



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

INTERACCIONES DE LAS BENZODIACEPINAS CON
LOS FÁRMACOS DE MAYOR USO EN ODONTOLOGÍA.

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

C I R U J A N A D E N T I S T A

P R E S E N T A:

ALEJANDRA VÁZQUEZ RODRÍGUEZ

TUTOR: C.D. Q.F.B. CRUZ HÉCTOR MAGAÑA MEDINA

ASESORA: Esp. CLAUDIA MAYA GONZÁLEZ MARTÍNEZ



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 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.

A Dios por permitirme llegar a este momento tan importante en mi vida, por los triunfos y los momentos difíciles que me han enseñado a valorar cada día más.

A mis padres, quienes a lo largo de mi vida han velado por mi bienestar y educación, por su amor y apoyo incondicional sin el cual esto no sería posible. Este logro también es de ustedes.

A mis hermanas, porque sé que siempre podré contar con ustedes, gracias por todo el apoyo que me han brindado a lo largo de toda la vida.

A todos los profesores presentes en el transcurso de toda mi formación académica, de cada uno me llevo un aprendizaje, ya que me brindaron las armas y conocimientos necesarios para llegar a la meta.

A mis amigas y amigos que no hace falta mencionarlos porque ellos saben perfectamente quiénes son, gracias por su amistad y apoyo.

A C.D. Q.F.B. Cruz Héctor Magaña Medina, Esp. Luz Del Carmen González García , Esp. Claudia Maya González Martínez, por su apoyo, dedicación, tiempo y mucha paciencia, sin ello no hubiera sido posible este trabajo.

*Y por último pero no menos importante a la Universidad Nacional Autónoma de México, por brindarme la oportunidad de formar parte de ella, donde crecí como persona y me desarrollé como profesional.
¡¡Muchas gracias!!*

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	7
CAPÍTULO 1. INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS	8
1.1. Definición.....	8
1.2. Interacciones farmacodinámicas.....	8
1.3. Interacciones farmacocinéticas.....	9
CAPÍTULO 2. BENZODIACEPINAS	12
2.1. Estructura.....	13
2.2. Farmacodinamia.....	13
2.3. Farmacocinética.....	15
2.3.1. Absorción.....	15
2.3.2. Distribución.....	15
2.3.3. Metabolismo.....	16
2.3.4 Excreción.....	16
2.4. Clasificación.....	17
2.5. Aplicaciones y efectos farmacológicos.....	18
2.6. Riesgos asociados al uso de benzodiazepinas.....	19
2.6.1. Intoxicación aguda.....	20
2.6.2. Efectos secundarios durante el uso terapéutico.....	20
2.6.3. Tolerancia y dependencia.....	20

2.7. Uso de las benzodiacepinas como ansiolítico en odontología.....	21
2.7.1. La ansiedad y su relación con el dolor	22
2.7.2. Consideraciones para un protocolo de sedación consciente.....	22
2.8. Benzodiacepinas empleadas en odontología.....	23
2.8.1. Diazepam.....	24
2.8.2. Lorazepam.....	26
2.8.3. Alprazolam.....	28
2.8.4. Midazolam.....	30
2.8.5. Triazolam.....	32

CAPÍTULO 3. FÁRMACOS DE MAYOR USO

ODONTOLÓGICO.....	35
3.1. Antibióticos.....	35
3.1.1. Penicilina V.....	36
3.1.2. Ampicilina.....	37
3.1.3. Amoxicilina.....	39
3.1.4. Amoxicilina- ácido clavulánico.....	41
3.1.5. Metronidazol.....	43
3.1.6. Cefalexina.....	45
3.1.7. Eritromicina.....	46

3.1.8. Clindamicina.....	48
3.1.9. Azitromicina	49
3.1.10. Claritromicina.....	51
3.2. Antiinflamatorios no esteroideos (AINE).....	52
3.2.1. Diclofenaco.....	53
3.2.2. Ketorolaco.....	55
3.2.3. Ibuprofeno.....	56
3.2.4. Nimesulida.....	57
3.2.5. Meloxicam.....	59
3.2.6. Celecoxib.....	60
3.2.7. Acetaminofén.....	61
3.3. Anestésicos locales.....	63
3.3.1. Lidocaína.....	65
3.3.2. Mepivacaína.....	65
3.3.3. Prilocaína.....	66
3.3.4. Articaína.....	67
3.3.5. Bupivacaína.....	67
3.4. Vasoconstrictores.....	68
3.4.1. Simpaticomiméticos.....	68
3.4.1.1. Adrenalina o epinefrina.....	69

3.4.1.2. Noradrenalina o norepinefrina.....	69
3.4.1.3. Levonordefrina o corbadrina.....	70
3.4.1.4. Fenilefrina.....	70
3.4.2. Derivados de la vasopresina.....	71
3.4.2.1. Felipresina.....	71
CAPÍTULO 4. INTERACCIONES DE LAS BENZODIACEPINAS EMPLEADAS EN ODONTOLOGÍA CON FÁRMACOS DE MAYOR USO EN ODONTOLOGÍA.....	72
4.1. Antibióticos y benzodiazepinas.....	72
4.2. AINE y benzodiazepinas.....	73
4.3. Anestésicos locales y benzodiazepinas.....	74
4.4. Vasoconstrictores y benzodiazepinas.....	75
CONCLUSIONES.....	76
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	77

INTRODUCCIÓN

Durante la consulta odontológica, es muy común que el paciente experimente ansiedad, temor y/o estrés. El odontólogo debe manejarlo lo mejor posible, además puede recurrir a la utilización de algún sedante o ansiolítico, entre ellos se encuentran las benzodiazepinas. El uso de éstas facilita el manejo del paciente, haciendo la consulta mucho más cómoda.

Hoy en día las benzodiazepinas se emplean con mayor frecuencia para controlar la ansiedad, haciéndolas un fármaco de interés odontológico.

Es importante comprender cómo actúan sobre el organismo, y tomar en cuenta las posibles interacciones que puedan existir con los fármacos de mayor uso en odontología, para poder prescribirlas correctamente, y así obtener los efectos deseados.

Esta revisión bibliográfica pretende brindar información acerca de las posibles interacciones de algunas benzodiazepinas empleadas en odontología con los fármacos de uso en la consulta dental. Para ello debemos reconocer a la farmacocinética y farmacodinamia como formas de propiciar las interacciones.

El objetivo de este trabajo es conocer las interacciones entre las benzodiazepinas con los fármacos de mayor uso en odontología para realizar una mejor práctica profesional.

