



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE ODONTOLOGIA

Seminario de Emergencias Médico Dentales

EMPLEO DE VASOCONSTRICTORES
EN ANESTESIA LOCAL

T E S I S A

Para obtener el Título de
CIRUJANO DENTISTA
P R E S E N T A

ROSA MARIA SORIANO ALVARADO



México, D. F.

Octubre 1993

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México



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 está 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.

I N D I C E

Introducción	3
Antecedentes	4
CAPITULO I. FARMACOLOGIA	6
1.1 Definición	7
1.2 Propiedades químicas	7
1).- ALQUILAMINAS AROMATICAS	7
2).- AMINAS ALIFATICAS	8
3).- HORMONAS COMPLEJAS DE TIPO PEPTIDO	8
1.3 Estructura y actividad	8
1.4 Farmacología	12
1.5 Mecanismos de acción	14
1.6 Tipos de receptores	15
1).- RECEPTORES ALFA	15
2).- RECEPTORES BETA (DEPRESORES)	15
3).- RECEPTORES DELTA	16
4).- RECEPTORES GAMMA	16
5).- RECEPTORES CENTRALES DOPAMINERGICOS	16
1.7 Mecanismos Especificos	17
CAPITULO II. EMPLEO DE VASOCONSTRICTORES	18
2.1 Ventajas	19
2.2 Reducción al máximo de concentraciones en plasma	22
2.3 Control de la hemorragia local	25

CAPITULO III. INTERACCIONES SITEMICAS DEL USO	
DE VASOCONSTRICTORES	27
3.1 Contraindicaciones	28
3.2 Contraindicaciones absolutas	29
CONSIDERACIONES GENERALES SOBRE PADECIMIENTOS CARDIACOS	29
ANGINA INESTABLE	31
RECIENTE INFARTO AL MIOCARDIO	33
RECIENTE CIRUGIA DE PUENTE DE ARTERIAS CORONARIAS	34
ARRITMIAS REFRACTARIAS	35
HIPERTENSION SEVERA NO TRATADA O NO CONTROLADA	36
FALLA CARDIACA CONGESTIVA NO TRATADA O NO CONTROLADA	38
HIPERTIROIDISMO NO CONTROLADO	39
DIABETES NO CONTROLADA	40
SENSIBILIDAD A SULFITOS	43
FEOCROMOCITOMA	46
3.3 Contraindicaciones relativas	47
(Interacciones Farmacológicas)	47
ANTIdepRESIVOS TRICICLICOS	47
INHIBIDORES DE LA MONOAMINO OXIDASA	50
FENOTIAZINAS	51
B - BLOQUEADORES	53
ABUSO DE COCAINA	57
Conclusiones	60
Bibliografía	63

Introducción

El presente trabajo tiene como objetivo aportar claridad sobre una serie de ideas y conceptos aparecidos en la literatura del caso. durante los últimos años, acerca del uso de los vasoconstrictores incluidos en los anestésicos locales utilizados con fines quirúrgicos en odontología.

Dada la importancia de reacciones potenciales adversas asociadas al uso del vasoconstrictor. en algunos artículos se ha hecho énfasis sobre ciertas condiciones que pueden resultar comprometedoras mientras que en otros documentos estas son distintas. y los diversos puntos de vista planteados o sustentados por los distintos autores a menudo difieren o inclusive resultan contradictorios. Por supuesto ello sólo es reflejo tanto del mismo proceso de desarrollo del conocimiento relacionado con el uso de dichos productos, como de las diferencias existentes en las condiciones en que tiene lugar la investigación y la asimilación de las distintas experiencias.

Si bien resulta una tarea demasiado ambiciosa el pretender superar las limitaciones de los diversos puntos de vista más relevantes al respecto, con el presente análisis se pretende aportar claridad sobre la problemática y establecer una serie de consideraciones y tal vez lineamientos, que coadyuven a superar las limitaciones mencionadas. lo mismo que al ejercicio de una práctica más racional en beneficio de todos.

Antecedentes

Puede decirse que los antecedentes históricos más remotos, los cuales darían lugar al desarrollo de los vasoconstrictores, datan del descubrimiento de las glándulas suprarrenales en 1563 por Bartolomeus Eustaquius, y en forma un tanto más reciente, de la constatación de hace unos 100 años realizada por Brown-Sequard acerca de la importancia vital de las glándulas suprarrenales, ambos logros conducen finalmente al descubrimiento por Pellicani y Vulpian de la existencia en las glándulas mencionadas de "una substancia tóxica que se tinte con el cloruro de hierro (FeCl) de la misma forma que la pirocatequina (1)." Dicha substancia habría de ser considerada la responsable, al menos aparentemente, de la acción hemostática de los extractos de suprarrenal.

En efecto, "la acción vasoconstrictora del contenido de la médula suprarrenal era ya conocida de antiguo por los carniceros que aplicaban suprarrenales de cerdo a los cortes de la piel interrumpiendo así rápidamente la hemorragia (2)."

Sin embargo el aislamiento del principio activo de las suprarrenales, resultó extraordinariamente difícil, ya que con el oxígeno y la reacción alcalina la hormona se desintegra con rapidez. Dicho principio activo fue llamado suprarrenina por Fürth y epinefrina por Abel. Taskamine y Aldrich obtuvieron por primera vez, independientemente el uno del otro, la hormona en forma

cristalina y la denominaron adrenalina, la cual fue comercializada en Inglaterra y a la que pronto siguieron otros preparados similares en otros países, bajo nombres muy diversos.

No obstante, "la adrenalina recién obtenida de las suprarrenales de los animales domésticos todavía contenía entonces comunmente considerables cantidades de noradrenalina, cuyo significado en aquel tiempo aún no se había reconocido. Sin embargo, la acción de esta no era del todo constante. Por fin, Stolz y Dakin habrían de sintetizar la adrenalina, potente estimulante cardiovascular. En 1910, Barger y Dale llevaron a cabo una serie ya clásica de investigaciones sobre una gran cantidad de aminas simpáticas relacionadas con la adrenalina. Dichos autores definieron los requerimientos estructurales de la actividad farmacológica y emplearon por vez primera el término "aminas simpatomiméticas" (3)." En términos generales estos fármacos desencadenan respuestas que remedan a aquellas resultantes de la estimulación de los nervios adrenergicos.

En forma análoga, después de 1901 fecha en que Brown combinó por primera vez la epinefrina con la cocaína, se han venido empleando diversos vasoconstrictores con miras a mejorar la calidad y la duración de la anestesia, y supuestamente para disminuir los niveles de toxicidad de las soluciones anestésicas inyectadas. Actualmente, en la mayoría de los anestésicos locales comerciales disponibles, en forma rutinaria son incorporadas bajas concentraciones de vasoconstrictores.

CAPITULO I

FARMACOLOGIA - PROPIEDADES QUIMICAS

1.1 Definición

Se denomina fármaco presor a aquel que eleva la presión arterial mediante un determinado mecanismo fisiológico. Se ha evitado emplear el término vasopresor, dado que implica acción directa de los efectos presores sobre los vasos sanguíneos. Además de la constricción directa de los vasos sanguíneos, se sabe que también otros mecanismos elevan la presión.

1.2 Propiedades químicas

Los fármacos presores se dividen en tres grupos químicos generales:

1).- ALQUILAMINAS AROMATICAS. El compuesto original es β -feniletilamina, y puede considerarse que está constituido por una fracción aromática o núcleo de benceno, y una fracción alifática. Pueden hacerse sustituciones de una u otra fracción, pero para los fines de la clasificación, suele hacerse referencia a los cambios ocurridos en el núcleo de benceno. En esta forma hay tres divisiones que son:

- A).- Compuestos no sustituidos, por ejemplo, efedrina, anfetamina y mefentermina.
- B).- Compuestos monohidroxi sustituidos, tales como fenilefrina y metaraminol.
- C).- Compuestos dihidroxi sustituidos (núcleo de catecol), entre ellos, se encuentran la adrenalina, el levarterenol y la metoxamina.

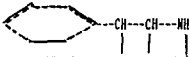
2.-AMINAS ALIFATICAS. Consisten en compuestos de cadena recta, son las sustancias mas sencillas con actividad presora. La longitud de la cadena modifica dicha actividad. La cadena de cuatro carbonos o butilamina es la primera que presenta actividad de este tipo, siendo óptima la actividad presora en la hexilamina y disminuyendo después de ésta. La unión del grupo amino al segundo carbono aumenta la potencia. En la actualidad desde el punto de vista clínico, se cuenta con cuatro aminas alifáticas activas entre las que se incluyen el Oenethyl, la tuamina y la actina.

3.- HORMONAS COMPLEJAS DE TIPO PEPTIDO. El fármaco representante de este tipo de agente presor es la pituitrina. En especial el principio presor de la pituitrina es la pitresina, al tiempo que el factor oxitócico es la pitocina, factor presor, y así mismo también factor antidiurético.

1.3 Estructura y actividad

Las aminas simpatomiméticas, aunque muy afines desde el punto de vista químico, difieren en su acción tanto cualitativa como cuantitativamente. Se han precisado relaciones entre estructura y actividad, y así mismo se han realizado generalizaciones las cuales se presentan en el siguiente cuadro.

Estructuras Químicas y principales empleos clínicos de los fármacos simpatomiméticos más importantes

		β α		Empleos clínicos principales	
				Receptor A P V	Receptor B C M
Peniletilamina		H	H	H	
*Adrenalina	3-OH, 4-OH	OH	H	CH ₃	A, P, V B, C
*Noradrenalina	3-OH, 4-OH	OH	H	H	P B, C
Isoproterenol	3-OH, 4-OH	OH	H	CH(CH ₃) ₂	
Metaraminol	3-OH	OH	CH ₃	H	P
*Pseudoefrina	3-OH	OH	H	CH ₃	M, P
Tiramina	4-OH	H	H	H	
Hidroxifenetamina	4-OH	H	CH ₃	H	M, P C SNC
Metoxamina	2-OCH ₃ , 5-OCH ₃	OH	CH ₃	H	M, P
Amfetamina		H	CH ₃	H	
Metanfetamina		H	CH ₃	CH ₃	P SNC
Efedrina		OH	CH ₃	CH ₃	M, P B, C
Nefetamina		H	4*	CH ₃	M, P C
Taminoheptano	CH ₃ (CH ₂) ₃	H	CH ₃	H	M

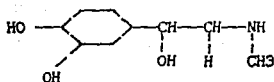
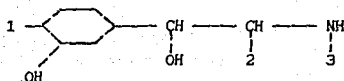
- | | | |
|--|---|---------------------------------|
| Actividad α
A = Reacciones alérgicas
M = Descongestión Nasal
P = Respuesta Opresora
(puede incluir acción B)
V = Otros fenómenos vaso-
constrictores locales
(como es anestesia local) | Actividad β
B = Broncodilatador
C = Cardíaca
M = Dilatación de los
vasos del músculo | SNC = Sistema nervioso central. |
|--|---|---------------------------------|

- * Los adneros que tienen asterisco se refieren a substitutivos que aparecen en la hilera última del cuadro.
- † A y B en la fórmula original o prototipo, se refieren a posiciones en los átomos de carbono en la cadena lateral de etilamina.
- Se utilizan con anestésicos locales para uso odontológico. (Esta última anotación es de la autora de la tesis).

