year Book, Medical C. 1977.
23. H. Meyers Frederick; Farmacología Manuales: 3a. ed., El Manual Moderno México 1977.
24. H.S. Bachelard; Bioquímica del Encéfalo: El Manual Moderno, México 1976.

25. James Hamilton William; Anatomía Humana: Ed. by W.I.H. London, Macmillan 1976.
26. Dra. Jaqueline Renaud; Dr. Samuel Mines; "El Dolor": Revista, Mundo Médico. Vol. II, 19., abril 1975.
27. J. Chatton Milton; Práctica Médica: 4a. ed. El Manual Moderno, México 1980.
28. John A. Bevan; Fundamentos de Farmacología (introducción a los principios de acción de los fármacos): trad. Luis A. Barragan Infante, 2a. ed Harla C., México 1978.
29. John Adriani; The Chemistry and Physics of Anesthesia: 6a. ed. Thomas Editorial, 1975.
30. José Nava Segura; Neuroanatomía Funcional: 8a. ed. Impresiones Modernas 1979.
31. José Pereyra Kafer; Gustavo F. Poch; Neurología: 3a. ed., López Libreros, Buenos Aires 1977.
32. J. Joseph McDonald; Neuroanatomía Correlativa y Neurología Funcional: trad. Guillermo Anguiano. 4a. ed., El Manual Moderno, México 1977.
33. Joseph R. Dipalma; Basic Pharmacology in Medecine: Mcgrw Hill New York, México 1976.
34. J.W.F.Beks; El Manejo del Dolor: Editorial El Manual Moderno, México 1980.
35. Laszlo Schwatz; Charles M. Chayes; Neurología Facial: Mundi, Buenos Aires 1973.
36. Louis Goodman Sanford; Bases Farmacológicas de la Terapéutica: Tra-

- ducción por, Roberto Espinoza Zarza; Alberto Folch y Pi; Homero Vela Treviño. 4a. ed., Interamericana, México 1978.
37. Louis S. Goodman; Alfred Gilman; Bases Farmacológicas de la Terapéutica: 5a. ed. Interamericana, México 1980.
 38. Luis López Antuñez; Carlos Hernández Zamora; Anatomía Funcional del Sistema Nervioso: Limusa, México 1979.
 39. Mac Bryde Blacklow; "Signos y Síntomas": Interamericana, 1973.
 40. M.A. Krupp; Diagnóstico Clínico Integral: 6a. ed. El Manual Moderno, México 1980.
 41. Manuel Litter; Farmacología y Clínica: 5a. ed. El Ateneo, México 1975.
 42. Marius Tausk; Farmacología de las Hormonas: Alhambra, Madrid 1975.
 43. Melnick Jawetz; Revista de Farmacología Médica: Editorial El Manual Moderno, México 1980.
 44. Michael D. Day; Farmacología del Sistema Nervioso Autónomo: Editorial El Manual Moderno, México 1981.
 45. Milo Garibaldi; Biopharmaceutics and Clinical Pharmacokinetics: 2a. ed., Lea I. Febiger, Philadelphia 1977.
 46. M. Paton David; Neurofarmacología (The mechanism of neuronal and extra neuronal transport of catecholamines); Raven Press, New York 1976.
 47. M.W. Falconer; A. Schram Ezell; H. Robert Patterson; Farmacología y Terapéutica: 5a. ed. Interamericana, México 1977.

48. Pain and Clinical Magament; The Medical Clinical of North Amé-rica: Vol. 52, 1, January 1968.
49. Paolo Bazerque; Farmacología Odontológica: Mundi, Buenos Aires 1976.
50. Ramón San Martín Casamada; Tratado de Farmacodinamia: Prof. José A. Salva Miguel., Barcelona, Científico Médico, México 1974.
51. R. Cooper Jack; Neurofarmacología (Las Bases Bioquímicas de la Neurofarmacología): trad. Armando Soto. El Manual Moderno, México 1977.
52. R. D. Lockhart; G. F. Hamilton; F. W. Fyfe; Anatomía Humana: 1a. ed., Interamericana 1977.
53. R. Frederick Thompson; Neurofisiología: trad. Rodrigo Naranjo Vallejo. Harla, México 1977.
54. Ruth R, Levene; Pharmacology (Drug actions and reactions): Little Brown, Boston 1973.
55. Sancho García; "Dolor": Interamericana, México 1974.
56. Susan E. Ralston; Marion Hale; Review and Applications of Clinical Pharmacology: J. B. Lippincott, New York 1977.
57. T. C. Patton J. W. Woodburg; Neurofisiología. trad, Mascitti. López, Buenos Aires 1965.
58. Walter Ranson Stephen; Sam Lillard Clrk; Anatomía del Sistema Nervioso. trad. José Ramón Pérez L. Ed. Interamericana, México 1977.