CAPÍTULO 1. INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

1.1. Definición

Una interacción farmacológica es la alteración en el efecto previsible de un fármaco que se produce por la administración de otro fármaco, alimento u otros agentes.¹

Las interacciones se clasifican en farmacodinámicas y farmacocinéticas.²

1.2. Interacciones farmacodinámicas

Consisten en las modificaciones de los efectos de un fármaco por la presencia de otro, que aumente o disminuya la intensidad de la respuesta, lo cual produce sinergismo o antagonismo.²

La mayoría de los fármacos producen su efecto biológico por su unión a macromoléculas de naturaleza proteica llamada receptores, que se encuentran en la superficie de la membrana o dentro de ésta (mecanismo de acción). Sin embargo, no todos los efectos biológicos de los fármacos se producen por su interacción a un receptor.^{2, 3.}

Tipos de receptores:

- a) Acoplados a proteínas G, en donde dichas proteínas actúan como intermediarias entre el receptor y la célula efectora.²
- b) Acoplados a canales iónicos donde su unión con el fármaco produce cambios en las proteínas del canal, que conducen a su apertura o cierre.
- c) Unidos a enzimas, donde la unión del fármaco al receptor produce la inhibición o activación de enzimas citoplasmáticas.²

d) Acoplados a proteínas transportadoras donde la unión del fármaco inhibe el transporte de algunas moléculas, impidiendo la síntesis de algunos neurotransmisores principalmente.

e) Intracelulares, que tienen un sitio de unión para el fármaco y otro para el ADN, y al ser activados alteran la replicación celular.²

1.3. Interacciones farmacocinéticas

Los medicamentos logran interactuar en cualquier punto momento de su absorción, distribución, metabolismo y excreción del fármaco, si bien no siempre es predecible la magnitud de una alteración que afecta los parámetros farmacocinéticos, ésta puede adquirir una enorme importancia.³

- **Absorción:** Es el primer proceso de la farmacocinética y se define como el paso del fármaco desde su sitio de administración hasta la circulación sanguínea; es importante mencionar que los fármacos administrados por vía intravenosa evitan este proceso. La cantidad de fármaco inalterado que llega a la sangre es la parte biodisponible.²
- **Distribución:** La distribución de un fármaco implica la unión a proteínas plasmáticas para su transporte. Todos los fármacos se unen en mayor o menor proporción a las proteínas plasmáticas, principalmente a la albúmina, que constituye el 50% de las mismas. La unión del fármaco a las proteínas es un proceso reversible. El desplazamiento de un fármaco de su sitio de unión proteico debido a la presencia de otro, variará sus niveles plasmáticos y posiblemente sus efectos.²
Volumen de distribución: se define como el volumen de agua corporal en el que aparentemente se distribuye un fármaco; por ejemplo: si un

paciente está deshidratado las concentraciones plasmáticas del fármaco estarán aumentadas y la intensidad del efecto farmacológico será mayor.

Existen algunos estados fisiopatológicos que modifican significativamente el volumen de distribución, como la obesidad, hipo o hiperalbuminemia, edema y deshidratación.²

- **Metabolismo:** La biotransformación es una de las principales vías que permite modificar la estructura química de un fármaco en metabolitos más activos que la molécula original o menos activos, pudiendo, ser inductores o inhibidores enzimáticos.

La biotransformación de los fármacos se produce a través de dos tipos de reacciones llamadas fase I o no sintéticas (reacciones de oxidación, reducción e hidrólisis), y fase II o sintéticas (se denominan también de conjugación). Estas reacciones metabólicas generalmente ocurren de forma consecutiva.²

En el hígado y en otros órganos, como el tracto gastrointestinal, existe un sistema enzimático óxido reductor (sistema microsomal hepático) conocido como citocromo P450 (CYP), que constituye una superfamilia de varias isoformas enzimáticas. La isoforma de mayor importancia clínica es la CYP3A4, ya que de ella depende el metabolismo de más del 50% de los fármacos.^{2,3}

- **Excreción:** Este proceso se refiere a la eliminación definitiva de los fármacos inalterados o de sus metabolitos. Este proceso se lleva a cabo principalmente a través de los riñones, aunque también se produce a través de vías biliares e intestino, y en menor proporción, en los pulmones, sudor, saliva, leche materna y otros líquidos corporales.^{2,3}

Cuando se administra simultáneamente o en rápida sucesión dos o más fármacos, éstos pueden no tener interacción entre sí o mostrar sinergia o antagonismo. La interacción puede tener lugar a nivel farmacocinético o en el nivel farmacodinámico.²

- Sinergismo: cuando una interacción produce una respuesta mayor o igual a la que se obtiene con la administración de las drogas por separado, en su máxima dosis efectiva.⁴

a)Suma: respuesta aumentada que ocurre cuando se administra en conjunto, drogas con efectos similares.⁴

b)Potenciación: sucede cuando la combinación de dos drogas presentan actividad farmacológica con una respuesta superior a la normal.⁴

- Antagonismo: disminuye la respuesta de una droga cuando una segunda droga se administra.⁴
- Inesperada: reacción adversa que no se observa en ninguna de las drogas cuando se administran por separado. ⁴

CAPÍTULO 2. BENZODIACEPINAS

Las benzodiazepinas (BZD) son el grupo farmacológico más empleado en el tratamiento de la ansiedad. Éstos han reemplazado en gran medida a los barbitúricos y al meprobamato en el tratamiento de la ansiedad, debido a que las benzodiazepinas son más inocuas y eficaces.

Su principal uso terapéutico es producir sedación con alivio de la ansiedad, por lo que se llaman también ansiolíticos. Estos fármacos son de los más prescritos de manera regular en el 10% de la población mundial de los países desarrollados.

Se descubrieron a mediados del siglo XX y a la fecha se han sintetizado más de 2000 variedades.

La primera BZD fue el clordiazepóxido, nombrado inicialmente metaminodiazepóxido, descubierta en 1957 por el científico Leo Sternbach (1908–2005), sintetizada y comercializada con el nombre de librium, derivado de las sílabas finales de *equilibrium*.

En 1963 se introdujo el diazepam, que constituyó desde el inicio un éxito, debido a que incrementó sustancialmente el margen de especificidad ansiolítica, la eficacia y la seguridad de las sustancias empleadas hasta entonces.^{2, 5, 6, 7, 8}

2.1. Estructura

El término benzodiazepina se refiere a la parte de la estructura, compuesta por un anillo benceno (A) fusionado con un anillo de diazepina de siete miembros heterocíclicos (B) (figura 1).⁹

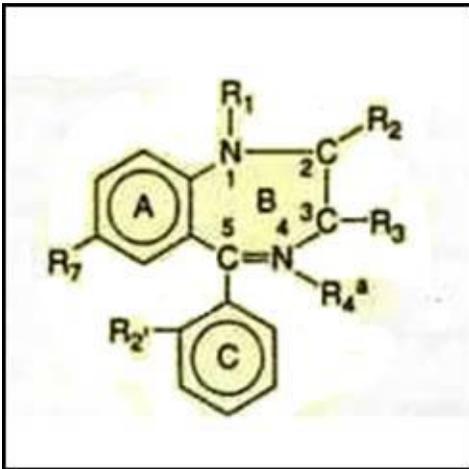


Figura1. Estructura química de las benzodiazepinas.⁹

2.2. Farmacodinamia

Mecanismo de acción

Las BZD poseen una acción selectiva sobre receptores para el ácido gamma aminobutírico (GABA), que actúan en el sistema nervioso central como mediadores en la transmisión sináptica inhibitoria.¹⁰

Los efectos de las benzodiazepinas se manifiesta cuando se unen al canal de cloruro que contiene el receptor GABA, y potencializan sus efectos inhibitorios, al incrementar la apertura de los canales de cloro, lo que produce una hiperpolarización de la membrana y por lo tanto una inhibición de la transmisión sináptica en diversas áreas del cerebro en las que se encuentran receptores específicos del GABA.²

Las subunidades alfa de los receptores gabaérgicos son probablemente el sitio receptor de las benzodiazepinas.