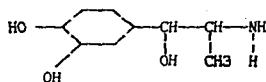


** Fuente: Anestesiología. Collins, V.J., Ed. Interamericana, McGraw-Hill. Cap. 73. "Fármacos Presores." p. 1010, 1980.

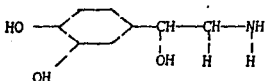
Fórmulas estructurales de las aminas simpatomiméticas
utilizadas en las soluciones de anestésicos locales



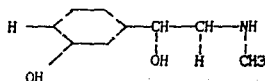
Epinefrina



Levonordefrin



Norepinefrina



Fenilefrina

* Fuente: JADA Vol 107, Oct. 1963, por Jastak, J.F. y Yagiela, J.A.

Los compuestos con sustitución di-hidroxi en el núcleo fenólico se conocen como catecolaminas. Estas alquilaminas aromáticas son rápidamente destruidas por el organismo, y su acción es breve. La adrenalina, por ejemplo, es destruida por dos fenómenos enzimáticos, la oxidación y la conjugación. La conjugación tiene lugar en el grupo hidroxilo, en presencia de ácidos glucoronico y sulfúrico, y los

productos son excretados en la orina. Estos compuestos poseen una duración de acción un poco mayor y tienden a presentar taquifilaxia. Dichos compuestos son absorbidos por la mucosa gástrica, y ejercen acción duradera después de su administración bucal.

La sustitución de los grupos hidroxilo en el núcleo de benceno confiere notable actividad simpatomimética, la cual es óptima cuando estos dos grupos son introducidos en posiciones meta y para. Dichos grupos OH son fácilmente oxidables y hacen que el compuesto se vuelva inestable, Disminuyendo simultáneamente los efectos excitatorios en el sistema nervioso central. Ejemplos de ellos son la la adrenalina y efedrina.

La sustitución de la fracción alifática en la estructura de la feniletilamina facilita la producción de algunos efectos que dependen del grupo. En consecuencia un grupo metilo en el carbón α refuerza los efectos excitatorios mientras que un grupo hidroxilo en el carbón β no altera la acción presora de manera importante, aún cuando ocasione un aumento de la actividad cardíaca. La sustitución por n-alquilo, suele producir compuestos que actúan en su mayor parte, en los receptores β .

La presencia de un grupo metilo en el segundo átomo de carbono de la cadena lateral, también produce compuestos que presentan taquifilaxia, entre los ejemplos de estos se incluyen efedrina, metedrina y metoxamina.

1.4 Farmacología

Los efectos presores pueden ser producidos por cuatro mecanismos:

- 1).- Aumento del gasto cardíaco por estimulación directa del miocardio.
- 2).- Vasoconstricción periférica por acción directa en músculos o arteriolas.
- 3).- Estimulación del centro vasomotor.
- 4).- Constricción de venas y venillas.

Los fármacos vasopresores más comunes poseen combinaciones de dichos mecanismos, la combinación específica varía con cada agente, y estos fueron sometidos por Starr a un análisis cuidadoso. En términos generales dichas sustancias se dividen en dos amplias categorías con base en sus efectos hemodinámicos:

- A).- El primer grupo se caracteriza por acción en el miocardio, la cual produce aumento del volumen sistólico y de la frecuencia del corazón. Estos son los fármacos con acción estimulante β -adrenérgica y entre ellos se encuentran como representantes la adrenalina, la efedrina, y la menfertermina.

B).- El segundo grupo se caracteriza predominantemente por aumento en la resistencia periférica total. Su acción origina en forma directa o indirecta constricción en todo el árbol arterial y en el sistema venoso, aumentando poco el gasto cardíaco.

Estos son estimulantes alfa-adrenérgicos y entre ellos se encuentran como representantes la nor-adrenalina, la fenilefedrina, la metoxamina y la vasopresina.

Además de los dos grupos anteriores podemos considerar un tercer grupo consistente en :

C).- Acción combinada. Entre los fármacos de este grupo están la adrenalina, la efedrina y el metaraminol.

En términos generales, aumentan la presión arterial, de manera específica producen hipertensión sistólica e hipotensión diastólica, con ensanchamiento de la presión diferencial. La disminución diastólica se traduce en vasodilatación periférica global, en tanto que el aumento sistólico depende del aumento del gasto cardíaco.

1.5 Mecanismos de acción

La acción del estímulo simpático puede dilucidarse al considerar las etapas de transmisión de un impulso nervioso en nervios simpáticos.

- A).- La transmisión en las terminaciones de un nervio simpático es mediada por una sustancia química, específicamente la noradrenalina.
- B).- Se libera noradrenalina de los gránulos de almacenamiento en el axoplasma por el impulso.
- C).- La noradrenalina se combina con la sustancia receptora del órgano efector. Dicha sustancia receptora hoy se sabe es una proteína.
- D).- Parte de la noradrenalina se destruye o inactiva. La destrucción enzimática es llevada a cabo principalmente por la ortometil transferasa y por la monoamino oxidasa.
- E).- Parte de la noradrenalina quizás regresa al axoplasma para restituir la reserva nerviosa.
- F).- La adrenalina también llega a la sustancia efectora de la circulación y refuerza las respuestas adrenérgicas o actúa sólo para desencadenar la respuesta.

1.6 Tipos de receptores

Existen distintos tipos de receptores para mediar diferentes tipos de respuestas.

- 1.- RECEPTORES ALFA (PRESOR).- Se encuentran asociados con muchas funciones excitatorias, merced a ellos se hace el aumento de la contractividad de la musculatura lisa, especialmente de los vasos sanguíneos que producen vasoconstricción, tal como contracción del músculo uterino, uréteres, y el músculo dilatador de la pupila.

Estos receptores responden a la noradrenalina y a la adrenalina y son bloqueados por agentes adrenolíticos.

- 2.- RECEPTORES BETA (DEPRESORES). Se asocian con muchas funciones de inhibición. Producen vasodilatación, relajación de la musculatura bronquiolar y de la musculatura lisa del útero y de uréteres, así como dilatación coronaria. Estos fármacos generan una respuesta exitatoria, es decir estimulación del miocardio.

Los β receptores responden principalmente a la adrenalina y a los derivados del isopropilo y no son bloqueados por los agentes adrenolíticos.

- 3.- RECEPTORES DELTA (DEPRESORES).- Inervan el aparato digestivo, produciendo relajación al responder a la adrenalina.

- 4.- RECEPTORES GAMMA.- Causan efectos metabólicos, por ejemplo, glucogenólisis. Responden a la adrenalina.

- 5.- RECEPTORES CENTRALES DOPAMINERGICOS.- Como su nombre lo indica, se encuentran situados predominantemente en el sistema nervioso central de los mamíferos, en las áreas corticales prefrontal, cingulal, parietal, piriforme, entorrinal, y del hipocampo, y en forma subcortical en los ganglios basales, amígdala, área septal, sustancia innominata, tálamo, hipotálamo, y neurohipófisis; siendo prominente su concentración en el núcleo reticular del tálamo, región que se sabe integra las entradas basales ascendentes del cerebro anterior con los senderos talamocorticales y corticotálamicos, así como en ciertos haces de fibras que interconectan las áreas límbicas.

La prominente inmunoreactividad observada en el sistema límbico y en el núcleo reticular talámico según un estudio reciente realizado por Huang Q. et al (3A) apoya un importante papel para este tipo de receptor en los procesos integrativos mediadores involucrados con el aprendizaje, la memoria, y la cognición.

1.7 Mecanismos Específicos

Los efectos hemodinámicos de los fármacos vasoactivos siguen tres mecanismos primarios y se observan en tres sitios:

- 1.- Acción cardíaca que comprende frecuencia ritmo y contracción.
- 2.- Acción constrictora en arteriolas (vasos de resistencia) la cual produce aumento en la presión arterial.
- 3.- Efecto sobre venillas y venas (vasos de capacitancia) el cual produce movilización y estasis de sangre.

El lecho venoso de capacitancia posee dos funciones:

- Suministra conductos venosos para el retorno de la sangre desde la microcirculación al corazón, y
- Funciona como un gran depósito en el que la sangre puede almacenarse o movilizarse.

CAPITULO II

EMPLEO DE VASOCONSTRICTORES

2.1 Ventajas

Las principales ventajas atribuidas al uso de vasoconstrictor en soluciones anestésicas locales son:

- 1).- Intensificación de la anestesia local.
- 2).- Reducción máxima de concentraciones en plasma de los agentes anestésicos.
- 3).- Control del sangrado local.

1).- Los vasoconstrictores pueden mejorar substancialmente tanto la calidad como la duración de la anestesia local. estos beneficios se derivan del hecho de que la mayoría de los anestésicos locales. por ejemplo. la lidocaína. a pesar de su clasificación como agente prototípico y como uno de los anestésicos locales más populares que se emplean hoy en día en la odontología. es un anestésico pulpar incompetente cuando se emplea sin vasoconstrictor.

Aunque la lidocaína y la procaína son vasodilatadores potentes. debe reconocerse que varios anestésicos locales tales como la mepivacaína y la prilocaína no son vasoconstrictores. aun cuando en ciertas condiciones pueden serlo ligeramente. Estos fármacos pueden proveer anestesia pulpar para procedimientos cortos prescindiendo del uso de vasoconstrictor. En la siguiente tabla se presentan datos de Berling sobre los efectos anestésicos relativos de la lidocaína y la mepivacaína cuando se emplean solas y cuando se emplean con diferentes concentraciones de epinefrina.

**Efectos relativos de los anestésicos
locales con y sin epinefrina***

	Eficacia anestésica (%)	Duración de la anestesia pulpar (minutos)	Duración de la anestesia en tejidos blandos (minutos)
Lidocaína (2%) sólo	38 ± 9	6 ± 1	60 ± 7
+ 1/200.000 epi.	97 ± 4	35 ± 3	155 ± 7
+ 1/80.000 epi.	97 ± 3	63 ± 6	193 ± 8
Mepivacaína (2%) sólo	82 ± 7	13 ± 3	82 ± 7
+ 1/200.000 epi.	94 ± 4	35 ± 3	155 ± 6
+ 1/100.000 epi.	93 ± 5	36 ± 3	145 ± 8
Mepivacaína (3%) sola	91 ± 5	17 ± 1	103 ± 6

* Cada valor representa la media (+DE) después de la inyección supraparosteal de un ml de solución adyacente al incisivo lateral superior.

** Fuente: JADA, Volumen 107, p 624, Oct. 1983.

La bupivacaína y la etidocaína son anestésicos altamente liposolubles los cuales cuando se inyectan se enlazan rápidamente a través de los tejidos locales. No obstante que estos agentes son vasodilatadores muy potentes, al emplearse sin vasoconstrictores son capaces de inducir una anestesia prolongada de la pulpa dental.