El resultado del mecanismo de acción de las BZD es la posibilidad de bloquear el impulso nervioso, dando como resultado un efecto ansiolítico que se caracteriza por la disminución en la respuesta del estímulo, reducción de la actividad y del pensamiento espontáneo. Si se incrementa la dosis, el efecto será hipnótico induciendo sueño (figura 2).^{2, 10}

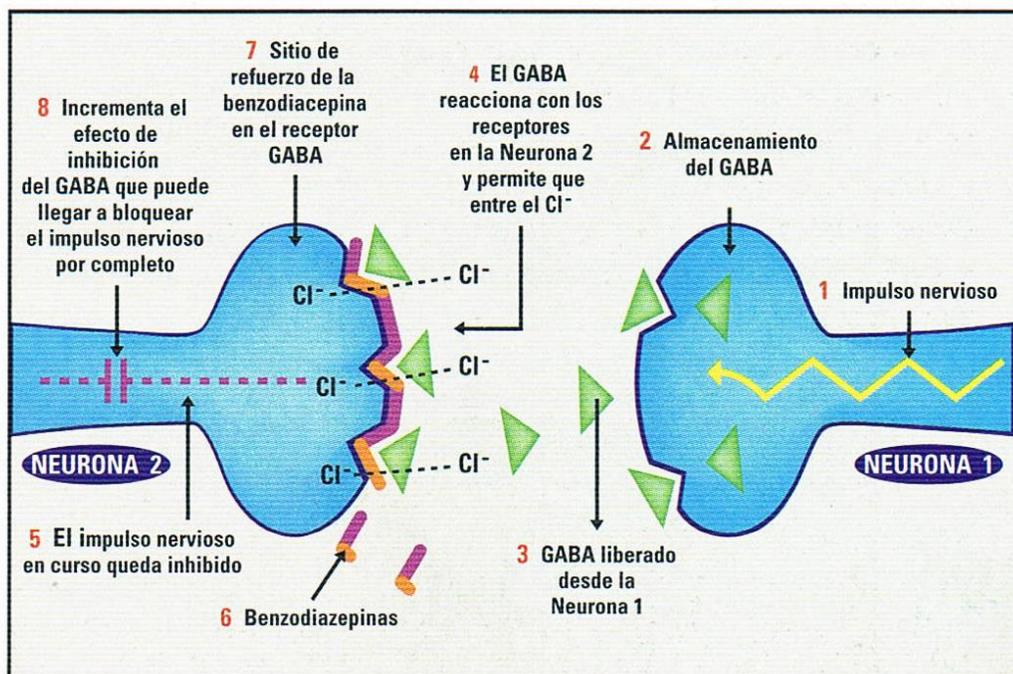


Figura 2. Mecanismo de acción del GABA y de las benzodiazepinas en las neuronas del Sistema Nervioso Central.²

2.3. Farmacocinética

2.3.1. Absorción

En general las BZD tienen una fácil absorción en las primeras porciones del aparato digestivo y alcanzan su máxima concentración plasmática al cabo de 2-4 horas.^{3, 5}

La toma de estos fármacos con el estómago vacío facilita la absorción, mientras que su administración junto con antiácidos que contengan aluminio o con fármacos que retrasen el vaciado gástrico reducirá la velocidad de absorción.^{3, 5}

Cuando se administra por vía intramuscular, la absorción es bastante errática; en caso de urgencia es preferible utilizar vía intravenosa.^{3, 5}

2.3.2. Distribución

El volumen de distribución depende sobre todo de la lipofilia de las moléculas de las BZD, ya que se establece un equilibrio dinámico en función de la afinidad por los distintos tipos de tejidos (el cerebro tiene un alto componente de lípidos), y de la velocidad de metabolismo y eliminación.

Los volúmenes de distribución son grandes, y en muchos casos se incrementa en ancianos.^{3, 5}

2.3.3. Metabolismo

Las BZD se metabolizan de manera extensa por enzimas de la familia del citocromo P450, en particular CYP3A4 y CYP2C19, algunas benzodiazepinas como el oxazepam, se conjugan de manera directa, y no son metabolizadas por éstas enzimas.³

El grado de fijación se relaciona con su solubilidad en lípidos, y varía alrededor de 70 % en el caso de alprazolam y casi 99% en el diazepam.

Se metabolizan extensamente por sistemas enzimáticos microsomales del hígado, (reacciones fase I) fundamentalmente a través de las siguientes vías:

- a) Oxidación
- b) Desmetilación o desalquilación
- c) Hidroxilación

En pacientes con alteraciones hepáticas o en los ancianos deben emplearse las benzodiazepinas de metabolización fácil, como el lorazepam o el oxazepam.^{5, 8}

2.3.4. Excreción

La mayor parte de los metabolitos de las BZD se elimina, por la orina, una escasa parte lo hace a través de la bilis y, finalmente, por las heces.

Las benzodiazepinas y sus metabolitos activos se unen a proteínas plasmáticas en un rango entre 70 y 90 % y no se han registrado ejemplos de competencia con otros medicamentos por esas proteínas.^{5, 8}

2.4. Clasificación

Pueden clasificarse según su semivida de eliminación plasmática en cuatro grupos: de acción ultracorta, corta, intermedia y prolongada (figura 3).²

BENZODIAZEPINAS	VÍA DE ADMÓN.	VIDA MEDIA (HORAS)	USOS TERAPÉUTICOS	DOSIS (MG)
ACCIÓN ULTRACORTA				
Triazolam	Oral	1.3 a 1.9	• Insomnio	0.125 a 0.25 mg
Midazolam	IM, IV	30 minutos	• Relajante muscular • Dolor miofascial agudo • Síndrome de boca dolorosa • Sedación conciente	Adultos 2.5 mg Niños 0.1 a 0.15 mg/kg, 5 ó 10 minutos antes del procedimiento
	IV		• Transoperatorio	2 a 3 mg
ACCIÓN CORTA				
Alprazolam	Oral	6 a 20	• Ansiedad • Agorafobia	0.25 a 0.50 mg 3 veces al día
Lorazepam	Oral, IM, IV	9 a 22	• Ansiedad • Relajante muscular • Dolor miofascial agudo • Síndrome de boca dolorosa • Sedación conciente • Preanestesia	2 a 4 mg
ACCIÓN INTERMEDIA				
Bromazepam	Oral	8 a 19	• Ansiedad	1.5 a 3 mg al día, máximo 9 mg al día
Flunitrazepam	Oral	15 a 30	• Insomnio • Ansiedad	0.5-1 mg al día no más de 2 semanas
	IV		• Preanestesia	1 a 2 mg en 30 a 60 seg
ACCIÓN PROLONGADA				
Diazepam	Oral, IM, IV	14 a 100	• Ansiedad • Epilepsia • Relajante muscular • Dolor miofascial agudo • Síndrome de boca dolorosa • Sedación conciente • Preanestesia	5 a 10 mg de 3 a 4 veces al día 10 mg para sedación conciente y preanestesia
Clordiazepóxido	Oral, IM, IV	5 a 30	• Preanestesia • Ansiedad • Relajante muscular • Dolor miofascial agudo • Dolor miofascial agudo • Sedación conciente • Preanestesia	5 a 10 mg al día o 4 veces al día en supresión de alcohol

Figura 3. Benzodiazepinas empleadas en odontología y otras áreas médicas.²

2.5. Aplicaciones y efectos farmacológicos

Las BZD no poseen actividad antipsicótica ni analgésica y no afectan al sistema nervioso autónomo. Todas presentan las siguientes acciones, en mayor o menor grado:

1. Reducción de la ansiedad: En personas sanas y con dosis adecuadas no alteran la realización de ejercicios físicos y mentales; en pacientes con ansiedad, alivian la tensión subjetiva y síntomas objetivos (sudor, taquicardia, síntomas digestivos).^{7, 8, 10}

2. Acción sedante e hipnótica: Todas las BZD que se utilizan para tratar la ansiedad presentan ciertas propiedades sedantes, y algunas pueden ocasionar hipnosis (sueño producido artificialmente)

Por lo general, se administran 2 horas antes de la cirugía, lo cual alivia la ansiedad y al producirse amnesia ayuda a olvidar la incomodidad previa a la operación.^{7, 8, 10}

3. Amnesia retrógrada: Las BZD impiden el recuerdo de acontecimientos vividos mientras se está bajo sus efectos, un aspecto no observado en el caso de otros depresores del SNC. Esto permite la realización de procedimientos invasivos o quirúrgicos menores, sin que tales actuaciones dejen recuerdo desagradable en la memoria.^{7, 8, 10}

4. Anticonvulsiva: Poseen acción anticonvulsivante generalizada, son útiles frente a convulsiones provocadas por agentes tóxicos, convulsiones febriles, síndrome de abstinencia al alcohol y barbitúricos. Algunas como el diazepam son eficaces en determinados tipos de epilepsia, específicamente en las crisis de ausencias y para revertir el estado epiléptico.^{7, 8, 10}

Para esta acción se requieren altas concentraciones cerebrales (diazepam muy liposoluble). Su eficacia es similar a la de los barbitúricos, pero al tener un índice terapéutico más favorable su empleo es más seguro.^{7, 8, 10}

5. Relajante muscular: Poseen propiedades relajantes sobre los músculos, por lo que son útiles en el control de espasmos musculares como en el caso del tétanos, otros trastornos espásticos, así como en la disfunción temporomandibular, debido a que provoca relajación de la musculatura esquelética.^{7, 8, 10}

2.6. Riesgos asociados al uso de benzodicepinas

Como ya fue mencionado, las BZD son medicamentos con un aceptable perfil de seguridad, sin embargo, deben conocerse sus efectos adversos, por su amplia prescripción y porque condicionan su uso en determinadas poblaciones de riesgo. El bajo riesgo de las BZD es especialmente cierto en el uso agudo, sin embargo a medida que se prolonga su uso (tratamiento a largo plazo) son cada vez más los riesgos asociados. Podríamos establecer una correlación temporal en cuanto al uso de BZD y ecuación riesgo/beneficio. A menor duración de empleo más eficaz y seguro (relación riesgo/ beneficio favorable); a mayor duración de uso menos eficaz y más riesgoso para la salud del individuo.¹¹

Los efectos adversos pueden dividirse en:

- Efectos tóxicos, resultado de una sobredosis aguda
- Efectos adversos que se producen durante el uso terapéutico normal.
- Tolerancia y dependencia.⁹

2.6.1. Intoxicación aguda

Las BZD en sobredosis aguda son considerablemente menos peligrosas que otros fármacos ansiolíticos/hipnóticos. En caso de sobredosis, las BZD provocan un sueño prolongado, sin depresión grave de las funciones respiratorias y cardiovasculares. Sin embargo, en presencia de otros depresores del SNC, especialmente el alcohol, las benzodiazepinas pueden causar una grave depresión respiratoria, llegando incluso a poner en peligro la vida del individuo.^{8, 10}

La disponibilidad de un antagonista eficaz, el flumacénilo, supone que los efectos de una sobredosis aguda puedan ser contrarrestados.

2.6.2. Efectos secundarios durante el uso terapéutico

Los principales efectos secundarios son la somnolencia, confusión, amnesia y coordinación deficiente, que afecta considerablemente a las habilidades manuales, como la conducción de vehículos.⁹

2.6.3. Tolerancia y dependencia

Las BZD pueden provocar tolerancia (es decir, a un incremento gradual de la dosis necesaria para producir el efecto requerido), y dependencia

La tolerancia suele aparecer en las primeras 2 a 4 semanas de la administración del medicamento para el efecto sedante-hipnótico.

La interrupción brusca del tratamiento con benzodiazepinas después de semanas o meses provoca un aumento de la ansiedad por un efecto rebote, (aparición de los síntomas previos al tratamiento pero con mayor intensidad), así como temblor, mareo, acúfenos, pérdida de peso y trastornos del sueño.⁹

Otra manifestación es la ansiedad interdosis que lleva a aumentar las dosis y a disminuir los intervalos interdosis lo cual también favorece la dependencia.

El síndrome de abstinencia se caracteriza por la aparición de nuevos síntomas, como sudoración, taquicardia, fatiga, náuseas, pérdida del apetito, convulsiones, ataxia y el empeoramiento de síntomas preexistentes.