En la Tabla siguiente se compara la Bupivacaína con otras preparaciones anestésicas locales disponibles.

**Duración de la anestesia en los tejidos blandos
proporcionada por preparaciones comerciales
de anestésicos locales disponibles**

Fármaco	Infiltración maxilar (min.)	Bloqueo en el nervio alveolar inferior (min.)
Lidocaína (2%)+ 1/100,000 epinefrina	170	200
Procaína (2%)+ 1/50,000 epinefrina	100	135
Mepivacaína (2%)+ 1/20,000 levonordefrín	140	210
Mepivacaína (3%)	85	180
Prilocaína (4%)	85	175
Prilocaína (4%)+ 1/200,000 epinefrina	130	190
Bupivacaína (0.5%)	375	415
Bupivacaína (0.5%)+ 1/200,000 epinefrina	395	440

* Estos valores representan las mejores estimaciones de los autores basadas sobre datos provenientes de múltiples fuentes. Las pequeñas diferencias en la duración no presentan probabilidad de ser clínicamente significativas. Sin embargo, los grandes diferencias (> 40%) son posibles.

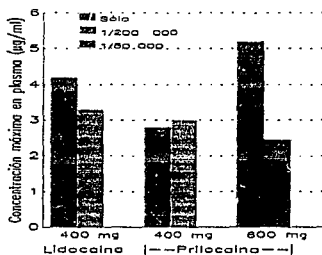
** Fuente: JADA, Vol 107, p 626, Oct. 1983.

2.2 Reducción al máximo de concentraciones en plasma

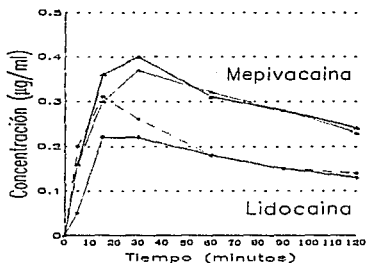
Se ha aceptado durante mucho tiempo que los vasoconstrictores pueden disminuir la toxicidad sistémica de la anestesia local al retardar su nivel de absorción en la circulación sistémica. Se dice que el metabolismo del fármaco, puede ir al mismo paso de su absorción en el torrente sanguíneo; de este modo se reducen las concentraciones en plasma. Sin embargo, los resultados que son variables, dependen según se ha registrado, del fármaco que se está estudiando y del lugar donde se administre. En la figura siguiente se ilustran algunas de estas diferencias.

En la gráfica de la página siguiente podemos apreciar que la epinefrina redujo substancialmente las concentraciones máximas de lidocaína al 2% y de prilocaína al 3% durante el bloqueo epidural, sin embargo no sucedió lo mismo con prilocaína al 2%.

Efectos de la epinefrina sobre la concentración máxima de lidocaína y prilocaína en el plasma luego del bloqueo epidural



Tomando en cuenta la cavidad oral, en la figura siguiente se ilustran los efectos comparativos del levonordefrin en la captación de mepivacaína y de epinefrina en la lidocaína.



Concentraciones de mepivacaína y lidocaína en plasma, con (línea continua) y sin (línea punteada) vasoconstrictor (1/20,000 levonordefrin y 1/100,000 epinefrina, respectivamente) durante la infiltración anestésica en el maxilar

El lugar en donde se inyectan los vasoconstrictores influye en gran medida en la captación del fármaco y en su efecto. La aplicación de los diferentes anestésicos puede ocasionar la vasodilatación en el músculo estriado, pero muy poca o ninguna en el tejido subcutáneo. Al añadir epinefrina o norepinefrina se reduce el flujo sanguíneo, pero éste mucho más en el tejido subcutáneo que en áreas intramusculares en donde la vasoconstricción puede únicamente compensar los efectos dilatadores de la anestesia local. Las diferencias individuales de un anestésico en relación con las concentraciones máximas en plasma, sin tener en cuenta los tipos de vasoconstrictores empleados, podemos verlas en las siguientes Tablas:

Concentraciones aproximadas y selectividad del receptor a vasoconstrictores adrenérgicos. (9A)

Vasoconstrictores	Concentraciones relativas	Selectividad del receptor (%)	
		(α)	($\beta 2$)
Epinefrina	100	50	50
Norepinefrina	25	90	10
Levonordefrin	15	75	25
Fenilefrina	5	95	5

* Fuente: JADA, Vol 107, p 624, Oct. 1983.

**Concentraciones de catecolaminas en el plasma
relativas a inyecciones
de lidocaína con epinefrina***

	Control antes de la inyección	Valores después la inyección	
		(2 min.)	(7 min.)
Epinefrina	126 ± 23	256 ± 51+	364 ± 52+
Norepinefrina	585 ± 66	574 ± 55	558 ± 70

* Valores medios (± DE) expresados en $\mu\text{g/ml}$. (194)

* Fuente: JADA, Vol 107, Oct, 1983.

2.3 Control de la hemorragia local

Para una óptima realización de un número considerable de cirugías orales y periodontales, es necesario un estricto control de la hemorragia. En base a la experimentación con varios regímenes anestésicos diferentes, en la tabla a continuación se ilustran pérdidas comparativas de sangre que tienen lugar en cirugía periodontal y en exodoncia. A partir de la información de dicha tabla la infiltración local de un anestésico conteniendo epinefrina se considera más efectiva que la de uno sin vasoconstrictor, o bien que la de uno conteniendo felipresina. Obviamente, la infiltración local es necesaria para limitar el sangrado. Aquella anestesia que proporciona un bloqueo nervioso distante del lugar de cirugía produce menos beneficios.

Pérdidas de sangre durante procedimientos orales utilizando anestesia local con o sin vasoconstrictores para una infiltración gingival. (24A,37A)

Anestésico	Procedimiento	Pérdida media de sangre (ml)
Lidocaína (2%) + 1/80,000 epin.	Cirugía periodontal	10
Prilocaina (3%) + 0.03 IU/ml felipresina	Cirugía periodontal	47
Lidocaína (2%) + 1/80,000 epin.	Extracción 3er. molar	14
Mepivacaína (3%)	Extracción 3er. molar	32

* Fuente: JADA. Vol. 107, p 626, Oct. de 1993.

Coincidiendo una lo antes dicho, en un reciente experimento publicado en marzo de 1993, por Celia McLean, et al (4), se argumenta que Schleder et al (5) demostraron "que soluciones anestésicas sin vasoconstrictor (mepivacaína al 3%, lidocaína al 2%) pueden no ser efectivas para una anestesia pulpar completa con inyección periodontal. De ahí que en aquellos casos en los cuales se precise un estricto control del sangrado sea indispensable el uso del vasoconstrictor.

CAPITULO III

EFFECTOS SISTEMICOS DEL USO DE VASOCONSTRICTORES

3.1 Contraindicaciones

Dependiendo del riesgo de morbilidad de las complicaciones médicas, las contraindicaciones para el uso de vasoconstrictores en odontología pueden ser clasificadas como absolutas o como relativas.

Contraindicaciones absolutas

- Enfermedades cardiacas
 - a. Angina inestable
 - b. Reciente infarto al miocardio
 - c. Cirugía reciente de puenteo en arterias coronarias
 - d. Arritmias refractorias
 - e. Hipertensión severa no tratada o no controlada
 - f. Falla cardiaca congestiva no tratada o no controlada
- Hipertiroidismo no controlado
- Diabetes no controlada
- Sensibilidad al sulfito; asma esteroide-dependiente
- Feocromocitoma

Contraindicaciones relativas

- Pacientes tomando antidepresivos tricíclicos
 - Pacientes tomando compuestos de fenotiazina
 - Pacientes tomando inhibidores de la monooxidasa
 - Pacientes tomando betabloqueadores no selectivos
 - Abuso de cocaína
-

* Fuente: Contraindications to Vasoconstrictors in Dentistry: Part I, Párusse R., et al; Oral Surg Oral Med Oral Pathol; Nov, 1992.

3.2 Contraindicaciones absolutas

CONSIDERACIONES GENERALES SOBRE PADECIMIENTOS CARDIACOS

La epinefrina, una hormona natural liberada de la médula adrenal, posee una tasa de secreción basal estimada que varía de 0.17 a 0.54 ug/min en un adulto sano de 70 Kg de peso. Se tiene registrado que la liberación endógena de epinefrina se incrementa de 20 a 40 veces cuando las personas están sujetas a diferentes clases de estrés (10B,12B). En 1955 la New York Heart Association hizo una recomendación y fijó la dosis máxima para pacientes cardiacos en 0.2 mg de epinefrina a ser utilizada con un anestésico local (13B). Esta recomendación aún se mantiene vigente hoy en día y ha sido utilizada para derivar la dosis máxima de levonordefrín (1.0 mg) y de otros vasoconstrictores menos comunmente utilizados en odontología. Las dosis máximas son contenidas en 20 ml de anestésico local con epinefrina 1/100.000 o levonordefrín 1/20 000. Cada ml de solución contiene 0.01 mg y 0.05 mg de vasoconstrictor, respectivamente.

Indudablemente, los pacientes cardíacos, se encuentran en mayor riesgo de una liberación masiva de catecolaminas endógenas asociadas con el manejo inadecuado del control del dolor y la ansiedad, que el que deriva de las pequeñas cantidades de vasoconstrictores usualmente utilizados en odontología. Esta es una razón para recomendar el uso de anestésicos locales con muy pequeñas cantidades de vasoconstrictor en el caso de la amplia mayoría de pacientes cardíacos.

Al tratar a un paciente cardíaco es importante lograr una anestesia local profunda y prolongada con la menor dosis posible de vasoconstrictor. Como regla general, el uso de epinefrina en concentraciones mayores de 1/100.000 deberá ser considerado peligroso en pacientes con padecimiento cardíaco, y el uso de inyecciones intraligamentosas o intraoséas, lo mismo que de hilo retractor impregnado con epinefrina, deberá ser estrictamente contraindicados. (20A, 21A, 27A, 28A, 29A)

No obstante las opiniones y puntos de vista, si nó del todo hasta cierto punto contradictorios, de los distintos investigadores, la autora del presente estudio comparte la opinión expresada en el reporte de Rénaud Péruse et al (6) acerca de que "...en pacientes médicamente comprometidos no debemos subestimar los riesgos potenciales asociados con aumentos súbitos del nivel de epinefrina en el plasma, aunque dichos aumentos sean de pequeña magnitud. A pesar de estos hechos el hilo retractor normalmente contiene niveles de epinefrina aproximadamente de 0.2 a 0.1 mg/pulg muy superiores a las dosis máximas recomendadas por la New York Heart Association y en vista de ello deberá ser contraindicado en pacientes con padecimientos cardíacos."

ANGINA INESTABLE

La angina inestable se caracteriza por un rápido empeoramiento de síntomas y una respuesta pobre al tratamiento médico. Se tienen reconocidos cuatro tipos clínicos: angina di novo, angina crescendo, angina en reposo y angina postinfarto (7,8).