Los pacientes con mayor riesgo de desarrollar abstinencia son los que presentan depresión, altos niveles de ansiedad, trastornos de la personalidad, trastornos de pánico y abuso de sustancias

Debe tenerse presente que la retirada de las BZD, luego de tratamientos prolongados, puede llevar desde 4 semanas hasta más de un año. Otra alternativa consiste en sustituir la BZD de vida media corta por una de mayor duración y menor potencia.^{9, 11}

2.7. Uso de las benzodiazepinas como ansiolítico en odontología

Durante la consulta odontológica es muy común que el paciente experimente ansiedad; ésta se va a definir como un estado emocional constituido por inquietud, preocupación, angustia, aumento del estado de vigilia, tensión e hiperactividad.¹²

Los síntomas de una persona con ansiedad son: palpitaciones, exceso de sudoración, micción frecuente, sensación de nudo en la garganta, sensación de falta de aire, negatividad, pensamientos catastróficos, sensación de fracaso, pérdida de autoconfianza, evitación de la situación que provoca la ansiedad, temblores, tics.¹³

La ansiedad dental, específicamente, consiste en una respuesta de activación del sujeto ante cualquier objeto o situación odontológica, interfiere con el tratamiento rutinario y requiere una atención especial.⁴

Cabe aclarar que la ansiedad por sí misma no se considera una enfermedad, se convierte en patológica cuando en lugar de favorecer el comportamiento, interfiere en él y puede alcanzar tal importancia que el individuo desplaza toda su atención a ella.⁴

En México existen estudios que muestran una mayor prevalencia entre los 15 y los 45 años de edad, con una proporción mayor para las mujeres que para los hombres, de 2 a 1 respectivamente.¹⁴

2.7.1. La ansiedad y su relación con el dolor

Los factores psíquicos actúan directamente sobre el umbral de la percepción dolorosa en la que, la autosugestión o aún la sugestión de terceros puede aumentar de forma significativa la reacción al dolor. En otras palabras, la ansiedad, la aprensión, el miedo a lo desconocido, la sobrecarga emocional provocada por la tensión, son factores siempre presentes en el cuadro psíquico del fenómeno doloroso.⁴

2.7.2. Consideraciones para un protocolo de sedación consciente

Situaciones en la práctica odontológica en las que el cirujano dentista debe considerar un protocolo de sedación consciente:

1. Cuando el cuadro de ansiedad aguda no es controlable por medio de métodos no farmacológicos (verbalización y otras técnicas de condicionamiento psicológico).⁴
2. Como medicación preoperatoria en las intervenciones odontológicas más invasivas, (exodoncia de retenidos, cirugías paroendodóncicas, periodontales o de colocación de implantes, etc.) aún en pacientes que aparentan estar tranquilos o que normalmente cooperan.⁴

3. En seguida de traumatismos dentales accidentales, situaciones que requieren atención urgente, generalmente ambiente ambulatorio.⁴

2.8. Benzodiacepinas empleadas en odontología

En el siguiente cuadro se muestran las dosis usuales de las benzodiacepinas más utilizadas para la sedación consciente en odontología, se hará una revisión general de éstas y posteriormente se puntualizarán las características particulares de cada una (figura 4).⁴

Nombre genérico	Dosificación en adultos	Dosificación en ancianos	Dosificación en niños
Diazepam	5 a 10 mg	5 mg	0,2 a 0,5 mg/Kg
Lorazepam	1 a 2 mg	1 mg	No se recomienda
Alprazolam	0,25 a 0,75 mg	0,25 mg	No se recomienda
Midazolam	7,5 a 15 mg	7,5 mg	0,3 a 0,5 mg/kg
Triazolam*	0,125 a 0,25 mg	0,06 a 0,125 mg	No se recomienda

Figura 4. Benzodiacepinas más comúnmente utilizados en odontología, por vía oral y la dosis utilizada en adultos, ancianos y niños.⁴

En la práctica es necesario prescribir o administrar (en el propio consultorio) una única dosis para tomar antes del inicio del procedimiento, respetando los siguientes lapsos de tiempo en función de la droga elegida:

*Lorazepam: 2 horas antes

*Diazepam o Alprazolam: 1 hora antes

*Midazolam o Triazolam 30-45 minutos antes.⁴

En pacientes extremadamente ansiosos, se puede prescribir también la misma dosis, para tomarla la noche anterior a la consulta, esto le proporciona al paciente un sueño más tranquilo.⁴

2.8.1. Diazepam

Indicaciones:

El diazepam está indicado como medicación psicótropa (ataráxico, relajante muscular, anticonvulsivo). Uso psiquiátrico y en medicina interna (neurosis, estados de ansiedad, tensión emocional, histeria, reacciones obsesivas, fobias, estados depresivos acompañados de tensión e insomnio; en los trastornos emocionales). La solución inyectable está indicada para la sedación basal antes de medidas terapéuticas o intervencionales, como: cateterismo cardíaco, endoscopia, procedimientos radiológicos, intervenciones quirúrgicas menores, reducción de dislocaciones y fracturas, biopsias.^{15, 16, 17}

Contraindicaciones:

Está contraindicado en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a las benzodiazepinas, miastenia grave, hipercapnia crónica severa, alteraciones cerebrales crónicas, insuficiencia cardíaca o respiratoria, primer trimestre de embarazo, durante la lactancia, enfermedad pulmonar obstructiva crónica o insuficiencia pulmonar.^{15, 16, 17}

Farmacodinamia:

Incrementan el efecto de la inhibición del GABA, uniéndose al canal cloruro que contiene el receptor GABA, al incrementar la apertura de los canales cloro se produce una hiperpolarización de la membrana, y por lo tanto una inhibición de la transmisión sináptica.²

Tienen un efecto como ansiolítico, relajante muscular, sedante y anticonvulsivo.¹⁵

Farmacocinética:

- Absorción: por vía oral se absorbe rápida y completamente del tracto gastrointestinal, alcanzando concentraciones plasmáticas máximas a los 30-90 minutos después de su ingestión.
- Distribución: el diazepam y sus metabolitos se unen en gran medida a las proteínas plasmáticas. Atraviesan las barreras hematoencefálica y placentaria, y se encuentran también en la leche materna. El volumen de distribución en estado estacionario es de 0.8-1.0 L/kg. La vida media de la distribución es de hasta 3 horas.
- Metabolismo: se metaboliza principalmente a metabolitos farmacológicamente activos como N-desmetil-diazepam, temazepam y oxazepam. El metabolismo oxidativo del diazepam está mediado por las isoenzimas CYP3A y CYP2C19.
- Excreción: se excreta por la orina, principalmente en forma libre o de metabolitos conjugados. La vida media de eliminación terminal del metabolito activo N-desmetil-diazepam es de cerca de 100 horas. La depuración de diazepam es de 20-30 ml/min.^{15, 16, 17}

Interacciones medicamentosas y de otro género:

Si se combina con medicamentos de acción central como: neurolépticos, tranquilizantes, antidepresivos, hipnóticos, anticonvulsivantes, analgésicos opiodes, anestésicos, antihistamínicos, barbitúricos y alcohol, deberá tenerse presente que su efecto sedante puede intensificarse por aumento de la acción depresora sobre el sistema nervioso central.^{15, 16, 17}

Es compatible con agentes hipoglucemiantes orales, anticoagulantes, ranitidina y famotidina, más no con cimetidina, ya que ésta inhibe el citocromo P-450.^{15, 16, 17}

El clordiazepóxido, alprazolam, diazepam y nitrazepam tienen un aclaramiento disminuido mientras se toma la píldora anticonceptiva.^{15, 16}

2.8.2. Lorazepam

Indicaciones:

Está indicado en el tratamiento para manifestaciones excesivas de ansiedad en pacientes que sufren neurosis de ansiedad y ansiedad a corto plazo.

En una premedicación quirúrgica, así como coadyuvante en fármacos antieméticos, usado para el tratamiento de náuseas y vómito asociado con la quimioterapia para el tratamiento del cáncer.^{15, 17}

Contraindicaciones:

El lorazepam está contraindicado en aquellos pacientes con miastenia grave o aguda, glaucoma agudo de ángulo estrecho y con hipersensibilidad a las benzodiacepinas o algún componente de la fórmula.

En el síndrome de apnea durante el sueño e insuficiencia respiratoria severa. No deberá administrarse durante el embarazo ni en la lactancia, así como en el consumo de bebidas alcohólicas durante el tratamiento debido a que causa una potenciación de los efectos.^{15, 17}

Farmacodinamia:

El lorazepam incrementa el efecto de la inhibición del GABA, uniéndose al canal cloruro que contiene el receptor GABA, al incrementar la apertura de los canales cloro se produce una hiperpolarización de la membrana, y por lo tanto una inhibición de la transmisión sináptica.²

Efectos antiansiedad, sedación, y disminución en la actividad convulsiva.¹⁵

Farmacocinética:

- Absorción: la biodisponibilidad absoluta es mayor a 90% después de la administración oral y sublingual en sujetos sanos.
La concentración plasmática máxima se alcanza en aproximadamente 2 horas después de la administración oral en sujetos sanos.
Los niveles plasmáticos son proporcionales a la dosis administrada.
- Distribución: el volumen de distribución es de aproximadamente 1.3 L/kg. Penetra fácilmente la barrera hematoencefálica por difusión pasiva. Está unido aproximadamente en 92% a las proteínas plasmáticas
- Metabolismo: es metabolizado por el hígado de forma rápida a su grupo 3-hidroxi como glucurónido de lorazepam, un metabolito inactivo.
- Excreción: Se elimina principalmente por vía renal. La vida media de eliminación del lorazepam no conjugado en el plasma es de 12-16 horas. Aproximadamente 74% del glucurónido de lorazepam se recupera en la orina.^{15, 16, 17}

Interacciones medicamentosas y de otro género:

Producen efectos aditivos depresores en el SNC cuando se coadministran con otros depresores del SNC.

El uso concomitante de clozapina y lorazepam pudiera producir marcada sedación, salivación excesiva y ataxia.^{15, 16}

La administración concurrente de lorazepam con valproato pudiera provocar un aumento en las concentraciones plasmáticas y disminución de la depuración de lorazepam. Las dosis de lorazepam deberán reducirse en aproximadamente 50% cuando se coadministre con valproato.

La administración concurrente de lorazepam con probenecid pudiera resultar en un más rápido inicio o una prolongación del efecto de lorazepam debido a un aumento en la vida media y disminución de la depuración total.

La administración de teofilina o aminofilina pudiera reducir los efectos sedantes de las benzodiazepinas, incluyendo el lorazepam.^{15, 16}

2.8.3. Alprazolam

Indicaciones:

Es útil para el tratamiento de los diferentes cuadros asociados con los síntomas de ansiedad como la neurosis de ansiedad, el trastorno de pánico.

Ansiedad asociada con depresión

Trastornos de pánico: Esto incluye los trastornos de pánico con o sin agorafobia.^{15, 16,}

Contraindicaciones:

Está contraindicado en pacientes con sensibilidad conocida a alprazolam y a las benzodiazepinas. No debe ser administrado a pacientes con glaucoma de ángulo cerrado o miastenia grave. No debe ser administrado durante el embarazo y la lactancia.^{15, 16}

Farmacodinamia:

Incrementan el efecto de la inhibición del GABA, uniéndose al canal cloruro que contiene el receptor GABA, al incrementar la apertura de los canales cloro se produce una hiperpolarización de la membrana, y por lo tanto una inhibición de la transmisión sináptica.²

Tiene efecto ansiolítico, aunque también tiene propiedades, miorrelajantes y anticonvulsivas.¹⁵

Farmacocinética

- Absorción: se absorbe bien en el tubo digestivo y las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan en 1 a 2 horas; estas concentraciones son directamente proporcionales a las dosis administradas.
- Distribución: se une en forma importante (80%) a las proteínas plasmáticas y se distribuye de manera apropiada en el organismo. Cruza la barrera hematoencefálica y la barrera placentaria.
- Metabolismo: se biotransforma en el hígado y allí se forma el alfa hidroxialprazolam (la actividad biológica es casi la mitad del fármaco original) y una benzofenona (inactivo).

- Excreción: el alprazolam y sus metabolitos se excretan en la orina y la leche materna. Su vida media es de 12 a 15 horas.^{15, 16, 17}

Interacciones medicamentosas y de otro género:

Las benzodiazepinas producen efectos depresivos del sistema nervioso central aditivos cuando se administran con alcohol o con otros medicamentos que produzcan la depresión del SNC. Los compuestos que inhiben ciertas enzimas hepáticas (particularmente del citocromo P-450 3A4) pueden aumentar la concentración de Alprazolam y enfatizar su actividad.

Se ha reportado la interacción farmacocinética de las benzodiazepinas con otros fármacos, tal es el caso de la depuración del alprazolam y otras benzodiazepinas que puede ser retardada por la coadministración de cimetidina o antibióticos macrólidos y por la utilización de anticonceptivos orales.^{15, 16, 17}

2.8.4. Midazolam

Indicaciones:

Tratamiento a corto plazo del insomnio. Está indicado cuando la enfermedad es severa, incapacitante o somete al paciente a una tensión extrema.