Angina di novo son todas las anginas recientes o de menos de cuatro semanas desde su aparición, en tanto que la angina crescendo se caracteriza principalmente por un incremento en la frecuencia, duración, severidad de síntomas, y una respuesta reducida a la medicación.

La angina inestable usualmente se halla asociada con los principales cambios patológicos de las arterias coronarias (7). Son muchos los factores que intervienen en la patogénesis de esta condición. En angina crescendo, han sido reportadas trombosis coronarias y placas ulceradas eritematosas, en tanto que una de las causas principales de la angina en reposo es el vasoespasma arterial coronario. Todas las formas de angina inestable, eventualmente, conducen a una reducción temporal del flujo sanguíneo coronario. A menos que sea adecuadamente tratada, el pronóstico es pobre si se considera la proporción de pacientes quienes eventualmente pueden padecer infarto de miocardio o muerte súbita. La angina inestable es considerada una emergencia médica la cual requiere de una inmediata hospitalización.

Los estudios realizados por Dionne y Goldstein (8) sugieren en general que en sujetos sanos normotensos la inyección de una cantidad moderada de anestésico local con vasoconstrictor, puede conducir a un incremento significativo en el volumen del latido cardíaco y en el consumo de oxígeno. A pesar del riesgo asociado con una inyección intravenosa accidental, no existe certeza de que tales alteraciones hemodinámicas no habrán de poner en peligro el estado cardiovascular de un paciente con angina inestable.

Otros autores como Fellows et al (9), Stratton et al (10), Freyschuss et al (11) y más recientemente Sung et al (12) han demostrado mediante la utilización de distintos métodos y técnicas, diferentes alteraciones de índole cardíaca relacionadas con la aplicación de vasoconstrictores.

La epinefrina y otros vasoconstrictores poseen un poderoso efecto cardiovascular sobre el consumo de oxígeno, incrementando el riesgo de isquemia miocárdica. De este modo, han sido reportados casos de isquemia miocárdica severa y de infarto de miocardio, luego de inyección intravenosa o subcutánea de epinefrina para el tratamiento de reacciones alérgicas (13,14).

RECIENTE INFARTO AL MIOCARDIO

La recomendación actual para pacientes con una historia reciente de infarto al miocardio, es la de posponer el tratamiento dental por lo menos de 3 a 6 meses (15,16). Este principio es ampliamente aceptado por el hecho de que luego del infarto de miocardio, se tiene reportado un mayor riesgo de reinfarcto durante cirugía con el paciente bajo anestesia general (17,18). Por lo tanto, este período de dilación resulta crucial debido a la inestabilidad eléctrica del miocardio, lo cual tiene que ver en la mayoría de las muertes súbitas reportadas durante el período de recuperación.

En pacientes postinfarto, Kienzle y otros autores (19) notaron una elevación en el umbral de excitabilidad, un incremento en el tiempo de conducción, y un alargamiento en el período refractario. Esta secuela puede conducir a una súbita aparición de arritmias cardíacas.

Por otra parte, la evidencia indica que la epinefrina y otras catecolaminas, poseen importantes propiedades arritmogénicas. Mediante su capacidad para acelerar la repolarización de los canales de calcio, las catecolaminas producen cambios en el período refractario los cuales predisponen a las áreas isquémicas para reexperimentar arritmias y fibrilación (20,21). A causa de sus propiedades cronotrópicas, inotrópicas, y arritmogénicas, la epinefrina y otros vasoconstrictores, están estrictamente contraindicados para pacientes recuperándose de infarto de miocardio.

En el período de postrecuperación los anestésicos locales con vasoconstrictor deberán ser empleados sólo en pacientes cuya condición cardíaca ha sido cercanamente seguida y juzgada como estable por el cardiólogo que trata al paciente. Además los dentistas deberán evitar tratar pacientes con angina inestable, arritmias ventriculares refractarias, y falla cardíaca congestiva incontrolada, las cuales son frecuentes en el paciente luego del infarto.

RECIENTE CIRUGIA DE PUENTE DE ARTERIAS CORONARIAS

Existe una carencia de información en la literatura dental en relación con los lineamientos para el tratamiento de pacientes a quienes se les ha realizado cirugía de puenteo de arterias coronarias. En un estudio reciente de 42 pacientes tratados por puenteo de arterias, Rubbin et al (22) mostraron que el 56% todavía presentaban arritmias ventriculares complejas (pareos, taquicardia ventricular, fenómeno R - sobre - T) en el momento en que dichos pacientes fueron liberados del hospital.

Sería prudente adoptar la misma actitud que previamente se mencionó, para el caso de pacientes quienes tuvieron un infarto de miocardio reciente. Tanto la inyección de anestésico local con vasoconstrictor como el tratamiento dental regular pueden verdaderamente resultar riesgoso en el lapso de los tres meses después de la cirugía del puenteo coronario. Este corresponde al delicado período de recuperación durante el cual pueden tener lugar alteraciones isquémicas significativas.

ARRITMIAS REFRACTARIAS

Se refieren a cualquier perturbación del ritmo cardíaco. la frecuencia cardíaca y la conducción que no responden al tratamiento médico, así mismo la taquicardia y la fibrilación ventriculares, se encuentran entre otros tipos de arritmias asociadas con un creciente riesgo de muerte súbita. Debido al complejo desbalance cardiovascular que caracteriza a las arritmias refractarias, el tratamiento usualmente requiere de un monitoreo electrofisiológico muy cercano y de un perfecto balance de medicamentos. Cualquier historia de infarto de absorción de muchos agentes antiarrítmicos diferentes, o el uso actual de algunos medicamentos de la última generación como los que se enlistan en la Tabla a continuación, deberán alertar al profesional dentista para sospechar la presencia de arritmias refractarias (23,24). Por lo tanto, el uso de anestésicos locales con vasoconstrictores en pacientes con arritmias refractarias es demasiado riesgoso y debe ser contraindicado.

Tabla .- Nuevos fármacos antiarrítmicos

■ Amiodarona	■ Mexiletina
■ Encainida	■ Pirmenol
■ Flecainida	■ Propafenona
■ Lorcainida	■ Tocainida

HIPERTENSION SEVERA NO TRATADA O NO CONTROLADA

Todavía existen controversias acerca del uso de vasoconstrictores en pacientes hipertensivos. Una preocupación principal ha sido siempre un súbito y dramático incremento en la presión sanguínea el cual puede conducir a una complicación amenazante de la vida. Mediante el aumento de la duración de la anestesia local y a través de brindar un mejor control del dolor, los vasoconstrictores pueden reducir la liberación masiva de catecolaminas endógenas, a menudo asociadas con ansiedad y estrés relacionados con el tratamiento dental. Esta es una consideración importante en el caso de las personas hipertensas pero existen instancias en las que deberá evitarse el uso de vasoconstrictor.

También se han presentado evidencias como lo demuestra el estudio de Vernale (25), de la predisposición de sujetos hipertensos hacia un ascenso más pronunciado en la presión sanguínea sistólica, en comparación con pacientes hipotensos ante el uso de lidocaína con la concentración usual del 2% con epinefrina 1/100.000; si bien no se apreció ninguna variación significativa en la magnitud de los cambios del presor. El estudio de Fellous et al (9) aporta la evidencia de que los cambios observados en la presión sanguínea sistólica tienen lugar cuando el estado estable de la concentración de epinefrina lograda mediante infusión intravenosa, cae dentro de ciertas variaciones de la concentración. Cambios similares fueron reportados por Stratton et al (10). Clutter et al (26) lo mismo que por Duff y Swan (27).

Los resultados de estos estudios sugieren una alteración hemodinámica dependiente de la dosis en la presión sanguínea sistólica durante la infusión de epinefrina. Sobre la base de la literatura actual no podemos predecir si es que habrán de ocurrir cambios de magnitud significativa, luego de una inyección intravascular accidental en sujetos normotensos e hipertensos. Podemos no obstante cuestionar la seguridad del uso de vasoconstrictor en pacientes severamente hipertensos. De hecho, el riesgo potencial de graves complicaciones cardiovasculares o cerebrovasculares parece demasiado alto en pacientes con hipertensión severa o no controlada, si en la presión sanguínea sistólica tienen lugar cambios tales como aquellos observados con la infusión de dosis bajas de epinefrina. Nosotros creemos que la anestesia local con vasoconstrictor deberá evitarse en cualquier paciente con presión sanguínea igual o mayor a 180/100 mm de mercurio. Además estos pacientes nunca deberán someterse a tratamiento dental alguno a menos que su condición haya sido evaluada y tratada adecuadamente. Sin embargo debemos reiterar que resulta benéfico el uso de anestésicos locales con vasoconstrictor para aquellos pacientes hipertensos cuya presión sanguínea es únicamente ligera o moderadamente elevada, ello cuando todas las precauciones para evitar la inyección intravascular accidental y para controlar el estrés, son asumidas por quien proporciona el cuidado.

FALLA CARDIACA CONGESTIVA NO TRATADA O NO CONTROLADA

La falla cardiaca congestiva no controlada refleja un estado de descompensación hacia un desorden cardiaco fundamental, tal como enfermedad izquémica cardíaca, hipertensión, o cardiopatía reumática o congénita (28,29), y de este modo representa una importante contraindicación para cualquier tratamiento dental.

Diversos estudios han mostrado claramente que la falla cardíaca congestiva no controlada, conlleva un pronóstico pobre y un alto riesgo de muerte súbita que resultan principalmente de arritmias ventriculares (30 y 31). Estas arritmias implican muchos mecanismos complejos, el más importante de ellos parece ser la reducción electrolítica a menudo asociada con disfunciones ventriculares severas (fracción de eyección < 40%). Sin embargo, ciertas arritmias pueden provenir de isquemia y de este modo representan un factor de riesgo independiente tal, que no se relaciona con el desempeño del ritmo ventricular en sí.

Cualquiera que sea el mecanismo fundamental responsable de la falla cardíaca congestiva severa, existe una inestabilidad eléctrica concomitante del miocardio y un significativo descenso en la reserva cardíaca.

Los pacientes con falla cardíaca congestiva no controlada se encuentran por lo tanto en un alto nivel de riesgo de complicaciones mórbidas, y como tales, la administración de anestésicos locales con vasoconstrictor resulta contraindicada.

HIPERTIROIDISMO NO CONTROLADO

El hipertiroidismo, se caracteriza por una constelación de síntomas que reflejan una actividad metabólica incrementada de los tejidos del organismo.

Las manifestaciones clínicas más importantes son pérdida de peso, bocio difuso, exoftalmia, y una característica mirada fija con fisuras palpebrales extendidas. Debido al efecto directo de la hormona tiroidea sobre el miocardio, los pacientes con hipertiroidismo frecuentemente padecen hipertensión, taquiarritmias auriculares, e insuficiencia cardíaca.

En gran medida las crisis tirotóxicas, condición que amenaza la vida, es la complicación más común. Esta puede ser desencadenada por septicemia, trauma, cirugía, o interrupción prematura del tratamiento antitiroideo. Clínicamente, ésta se caracteriza por irritabilidad extrema, delirium, coma, hipertermia severa, taquicardia marcada, arritmia e hipotensión. Diversos autores también han reportado casos de infarto de miocardio asociado con tirotoxicosis (32-34).

Para los odontólogos la principal razón para evitar el anestésico local con vasoconstrictor en el hipertiroidismo no tratado, ha sido la factibilidad de que las aminas simpatomiméticas pueden potenciar el efecto vascular de la hormona tiroidea.

Dado que en los estudios realizados por Aoki et al (35), Varma et al (36), y McDevitt et al (37), no se logró comprobar la existencia de hipersensibilidad del sistema cardiovascular hacia las catecolaminas en el hipertiroidismo, no obstante que reportaron casos aislados de hipersensibilidad a las catecolaminas entre pacientes con dicho padecimiento. Por esta razón y dado que a menudo una afección cardíaca subclínica se halla asociada con el mencionado padecimiento, los dentistas debemos ser extremadamente cautelosos con estos pacientes. hasta que se tenga más información disponible, recomendamos el uso de anestésico local sin vasoconstrictor, para aquellos pacientes hipertiroides no médicamente tratados.

DIABETES NO CONTROLADA

Tradicionalmente el uso de anestésico local con vasoconstrictor ha sido considerado riesgoso, y así mismo contraindicado para pacientes con diabetes. Como regla general en odontología esta recomendación es ciertamente cuestionable, porque ha estado basada sobre una advertencia relacionada con el uso de grandes cantidades de epinefrina para anestesia regional, y para tratamiento de reacciones alérgicas en medicina.

Lo mismo que el cortisol, la tiroxina y la hormona del crecimiento, la acción de la epinefrina se opone directamente a aquella de la insulina (38,39), su efecto sobre la glucemia tiene lugar a través de la estimulación de la neoglucogenesis y

glucogenólisis hepática. Como tal, la epinefrina es considerada una hormona hiperglicémica (40). La ruta de administración, la dosis, y muy probablemente el tipo de diabetes, influyen la respuesta del paciente diabético a la administración de epinefrina. En general, los cambios de las complicaciones metabólicas luego de la administración de epinefrina, en concentraciones empleadas en odontología, son mucho más pequeñas que lo que lo son cuando se utilizan en dosis recomendadas para propósitos médicos. Por ejemplo las inyecciones subcutáneas o intravenosas de 0.3 a 0.5 mg de epinefrina, se utilizan en forma rutinaria para tratar edema laríngeo o choque anafiláctico. Estas cantidades son de 15 a 30 veces mayores que la que se contiene el cartucho de 1.8 ml de lidocaína con epinefrina 1/100,000 (0.018 mg). Sin embargo el riesgo puede variar en forma significativa en la población diabética, ya que dicha población es en sí un grupo heterogéneo de pacientes. De este modo, los cambios de complicaciones pueden ser mayores en pacientes tratados con insulina que en aquellos tratados únicamente con dietas o con medicamentos hipoglucémicos. Esto se sugiere por los hallazgos de Christensen (41), y Berk et al (42), quienes observaron un nivel más alto de catecolaminas en circulación y una respuesta hiperglicémica aumentada a la epinefrina, en relación con pacientes diabéticos insulino-dependientes.

Además del tipo particular de diabetes, otro importante factor de predisposición, es la calidad del control médico. Existe muy poca duda acerca de que los pacientes diabéticos médicamente controlados presentan una mejor tolerancia a los vasoconstrictores que

aquellos con diabetes no controlada, quienes están en un mayor riesgo de cetosis ácida y coma hiperglucémico (38,39). Sobre la base de las estimaciones realizadas en los estudios efectuados por Hamburg et al (43), y Clutter et al (26), puede decirse que el efecto hiperglucémico de la epinefrina razonablemente se hallan dentro de la variación de la concentración de epinefrina en el plasma, observada luego de la inyección de 1.8 a 5.4 ml de anestésico local con epinefrina en proporción 1/100.000 (8,44,45); ello podría ser suficiente para incrementar en forma significativa el riesgo de una complicación en pacientes con diabetes inestable. Dado que la información de umbral reportada por Clutter (26), no ha sido todavía comprobada de nuevo, resultan prematuras las conclusiones firmes en relación con el efecto hiperglucémico de la epinefrina para concentraciones en el plasma, ubicadas dentro de la variación observada luego de la anestesia dental. Por ahora la mayoría de investigadores están de acuerdo en que únicamente tiene lugar un incremento pasajero en la producción hepática de glucosa, pero por otra parte, la epinefrina parece tener un efecto inhibitorio más sostenido sobre la asimilación de glucosa.

La opinión de Pérusse et al (6) es que los vasoconstrictores pueden utilizarse con seguridad en la mayoría de pacientes diabéticos tratados mediante dieta o mediante agentes hipoglucémicos en la medida en que su condición es estable. Tal como Munroe (46) señaló, los pacientes con diabetes insulino-dependiente bien controlada, pueden también beneficiarse de la aplicación de pequeñas cantidades de vasoconstrictor. La cantidad de anestésico local con epinefrina en proporción de 1/100.000 deberá ser la dosis

más pequeña compatible con anestesia profunda de duración suficiente y deberá administrarse lentamente luego de que ha sido asegurada la aspiración negativa.

Partiendo de lo que actualmente se sabe sobre el efecto hiperglucémico de la epinefrina, debemos reconocer que los pacientes con diabetes lábil o diabetes no balanceada, suelen hallarse en riesgo de serias complicaciones y por lo tanto el uso de vasoconstrictores deberá ser impedido para estos pacientes hasta que su condición esté bajo control médico.

SENSIBILIDAD A SULFITOS

Los sulfitos se utilizan ampliamente en la industria alimentaria y de bebidas como preservante para reducir o evitar la putrefacción de alimentos, o para inhibir la reacción indeseable de organismos durante la fermentación. Un excelente estudio realizado por Blakmore (47) proporciona una lista de alimentos y bebidas que muy probablemente contienen sulfitos. Las reacciones adversas a los sulfitos alimentariamente ingeridos, son consideradas de cuidado porque la gente sensible puede desarrollar crisis asmáticas severas y prolongadas, así como choque anafiláctico (48,49). Estas reacciones tienen una mayor probabilidad de ocurrir luego de la ingestión de un alimento previamente preparado.

Los sulfitos también se utilizan como agentes antioxidantes en soluciones anestésicas para evitar la descomposición de vasoconstrictores. El metasulfito de sodio, el bisulfito de sodio, y el biosulfito acetona-sodio, son actualmente incorporados en concentraciones de 0.15 a 2.0 mg/ml a los anestésicos locales dentales (50). Los anestésicos locales con vasoconstrictor proporcionan una fuente de sulfito y por lo tanto en cualesquiera casos de alergia comprobada, su administración resulta formalmente contraindicada.

Luego de que Huang y Frazer (51) reportaron un umbral de sensibilidad al sulfito de 0.6 a 0.9 mg, se le ha brindado mayor importancia a la advertencia previa, acerca de la necesidad de evitar el uso de vasoconstrictores en anestésicos locales suministrados a pacientes con asma. Estos autores, consideraron que la cantidad de agente antioxidante contenida en el anestésico local dental podía afectar seriamente a este tipo de pacientes; dado que una proporción sustancial de estos es potencialmente sensible a los sulfitos (52,53). Sin embargo la revisión exhaustiva sobre la literatura inmunológica, realizada por Rénaud Pérusse et al (6), cuyo documento se tomó como base principal para el desarrollo del presente capítulo, muestra una actitud del todo diferente hacia el uso de vasoconstrictores en pacientes asmáticos y sugiere restringir esta recomendación ampliamente difundida, sólo a los pacientes con asma esteroide-dependientes.

Rénaud Pérusse (6) además considera que el umbral estimado de sensibilidad al sulfito reportado por Huang y Frazer (51) deberá

ser cuestionado y requiere así mismo de ser revalorado. Los resultados del experimento realizado en 1984 por de Goldfarg y Simon (54) y el reporte de Simon (52) apoyan este punto de vista, dado que como argumenta Pérusse (6), serian necesarios 18 ml de anestésico local con 0.5 mg/ml de metabisulfito de sodio, para igualar una dosis de estímulo subcutáneo de 10 mg/ml. A pesar de estos hechos los síntomas descritos por estos autores no parecen compatibles con una verdadera reacción alérgica al sulfito. Ellos mencionan una historia de pruritos palmares y plantares, urticaria generalizada, edema facial y laringeo, dolor abdominal, y diarrea fulminante, pero ninguna reacción asmática. Entre otras investigaciones realizadas, destaca la importancia del estudio (53) que demuestra que la alergia a los sulfitos es extremadamente rara en la población no asmática. Además, un sujeto sensible deberá haber sido ya reconocido por una reacción desfavorable al sulfito ingerido a partir de alimentos o bebidas. Pérusse et al, finalmente concluyen que el anestésico local con vasoconstrictor puede ser utilizado con seguridad en pacientes asmáticos no dependientes a esteroides, y argumentan que "hasta que poseamos más conocimiento acerca del umbral de sensibilidad al sulfito se recomienda evitar el anestésico local con vasoconstrictor en pacientes con asma cortico-dependiente, con base en un riesgo mayor de alergia al sulfito, y la posibilidad de que una inyección intravascular accidental, pudiera causar una reacción asmática severa e inmediata en el paciente sensible (55).

FEOCROMOCITOMA

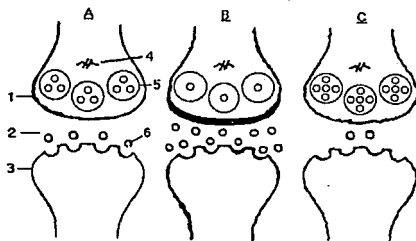
El feocromocitoma es un desorden raro pero de cuidado caracterizado por la presencia de tumores que producen catecolaminas (56,57), si no se trata, este padecimiento puede producir la muerte por edema pulmonar por fibrilación ventricular, o por hemorragia cerebrovascular (58,59). Además de la hipertensión, las manifestaciones clínicas incluyen dolores de cabeza, palpitaciones, y diaforesis, todas las cuales pueden ocurrir paroxismalmente. Debido al alto nivel de catecolaminas en circulación, a esta condición deberá destinarse atención particular. El uso de vasoconstrictores coloca a estos pacientes en alto riesgo de complicaciones cardíacas o cerebrovasculares letales y deberán ser estrictamente evitados.

3.3 Contraindicaciones relativas (Interacciones Farmacológicas)

ANTIDEPRESIVOS TRICICLICOS

Los antidepresivos tricíclicos (TCAs) son fármacos ampliamente utilizados hoy en día en el tratamiento de importantes depresiones. Su eficacia se encuentra bien establecida en el alivio de la depresión, pero resultan ser también muy efectivos en el tratamiento de ciertos estados de dolor crónico incluyendo los desórdenes de dolor orofacial (60.61).

Los TCAs actúan sobre el sistema nervioso central mediante el bloqueo de la reasimilación y de este modo de la inactivación fisiológicas de ciertos neurotransmisores en la unión neuroefector (62).



Acción de los TCAs y de los MAOIs. 1. Neurona presináptica; 2. Clave sináptica; 3. Neurona postsináptica; 4. Monoamino oxidasa; 5. Vesículas terminales y neurotransmisores; 6. Neurotransmisores.
A - Unión sináptica normal. B - Unión en pacientes recibiendo drogas tricíclicas. C - Unión en pacientes recibiendo inhibidores de la monoamino oxidasa

Entre las interacciones de fármacos incluyendo a los TCAs, los dentistas deberán hallarse interesados principalmente respecto al aumento potencial de los efectos cardiovasculares asociados con catecolaminas administradas exógenamente. En sujetos normotensos pretratados durante cuatro días con protriptilina, en dosis de 20 mg 3 veces al día, Svedmyr (63) observó un importante incremento en la presión sanguínea diastólica y sistólica luego de la infusión intravenosa de dosis muy pequeñas de norepinefrina (0.22 g/Kg/min); al igual que para la infusión de epinefrina, fueron observados cambios hemodinámicos similares, sólo que para una dosificación tres veces mayor (0.067 g/kg/min). También otros investigadores (64,65) han apoyado los mencionados hallazgos. A partir de los resultados de estos estudios resulta claro, que los efectos del vasopresor de norepinefrina, epinefrina, y presumiblemente levonordefrín, son seriamente potenciados por los TCAs. Si bien dicho aumento es de 5 a 10 veces para la norepinefrina y el levonordefrín, éste no resulta tan dramático como el aumento para la epinefrina y la fenilefrina (de 2 a 3 veces) para concentraciones corrientemente utilizadas en soluciones anestésicas locales (66).

Las poderosas interacciones entre los fármacos adrenérgicos y las aminas biogénicas acumuladas en la sinapsis neuroefectora, han conducido a complicaciones médicas serias. Si bien los casos fatales no son comunes, sí se han llegado a reportar, ver Boakes et al (67). En forma interesante, los TCAs poseen propiedades antiarrítmicas pero en sobredosis resultan arritmogénicas, exponiendo al paciente a

reexperimentar arritmias y ritmos ciclicos (68-71). Con base en estos reportes la administración concomitante de fármacos adrenérgicos y TCAs tienen el potencial para provocar arritmias serias. La cardiotoxicidad de los TCAs es además reflejada por el reporte de muerte súbita en pacientes cardiacos tratados con amiteriptilina e imipremina.

Existe evidencia suficiente para considerar el uso de anestésico local con norepinefrina o levonordefrín. como peligroso en pacientes que se encuentran tomando TCAs. Aún cuando la potenciación del efecto presor de la epinefrina es de dos a tres veces el reportado para la norepinefrina o el levonordefrín. deberá ser tomada en consideración la posibilidad de reacciones desfavorables potenciales. En este respecto, Yagiela et al (65), recomiendan reducir a 0.05 mg (5.4 ml de anestésico local con epinefrina en proporción de 1/100,000) la cantidad máxima de epinefrina que deberán recibir en una determinada sesión aquellos pacientes que se encuentran tomando TCAs. Hasta que se tengan más datos disponibles ésta recomendación parece razonable y apropiada. Sin embargo, debemos reenfatizar, el peligro de la falsa seguridad que surge cuando uno se apoya en una dosis máxima recomendada de vasoconstrictor.

INHIBIDORES DE LA MONOAMINO OXIDASA

Los inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAOs), son otro grupo de fármacos psicotrópicos utilizados principalmente en el tratamiento de importantes depresiones, ciertos estados de ansiedad fóbica, y desórdenes obsesivo-compulsivos.

Su acción está orientada a sistemas de órganos regulados por las aminas simpatomiméticas y por la 5-hidroxitriptamina. En el sistema nervioso central pueden potenciar los efectos de aminas biogénicas mediante la inhibición de su descomposición por la enzima monoamina oxidasa en el nivel neuronal presináptico (62). De este modo, tradicionalmente los anestésicos locales con vasoconstrictor han sido contraindicados para pacientes que se encuentran recibiendo IMAOs, debido a que la posibilidad de una seria potenciación de catecolaminas administradas exógenamente, podría en forma eventual conducir a una crisis hipertensiva. Sin embargo, parece que esta recomendación ya no es apoyada a la luz de los trabajos más recientes.

En un estudio sobre animales Yagiela et al (65), no observaron ninguna interacción significativa entre la epinefrina, la norepinefrina, el levonordefrín, y la IMAO. Solo la fenilefrina, la cual es metabolizada por la oxidasa monoamina, es probable de ser potenciada varias veces por las MAOIs (66). Nosotros ahora reconocemos que el riesgo de crisis hipertensiva atribuida a los vasoconstrictores en anestésico local, ha sido subestimado para pacientes que se

encuentran tomando IMAOs. De hecho, la degradación metabólica de catecolaminas exógenas es ampliamente regulada por la enzima catecol-O-metiltransferasa y por la reasimilación neuronal. Indudablemente el efecto cardiovascular de una diversidad de aminas simpatomiméticas puede ser aumentado por las IMAOs; sin embargo, estos fármacos son mucho menos efectivos en cuanto a potenciar o prolongar la acción de catecolaminas exógenas. A pesar del hecho de que los hallazgos previos no han sido confirmados en ningún estudio humano, partiendo de una base teórica parece no existir ninguna restricción, para el uso de anestésico local con algún vasoconstrictor diferente a la fenilefrina en pacientes que están siendo tratados con IMAOs.

FENOTIAZINAS

Las fenotiazinas son fármacos psicotrópicos empleados principalmente en el tratamiento de serios desordenes psicóticos. Además, muchos fármacos de este grupo poseen propiedades antihistamínicas útiles, así como la capacidad para potenciar sedativos y analgésicos. La hipotensión ortoestática es el efecto colateral más comunmente reportado en relación con las fenotiazinas. Este es provocado a través de un poderoso bloqueo del receptor alfa-adrenérgico en la vasculatura periférica, y por la inhibición de reflejos centralmente mediados por el presor, lo cual no resulta exclusivo de la clorpromacina como se pensó inicialmente (62). Consecuentemente esto suprime el efecto vasoconstrictor de la epinefrina y descubre usualmente un débil efecto vasodilatador. Aunque

es pequeño el contenido de epinefrina en un cartucho dental simple de anestésico local, la inyección intravascular accidental podría potencialmente empeorar la hipotensión frecuentemente asociada con las fenotiazinas, a través de una estimulación desbalanceada de β -receptores vasculares. El riesgo de una complicación grave es probablemente remoto porque ningún caso tal ha sido todavía reportado en la literatura dental. Por otra parte, ciertos episodios de hipotensión pueden haber sido falsamente atribuidos a reacciones vasovagales, cuando pequeñas cantidades de anestésico local con epinefrina, fueron inyectadas dentro de la corriente sanguínea del paciente que se hallaba tomando drogas fenotiazínicas.

La tioridacina (Mellaril) y otras fenotiazinas pueden también inducir anomalías de repolarización que recuerdan a aquellas producidas por la quimidina. Se ha observado que estos fármacos reducen la velocidad de conducción y facilitan los fenómenos de reingreso (62,68,72). No podemos predecir la significación clínica de estos cambios ni tampoco los posibles efectos que los fenómenos adrenérgicos puedan tener en tales instancias. Deben ser considerados los cambios de un empeoramiento de anomalías en la conducción, luego de una inyección intravascular accidental de anestésico local con vasoconstrictor. De hecho, han sido reportados casos de arritmias mayores y así mismo fatales, en pacientes sin previa enfermedad cardíaca quienes estaban recibiendo dosis terapéuticas usuales de tioridacina o clorpromacina (72-75).

Hasta que no se tengan más datos disponibles para reforzar o refutar nuestra preocupación, respecto a los efectos potenciales desfavorables en relación con el uso de vasoconstrictores en pacientes que están siendo tratados con drogas fenotiascínicas, los dentistas deberemos ser prudentes y administrar la cantidad mínima de solución anestésica con vasoconstrictor requerida para obtener una anestesia profunda de duración adecuada.

β - BLOQUEADORES

Los agentes β -bloqueadores se prescriben usualmente por sus efectos antihistamínicos, antiaritmicos, y antianginales. Se utilizan con menos frecuencia para el tratamiento de dolores de cabeza vasculares y ciertas formas de temblores involuntarios. Los β -bloqueadores son cardiosselectivos o no selectivos dependiendo de su afinidad para inhibir preferencialmente receptores cardiacos β_1 o bloquear simultáneamente receptores periféricos β_2 (Ver Tabla). Existe una amplia variedad de componentes β -bloqueadores, siendo el prototipo de ellos el propranol (Indoral).

Sabido es que la epinefrina posee al menos dos acciones farmacológicas distintas sobre el sistema cardiovascular. Esta produce vasoconstricción de los vasos arteriales en muchos órganos a través de estimulación alfa-adrenérgica, y vasodilatación de arteriolas en los músculos estriados a través de estimulación β_2 -adrenérgica. Además, la epinefrina estimula los receptores β_1 -adrenérgicos en el corazón.

dando como resultado taquicardia. La administración concurrente de vasoconstrictor en pacientes tratados con β -bloqueadores no selectivos, eleva la probabilidad de una seria elevación de la presión sanguínea provocada por una estimulación α -adrenérgica no opuesta, causada por el bloqueo de receptores β_2 periféricos (76,77). Cuando esto tiene lugar ello es usualmente seguido por una bradicardia secundaria refleja, mediada por arco aórtico vagalmente innervado y barorreceptores carótidos. Si bien no se ha reportado una complicación tal, después de anestesia dental local, diversos reportes de casos han sido publicados en la literatura médica (78-80). Foster y Aston (80) observaron un dramático incremento en la presión sanguínea y bradicardia severa luego de la inyección de anestésico local con epinefrina en seis pacientes a quienes se les realizó plastia palpebral y quienes estaban tomando en su momento propranolol, un β -bloqueador no selectivo. Las reacciones tuvieron lugar en el lapso de unos cuantos minutos con una cantidad de epinefrina que varió de 0.04 a 0.32 mg, de este modo equivalente a la inyección de 4 a 32 μ l de anestésico local con epinefrina 1:100,000.

El bloqueo β -adrenérgico puede también influir en la cinética de la catecolamina y contribuir a ampliar la actividad psicológica de epinefrina administrada exógenamente. Los estudios han revelado que el bloqueo β -adrenérgico reduce el desalojo de epinefrina de infusión intravenosa (81, 82), haciendo surgir la posibilidad de que el desalojo de epinefrina pueda también verse afectado. Así mismo ha reportado, que la cinética de la epinefrina varía de acuerdo con el

tipo de β -bloqueador administrado. Hjendahl et al (82) no observaron efecto diferencial sobre el desalojo de epinefrina y norepinefrina por el β -bloqueador cardioselectivo metoprolol. Sin embargo, el empeoramiento de la cinética de la epinefrina fue mayor que aquel de la norepinefrina por el β -bloqueador no selectivo propranolol. Además, en comparación con el placebo, el incremento del nivel de epinefrina en el plasma luego de la infusión de propranolol fue mucho mayor que durante el bloqueo con metoprolol. Si bien la significación clínica de una elevación sostenida de la concentración de epinefrina en el plasma por el β -bloqueo, no ha sido plenamente investigada. Pérusse et al reconocen la posibilidad de efectos cardiovasculares desfavorables activados por la epinefrina administrada exogenamente. Por otra parte, estudios recientes han mostrado que los β -bloqueadores cardioselectivos interfieren muy poco con las reacciones hemodinámicas normales hacia la infusión de epinefrina (83,84).

Así mismo, Pérusse et al, plantean que "partiendo de todos los datos disponibles, ninguna evidencia relevante impide el uso de anestésico local con vasoconstrictor para pacientes tratados con β -bloqueadores cardioselectivos." Y de que "Sin embargo, existe el riesgo de una complicación potencial para pacientes que se encuentran tomando agentes β -bloqueadores no selectivos." Por lo que hasta no tener más datos disponibles, habrá que considerar que los dentistas deberemos ser cuidadosos y evitar la administración de anestésico local con vasoconstrictor en pacientes que se encuentran tomando β -bloqueadores no selectivos. En una advertencia que Brummet (85) ha

hecho a los otorrinolaringólogos, este sugirió la interrupción de la medicación durante por lo menos tres días antes de usar algún anestésico local con vasoconstrictor. Debido a los reportes de un serio empeoramiento del padecimiento cardiaco preexistente, y de la muerte súbita luego de una interrupción abrupta de la terapia crónica de β -' bloqueador (86.87), esta deberá ser realizada sólo bajo el consentimiento del médico que la ha prescrito. Si la medicación no puede ser descontinuada, o cambiada, entonces deberá utilizarse un anestésico local sin vasoconstrictor para evitar cualquier interacción potencial con el medicamento.

ABUSO DE COCAINA

El uso ilícito de drogas ha alcanzado un nivel dramático en gentes de todas las edades, razas, y niveles socioeconómicos durante los 1980s (88). Alguna vez considerada como benigna y no adictiva, la cocaína, ahora se reconoce como una de las drogas ilícitas más peligrosas en uso común (89). La cocaína es un alcaloide que posee la cualidad tanto de ser anestésico local como la de ser un agente simpatomimético con poderosos efectos en el sistema nervioso central. Fue alguna vez ampliamente utilizada como anestésico local en oftalmología, otorrinolaringología, y odontología. Además de su efecto sistémico directo, tiene efectos profundos sobre el sistema cardiovascular.

Tabla. Compuestos β -Bloqueadores

β -bloqueadores no selectivos (adreno receptores β_1 y β_2)	β -bloqueadores cardioselectivos (adrenoreceptores β_1)
Propranolol (Inderal)	Metoprolol (Lopressor)
Nadolol (Corgard)	Atenolol (Tenormin)
Timolol (Blockadren,	Acebutolol (Sectral)
Timolate, Timiptic,	Betaxolol (Kerlone)
Timoptol)	
Pindolol (Visken)	
Alprenolol (Aptine)	
Labetalol (Trandate,	
Normodyne)	
Oxprenolol (Trasicor)	
Sotalol (Sotacort)	
Carteolol (Cartrol)	
Penbutolol (levatol)	

* Fuente: Contraindications to Vasoconstrictors; Pérusse, K. et al:
Oral Surg Oral Med Oral Pathol, 1992;74:692-7.

La cocaína es un agente simpatomimético que estimula la liberación de norepinefrina e inhibe su reasimilación en las terminales nerviosas adrenérgicas (90-92), esta acción da lugar a un estado de hipersensibilidad de la catecolamina y aumenta la respuesta adrenérgica en los órganos susceptibles. A través de su acción sobre el balance de catecolamina endógena, la cocaína en dosis suficientes puede inducir una taquicardia simpatomediada, e hipertensión, dando como resultado una carga de trabajo mayor y mayores requerimientos de oxígeno (93,94). Tal actividad simpática puede reducir la perfusión arterial coronaria y conducir a una isquemia significativa, arritmia ventricular, angina, e infarto de miocardio. Verdaderamente, los efectos cardiovasculares adversos relacionados con la cocaína han sido ampliamente reportados y bien documentados por distintos autores (95-103). Si bien la secuencia específica de eventos que conducen a muerte súbita resulta muy escasamente conocida, y puede ser aumentada por los adulterantes químicos de la preparación de cocaína callejera (88,103,104), una sobredosis tiene efectos tóxicos sobre el sistema nervioso central y el músculo cardíaco.

Indudablemente los usuarios de cocaína están en primer riesgo para todos los tipos de complicaciones cardiovasculares. Este riesgo es así mismo mayor si el anestésico local con epinefrina se inyecta inadvertidamente en su sistema vascular en tanto que la droga se encuentra todavía activa. Los niveles sanguíneos pico de la cocaína se alcanzan en el lapso de 30 minutos y usualmente desaparecen luego de 2 horas (104). Sin embargo, cuando se utiliza la ruta intranasal, la

liberación sanguínea se ve alentada y como consecuencia, el efecto puede ser prolongado hasta por 4 - 6 horas (104.105). Debido al riesgo potencial médico que representa para los dentistas, deberán tomarse precauciones para identificar a cualquier usuario de droga ilícita, especialmente aquellos que utilizan cocaína y sustancias derivadas tales como el crack. Estos pacientes son bombas de tiempo ambulantes si han usado la droga el mismo día de su cita dental. Los dentistas deberán educarlos sobre el riesgo médico y nunca inyectar anestésico local con epinefrina, ni usar cuerdas de retención impregnadas con epinefrina a menos que los pacientes adictos declaren no haber utilizado la droga durante las pasadas 24 horas. Como una precaución mínima, cuando un dentista sospeche acerca del estado de un paciente, los tratamientos dentales deberán ser pospuestos para mayor seguridad un mínimo de 3 días cuando el tratamiento haga indispensable el uso de vasoconstrictor.

Conclusiones

Indudablemente la incorporación de vasoconstrictor al anestésico local proporciona un mayor control del dolor, lo cual en su momento reduce la aprensión y el estrés asociados frecuentemente con el tratamiento dental; sin embargo, existen contraindicaciones para la administración de epinefrina o de cualquier sustancia análoga que provoque cambios hemodinámicos significativos, ello aunado a la posibilidad de una inyección intravascular, dado que implica un gran riesgo en comparación con los beneficios de la anestesia profunda, y eventualmente puede conducir a complicaciones amenazantes de la vida del paciente. Tal es el caso de pacientes con padecimientos cardíacos, hipertiroidismo médicamente no tratado o no controlado, diabetes inestable, con asma esteroide-dependiente, con alergia a sulfitos, o con feocromocitoma.

Debemos también subrayar la impresión de falsa seguridad que circunda a la inyección intraligamento y al uso de hilo retractor con base en pequeñas cantidades de vasoconstrictor. Actualmente se tiene bien documentado que estas técnicas conducen a una posible inyección intravascular.

Para evitar reacciones desfavorables, las cuales se suscitan en pacientes que se encuentran tomando drogas β -bloqueadores no selectivos, o en usuarios de drogas ilícitas como la cocaína; es de suma importancia tener un conocimiento completo y general de aquellas interacciones farmacológicas, que se presentan entre las drogas adrenergicas administradas exógenamente y los vasoconstrictores utilizados en nuestra práctica.

Nosotros los dentistas tenemos la responsabilidad de evitar exponer a los pacientes, y de brindarles el manejo ideal seleccionando el anestésico a emplear, de acuerdo con la duración de la intervención quirúrgica a realizar en cada caso y tomando en consideración la efectividad a nivel pulpar del anestésico con vasoconstrictor con una proporción de epinefrina 1/200,000 (siendo indistinto el uso de lidocaina o de mepivacaina), para aquellas intervenciones con duración máxima de 30 minutos. Y cuando la intervención tenga una duración máxima de 15 minutos resultará positivo el uso de mepivacaina sin vasoconstrictor, siempre y cuando no se requiera de un control de hemorragia. Esta posibilidad nos brinda un margen de seguridad para el manejo urgente del paciente. Ver tabla de la Pag.

Un aspecto adicional en pro de minimizar el riesgo y evitar complicaciones serias es la necesidad obligatoria una historia médica completa para cada paciente dental.

Finalmente la autora de esta tesis considera pertinente sugerir el diseño de investigaciones orientadas a establecer posibles efectos a largo plazo del uso de vasoconstrictores, tanto en pacientes sanos como en aquellos sistémicamente comprometidos, dada la metabolización neuroefector-neurotransmisor que tiene lugar con la infusión del anestésico local; ello en base a algunas manifestaciones que sugieren cierto compromiso del proceso citado con el desarrollo de tolerancia al anestésico por parte del paciente, cuando a este se le administra en forma continua con un tiempo intermedio relativamente breve, esto posiblemente encuentre fundamento en lo planteado por

Kaufman et al (106), y Briland et al (107): y así sugiere estudios en apoyo a las recientes investigaciones realizadas en relación con el efecto que ejerce el anestésico en la memoria, ante las evidencias aportadas por el trabajo reciente de Bruce L. McNaughton (108).

Bibliografía

- (1) Killian, H., Anestesia Local. Pag. 143.
- (2) Collins, V.J., Anestesiología. 2a. edición. pag. 1009. Interamericana McGraw-Hill, 1980.
- (3) McLean, C., et al. Journal of Endodontics. Vol. 19, No. 3, Marzo 1993.
- (3A) Huang Q, et al: Proc-Natl-Acad-Sci-USA. 89(24):11998-92 Dec. 15 1992.
- (4) Schleder, J.R., et al. Journal of Endodontics. 1988;14:397-404.
- (5) Pérusse R., et al. Oral Surg Oral Med Oral Pathol. pp 680-681, Noviembre 1992.
- (6) Cairns, J., Can Med Assoc J. 1986;134:741-4.
- (7) Hecht, H.S., Chest. 1982;82:466-72.
- (8) Goldstein, D.S., et al. Psychosom Med. 1982;44:259-72.
- (9) Fellows, I.W., et al. Clin Sci. 1985;69:215-22.
- (9A) Blaschko, H. y Musholl, E., Handbook of experimental pharmacology, Vol.33, Berlin, Springer-Verlag, 1972.
- (10) Stratton, J.R., et al. J Appl Physiol. 1985;58:1199-206
- (10A) Lilienthal, B., Oral Surg. 42:552-558, 1966.
- (10B) Schechter, E., et al. Am Heart J. 1983;105:554-60.
- (11) Freyschuss, V., et al. Cli Sci. 1986;70:199-206.
- (12) Sung, B.H., et. al. Clin Pharmacol Ther. 1988;43:308-16
- (12A) Kripke, B.J., Manual of Anesthesia. Boston, 1977.
- (12B) Dimsdale, J.E. y Moss, J., JAMA. 1980;243:340-2.
- (13) Horak, A., et al. Br Med J. 1983;286:519.
- (13A) Kennedy, W.F.Jr., et al. Acta Anesthesiol Scand (Suppl), 23:320-333. 1936.
- (13B) Report SCNYHA, J. Am Dent Associat. 1955:50:108.

- (14) Ferry, D.R., et al. *Am Heart J*, 1986;111:1193-5.
- (15) Lynch, M.A., et al. *Burket's oral medicine*. 8a. ed., Philadelphia: JB Lippincott, 1984.
- (16) Malamed, S.F., *Handbook of Local Anesthesia*. 2a. ed., St. Louis: C.V. Mosby, 1986.
- (17) Steen, P.A., et al. *JAMA*, 1978;239:2566-70.
- (18) Tarhan, S., et al. *JAMA*, 1972;220:1451-4.
- (19) Kienzle, M.G., et al. *Am J Cardiol*, 1986;58:63-9.
- (19A) Donlon, J. y Moss, J., *Anesthesiology*. 51:471-473, /79
- (20) Bhagat, B.D., et al. *Adv Myocardiol*, 1980;2:117-32.
- (20A) Smith, G.N. y Walton, R.E., *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 1983;55:232-8.
- (21) Shimoni, Y., et al. *J Mol Cell Cardiol*, 1984;16:471-8.
- (21A) Rawson, R.D. y Orr, D.L., *Journal Oral Maxillofac Surg*, 1985;43:600A-4.
- (22) Rubin, D.A., et al. *J Am Coll Radiol*, 1985;6:307-10.
- (23) Meissner, M.D., et al. *Clin Ther*, 1986;8:595-604.
- (24) Nestico, P.F., et al. *Drugs*, 1988;35:286-319.
- (24A) Newcomb, G.M. y Waite, J.M., *J. Dent*, 1:37-42, 1972
- (25) Vernale, C.A., *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 1960; 13:942-45.
- (26) Clutter W.E., et al. *J Clin Invest*, 1980;66:94-101.
- (27) Duff, R.S. y Swan H.C., *J Physiol*, 1951;114:41-55.
- (27A) Buchanan, W.T., *J. Am Dent Associat*, 1982;104:482-4.
- (28) Parmley, W.W., *Am J Cardiol*, 1985;56:7A-11A.
- (29) Petersdorf, R.G., *Harrison's principles of internal medicine*. 10a. New York, McGraw-Hill, 1983:1353-64.
- (29A) Shaw, D.X., et al. *Arch Oral Biol*, 1987;32:217-9.
- (30) Packer, M., et al. *Am J med*, 1987;82:4-10.

- (31) Bigger. J.T., et al. *Circulation*. 1984:69:250-8.
- (32) Symmes. J.C., et al. *Can Med Assoc J*. 1977:117:489-91.
- (33) Proskey. A.J., et al. *Chest*. 1977:72:109-11.
- (34) Kotler. M.N., et al. *Arch Intern Med*. 1973:132:723-8.
- (35) Aoki. V.S., et al. *J Pharmacol Exp Ther*. 1972:181:362-8.
- (36) Varma. D.R., et al. *Lancet*. 1976:1:260.
- (37) McDevitt, et al. *Br J Clin Pharmacol*. 1978:6:297-301.
- (37A) Sveen. K., *J. Oral Surg*. 8:301-306.1979.
- (38) Williams. R.H., *Textbook of Endocrinology*. 5a ed., Philadelphia: W.B. Saunders. 1974:600-12.
- (39) Marble. A., et al. *Joslin's diabetes mellitus*. 12a ed., Philadelphia: Lea & Febiger. 1985:251-78.
- (40) Sacca. L., et al. *Am J Physiol*. 1983:245:294-302.
- (41) Christensen. N.J., *Diabetologia*. 1979:16:211-24.
- (42) Berk. M.A., *J Clin Invest*. 1985:75:1842-51.
- (43) Hamburg. S., et al. *Ann Intern Med*. 1980:93:566-8.
- (44) Halter. J.B., et al. *Metabolism*. 1980:29:9-12.
- (45) Tolas. A.G., et al. *J Am Dent Assoc*. 1982:104:41-43.
- (46) Munroe. C.O., *Dent Clin North Am*. 1983:27:329-40.
- (47) Blackmore. J.W., *Can Dent Assoc J*. 1988:54:249-52.
- (48) Stevenson. D.D. y Simmon R.A., *J Allergy Clin Immunol*. 1981:68:26-32.
- (49) Stevenson. D.D. y Simmon R.A., *J Allergy Clin Immunol*. 1984:74:469-72.
- (50) Klein. R.M., *Gen Dent*. 1983:31:460-65.
- (51) Huang. A.S. y Fraser. W.N., *N Engl J Med*. 1984:311:542.
- (52) Simmon. R.A., *Ann Allergy*. 1986:56:281-8.
- (53) Bush. R.K., et al. *J Allergy Clin Imm*. 1986:78:191-201.

- (54) Goldfarb, G. y Simmon, R.A.. J Allergy Clin Immunol. 1984;73:135.
- (55) Baker, G.L. y Allen, D.H.. Thorac Soc Aust. 1982;12:213-6.
- (56) Williams, R.H., Textbook of Endocrinology. 5a ed., Filadelfia: W.B. Saunders, 1974:306-15.
- (57) Havlik, R.J., et al. Arch Surg. 1988;123:626-30.
- (58) Hurst, J.W., El Corazón. 5a ed., New York: McGraw-Hill, 1982:1559-60.
- (59) Lansberg, L. y Young, J.B., en: Harrison's Principles of Internal Medicine. 5a ed., New York: McGraw-Hill, 1983:657-61.
- (60) Kreisberg, M.K., J Craniofacial Disord Fac Oral Pain. 1988;2:171-7.
- (61) Sharav, Y., et al., Dolor, 1987;31:199-209.
- (62) Gilman, A.G., et al., Murad F. Goodman and Gilman's Pharmacological basis of Therapeutics, 7a ed., New York: Macmillan, 1985.
- (63) Svedmyr, N., Life Sci. 1968;7:77-84.
- (64) Boakes, A.J., et al. Br Med J. 1973;1:311-5.
- (65) Yagiela, J.A., et al. Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 1985;59:565-71.
- (66) Jastak, J.T. y Yagiela, J.A., J Am Dent Assoc. 1983;107:623-30.
- (67) Boakes, A.J., et al. Br Dent J. 1979;133:137-40.
- (68) Lipscomb, P.A., Postgrad Med. 1980;67:189-96.
- (69) Glassman, A.H. y Bigger, J.T., Arch Gen Psychiatry. 1961;38:815-9.
- (70) Cassem, N., J Clin Psychiatry. 1982;43:22-8.
- (71) Glassman A.L. et al. Clin Chem. 1988;34:856-8.
- (72) Fowler, N.O., et al. Am J Cardiol. 1976;37:223-30.
- (73) Giles, T.D. y Modlin, R.K., JAMA. 1968;205:108-10.

- (74) Hollister, L.E. y Kosek J.C., JAMA. 1965:192:1035-8.
- (75) Garfield, K.H., et al. Can Med Assoc J 1963;89:546-54.
- (76) Kevorkian, G., Gen Dent. 1987;35:298-300.
- (77) Frishman, W.H., Hypertension, 1988;11:21-9.
- (78) Hansbrough, J. y Near, A., Ann Intern Med. 1980;92:717.
- (79) Kram, J., et al. Ann Intern Med. 1974;80:80-282.
- (80) Foster, C. y Aston, S., Reconstr Surg. 1983;72:74-8.
- (81) Cryer, P.E., et al. Metabolism. 1980;29:1114-8
- (82) Hjendahl, P., et al. Acta Physiol Scand. 1983;Suppl.515:45-53.
- (83) Rehling, M., et, al. Eur J Clin Pharmacol. 1986;30:659-63.
- (84) Houben, H., et al. Clin Pharmacol Ther. 1982;31:685-90.
- (85) Brummet, R.E., Arch Otolaryngol. 1984;110:561.
- (86) Miller, R.R., et al. N Engl J Med. 1975;293:416-8.
- (87) Frishman, W.H., et al. Am Heart J. 1978;95:169-79.
- (88) Pallas, T.J., et al, J Oral Maxillofac Surg. 1989;47:1188-91.
- (89) Gawin F.H. y Ellinwood E.H.J., N Engl J Med. 1988;318:1173-82
- (90) Ritchie, J.M. y Greene N.M., en: Goodman and Guillman's the Pharmacologic basis of therapeutics, 7a ed, New York: Macmillan, 1985:309-10.
- (91) Hueter, D.C., JAMA. 1987;257:979-80.
- (92) Muscholl, E., Br J Pharmacol, 1961;62:352-9.
- (93) Kalsner, S., et al. Br J Pharmacol. 1969;35:428-39.
- (94) Gradman, A.H., Biol Med, 1988;61:137-41.
- (95) Schachne, J.S., et al. N Engl J Med, 1976;310:1665-6.
- (96) Nanji, A.A. y Filipenko, J.D., Chest. 1984;85:132-3.

- (97) Pasternack, P.F., et al. *Am J Cardiol*. 1985:55:847.
- (98) Rollingher, I., et al. *Can Med Assoc J*. 1986:135:45-6.
- (99) Benchimol, A., et al. *Ann Intern Med*. 1978:8:519-20.
- (100) Cregler, L.L. y Mark, H., *Am J Cardiol* 1985:56:794.
- (101) Weiss, R.J., *Am Heart J*. 1986:111:793.
- (102) Howard, R.E., et al. *JAMA*. 1985:254:95-6.
- (103) Kossowsky, W.A, y Lyon, A.F., *Chest*. 1984:86:729-31.
- (104) Van Dyke, D. et al. *Sciences*. 1976:191:859-61.
- (105) Friedlander, A.H. y Gorelick, D.A., *Oral Surg Oral Med Oral Phatol*. 1988:65:45-8.
- (106) Kaufman, E., et al. *J Am Dent Assoc*. 1984:108:205-8.
- (107) Vreland, D.L., et al. *J Endodon*. 1989:15:6-12.
- (108) McNaughton, L.B., Associative pattern completion in hippocampal circuits: new evidence and new questions. *en Memory Cognition*. Mayo, 1992.

Obras de Referencia

Anestesia y Analgesia Dentales. Gerald D. Allen. MB. 1a ed. Editorial Limusa, 1989.

Anestesiología. Vicente J. Collins. 2a ed. Editorial Inter-Americana McGraw-Hill. 1980.

Goodman y Gilman, las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. Alfred Goodman Gilman, et al. 8a ed. Editorial Médica Panamericana, 1991.

Anestesia Local. Hans Killian. Salvat Editores, 1979.

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**