Sedación como premedicación antes de procedimientos quirúrgicos o diagnósticos.^{15, 17}

Contraindicaciones:

El midazolam está contraindicado en insuficiencia respiratoria, hepática grave, hipersensibilidad conocida a las benzodiazepinas o a cualquier componente del producto, miastenia grave., terapia concomitante con ketoconazol, itraconazol, voriconazol, inhibidores de proteasa, incluyendo al ritonavir (inhibidor del CYP3A).^{15, 16}

Farmacodinamia:

Incrementan el efecto de la inhibición del GABA, uniéndose al canal cloruro que contiene el receptor GABA, al incrementar la apertura de los canales cloro se produce una hiperpolarización de la membrana, y por lo tanto una inhibición de la transmisión sináptica.²

Tiene un efecto inductor del sueño y sedante muy rápidos, con intensidad pronunciada. También ejerce un efecto ansiolítico, anticonvulsivante y relajante muscular.^{15, 16}

Farmacocinética:

- Absorción: se absorbe en forma rápida y completa después de la administración oral. La biodisponibilidad absoluta es de 30 a 70%.
- Distribución: el volumen de distribución en el estado estable es de 0.7 a 1.2 L/kg. De 96 a 98% se une a las proteínas plasmáticas.
- Metabolismo: es hidroxilado por la isoenzima del citocromo P4503A4. El principal metabolito plasmático y urinario es el α -hidroximidazolam, farmacológicamente activo.

- Excreción: la vida media de eliminación es entre 1.5 y 2.5 horas. La depuración plasmática está en el rango de los 300 a 500 ml/min. Es eliminado principalmente por vía renal: 60-80% de la dosis es eliminada por la orina como a-hidroximidazolam glucuro conjugado.^{15, 16, 17}

Interacciones medicamentosas y de otro género:

Debido a que el midazolam es metabolizado exclusivamente por el citocromo P4503A (CYP3A), los moduladores de CYP3A tienen el potencial de alterar las concentraciones plasmáticas y subsecuentemente los efectos clínicos del midazolam. Cuando es coadministrado con un inhibidor de CYP3A, el efecto clínico de midazolam administrado por vía oral puede ser más potente y duradero, por lo que se requieren dosis menores.

Contrariamente, el efecto puede ser más débil y de menor duración cuando se coadministra con inductores de CYP3A, requiriéndose por lo tanto, dosis mayores.

Pueden presentarse efectos colaterales incrementados como sedación y depresión cardiorrespiratoria cuando es coadministrado con cualquier depresor que actúa centralmente incluyendo al alcohol.^{15, 16, 17}

2.8.5. Triazolam

Indicaciones:

Está indicado para el manejo de pacientes con insomnio transitorio y de corto plazo. También está indicado para el tratamiento adjunto de corto plazo en el manejo de pacientes seleccionados con insomnio de largo plazo.^{15, 17}

Contraindicaciones:

Está contraindicado en pacientes con una hipersensibilidad conocida a las benzodiazepinas o a cualquier componente de la formulación del producto.¹⁵

Farmacodinamia:

Incrementan el efecto de la inhibición del GABA, uniéndose al canal cloruro que contiene el receptor GABA, al incrementar la apertura de los canales cloro se produce una hiperpolarización de la membrana, y por lo tanto una inhibición de la transmisión sináptica.²

Disminuye significativamente la latencia del sueño, incrementa la duración de éste y disminuye el número de despertares nocturnos.¹⁵

Farmacocinética

- Absorción: se absorbe bien en el tubo digestivo y los picos de los niveles plasmáticos son alcanzados 2 horas después de la administración oral
- Distribución: se une en forma importante a las proteínas plasmáticas y se distribuye de manera apropiada en el organismo. Cruza la barrera hematoencefálica y la barrera placentaria.
- Metabolismo: se biotransforma en el hígado (citocromo P-450 3A4). El triazolam y sus metabolitos, principalmente como conjugados glucurónidos los cuales son inactivos
- Excreción: sólo pequeñas cantidades de triazolam intacto aparecen en la orina. Los dos metabolitos primarios conjugados aparecen en 79.9% de la excreción urinaria.^{15, 16, 17}

Interacciones medicamentosas y de otro género:

Las interacciones farmacocinéticas pueden ocurrir cuando el triazolam es administrado junto con fármacos que interfieren con su metabolismo.

Los compuestos que inhiben ciertas enzimas hepáticas (particularmente el citocromo P-450 3A4) pueden incrementar la concentración del triazolam y aumentar su actividad. Estudios in vitro con triazolam y estudios clínicos con fármacos metabolizados de manera similar que el triazolam, proporcionan evidencia para grados de variación de interacción y posible interacción con triazolam para un número de fármacos.

Basado en los grados de interacción y el tipo de datos disponibles, se hacen las siguientes recomendaciones:

Está contraindicada la coadministración de triazolam con ketoconazol, itraconazol y nefazodona o con otros tipos de fungicidas del tipo azol. Está recomendada la precaución y consideración de disminuir la dosis cuando es coadministrado con cimetidina o antibióticos macrólidos como la eritromicina, claritromicina.^{15, 16}

CAPÍTULO 3. FÁRMACOS DE MAYOR USO ODONTOLÓGICO

El dolor y las infecciones odontogénicas es un problema sumamente frecuente, siendo las principales causas de consulta dental.

Por lo cual en la práctica odontológica se hace necesaria la prescripción de medicamentos ya sea para aliviar el dolor (analgésicos) e infecciones (antibióticos); la utilización de anestésicos locales son imprescindibles para realizar distintos tratamientos, logrando evitar molestias al paciente.

A continuación se revisará información de los fármacos de mayor uso odontológico, se consideraran tres grupos: antibióticos, analgésicos y anestésicos locales con y sin vasoconstrictores. Fuente propia

3.1. Antibióticos

Son sustancias químicas antimicrobianas, obtenidas de microorganismos vivos (bacterias, hongos y actinomicetos) o por medio de procesos químicos. Estas sustancias inhiben el crecimiento y destruyen a los microorganismos patógenos que causan enfermedad en un sistema biológico, en este caso al ser humano.^{3, 18}

Hay diversos criterios para la clasificación de los antimicrobianos

*Según su efecto: pueden servir como bactericidas, si producen lisis de la bacteria, y bacteriostáticos si inhiben el crecimiento bacteriano.

*De acuerdo a su espectro: pueden ser de espectro amplio, medio o reducido.

*Por su estructura química: que les confieren semejanzas en sus propiedades farmacológicas. Ejemplo: betalactámicos macrólidos tetraciclinas, aminoglucósidos.^{2, 18}

*Por su mecanismo de acción: que es la que más se emplea (figura 5).²

PARED Inhibidores de la síntesis de péptidoglucano	MEMBRANA Alteran permeabilidad	CITOPLASMA Inhiben síntesis protéica	ÁCIDOS NUCLEÍCOS Inhiben síntesis de ADN	Inhiben la síntesis de ácido fólico
Penicilinas Cefalosporinas Vancomicina	Imidazoles Nistatina Polimixina B	Macrólidos Aminoglucósidos Tetraciclinas Cloranfenicol	Quinolonas Nitrofuranos Cloroquina Metronidazol	Sulfonamidas Trimetoprim

Figura 5. Sitios de acción de los antimicrobianos sobre las diferentes estructuras bacterianas.²

3.1.1. Penicilina V

Indicaciones:

Infecciones leves a moderadas provocadas por microorganismos susceptibles, especialmente infecciones por *S. pyogenes* (grupos A, B, C y G), *S. pneumoniae* y por *S. aureus* no productores de penicilinasas. Prevención de la recurrencia de la fiebre reumática. Gingivoestomatitis ulcerativa necrosante causado por *F. fusiformis*. Enfermedad de Lyme.^{15, 17}

Contraindicaciones:

En casos de hipersensibilidad a las penicilinas y cefalosporinas, en pacientes con antecedentes de reacciones alérgicas, en casos de trastornos pancreáticos, úlcera péptica, mononucleosis infecciosa. Las tetraciclinas, las eritromicinas y cloranfenicol interfieren con su efecto bactericida. Disminuye los resultados de los anticonceptivos orales. No se recomienda en el tratamiento de infecciones graves.¹⁷

Farmacodinamia:

Inhibe la síntesis de la pared bacteriana, inhibiendo la síntesis y el entrecruzamiento del peptidoglucano, que es necesario para dar rigidez a la

pared bacteriana, ocasionando así la lisis de la bacteria o la destrucción rápida de las bacterias nacientes, ²

Farmacocinética:

- Absorción: se absorbe en el tubo digestivo, si se administra con el estómago vacío sus concentraciones plasmáticas suelen ser más altas.
- Distribución: se fija aproximadamente en 80% a la albúmina sérica. Su vida media aproximada es de 30 a 69 minutos.
- Metabolismo: se metaboliza aproximadamente 55% en el hígado.
- Excreción: el 88 % se excreta por secreción tubular y el 29 a 37% puede recuperarse en orina sin modificación. ^{15, 17}

Dosis:

Adultos: vía oral. 200 000 a 800 000 UI cada 6 a 8 horas. La dosis máxima permisible es de 11 500 000 UI al día.

Niños: vía oral. Menores de 12 años, 25 000 a 50 000 UI/kg/día divididas en tomas iguales cada 6 a 8 horas. ¹⁷

3.1.2. Ampicilina

Indicaciones:

Está indicada en el tratamiento de infecciones causadas por cepas susceptibles de los siguientes microorganismos:

*Infecciones del aparato genitourinario: *E. coli*, *P. mirabilis*, enterococos, *Shigella*, *S. typhosa* y otras como *Salmonella* y *N. gonorrhoeae* no productora de penicilinas.

*Infecciones del aparato respiratorio: *H. influenzae* no productora de penicilinas y estafilococos sensible a la penicilina G, estreptococos incluyendo *S. pneumoniae* y neumococos.

*Infecciones del aparato gastrointestinal: *Shigella*, *S. typhosa* y otras salmonelas, *E. coli*, *P. mirabilis* y enterococos.

*Meningitis: *N. meningitidis*. Debido a que es efectiva contra los patógenos más comunes causantes de la meningitis, puede usarse por vía intravenosa como tratamiento inicial.^{15, 17}

Contraindicaciones:

Alérgicos a la penicilina, pacientes sensibles a las cefalosporinas por peligro de hipersensibilidad cruzada, pacientes con mononucleosis infecciosa y otras enfermedades virales, así como en leucémicos, insuficiencia renal, embarazo y lactancia.^{15, 17}

Farmacodinamia:

Inhibe la síntesis de la pared bacteriana, inhibiendo la síntesis y el entrecruzamiento del peptidoglucano, que es necesario para dar rigidez a la pared bacteriana, ocasionando así la lisis de la bacteria o la destrucción rápida de las bacterias nacientes

Penicilina de amplio espectro semisintética, particularmente eficaz contra algunos microorganismos gramnegativos, con propiedades bactericidas.^{15, 17}

Farmacocinética:

- Absorción: se absorbe bien por la mucosa gastrointestinal, aun cuando los alimentos retardan su absorción.

- Distribución: la unión a las proteínas plasmáticas alcanza valores de 30 a 60% y niveles sanguíneos máximos entre 60 a 120 minutos. La vida media plasmática es de 1 a 2 horas.
- Metabolismo: se metaboliza parcialmente en el hígado.
- Excreción: la excreción se lleva a cabo principalmente por vía renal sin modificaciones, aunque también se realiza a través de la bilis y heces.^{15, 17}

Dosis:

Adultos: vía oral. 250 a 500 mg cada 6 horas. En infecciones graves hasta 6g en 24 horas.

Niños: vía oral. Hasta 20 kg de peso corporal, 12.5 a 25 mg/kg/día cada 6 horas. En infecciones graves se aumenta hasta 200 mg/kg /día dividido en 4 dosis iguales.¹⁷

3.1.3. Amoxicilina

Indicaciones:

De elección en la otitis media aguda, sinusitis e infecciones causadas por microorganismos susceptibles en el tracto respiratorio, piel y tracto urinario. Profilaxis de endocarditis bacteriana (previa a procedimientos dentales, abdominales o ginecológicos), y en la terapia combinada para erradicar el *Helicobacter pylori*.¹⁷

Contraindicaciones:

La amoxicilina no debe utilizarse en infecciones causadas por gérmenes resistentes a la amoxicilina o por gérmenes productores de β -lactamasas, en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a las penicilinas o cefalosporinas. Los pacientes con antecedentes de reacción alérgica a las cefalosporinas pueden presentar reacción cruzada con la amoxicilina.

Se debe administrar con precaución a pacientes con antecedentes de úlcera gastroduodenal.^{15, 17}

Farmacodinamia:

Inhibe la síntesis de la pared bacteriana, inhibiendo la síntesis y el entrecruzamiento del péptidoglucano, que es necesario para dar rigidez a la pared bacteriana, ocasionando así la lisis de la bacteria o la destrucción rápida de las bacterias nacientes.²

Penicilina semisintética con propiedades bactericidas.

Farmacocinética:

- Absorción: se puede ingerir sin tomar en cuenta los alimentos, se absorbe rápidamente después de su administración oral.
- Distribución: se une en aproximadamente 20% a las proteínas, la vida media es 1 a 2 horas. Se distribuye ampliamente en el organismo y alcanza concentraciones importantes en secreciones broncopulmonares, oído medio, bilis, próstata, tejido óseo y ojo. Cruza barrera placentaria y se secreta en leche.
- Metabolismo: se biotransforma parcialmente en el hígado.
- Excreción: se da por eliminación renal aproximadamente de un 50 a 70%.

Dosis:

Adultos: vía oral, 250 a 500 mg cada 8 horas o 500 a 875 mg dos veces al día. La dosis máxima es de 2 a 3 g al día.

Niños: vía oral. La dosis promedio es de 20 a 50 mg/kg/día en dosis divididas cada 8 horas. ¹⁷

3.1.4. Amoxicilina – ácido clavulánico

Indicaciones:

Infecciones de las vías urinarias. Otitis media y sinusitis. Infecciones de las vías respiratorias superiores e inferiores. Infecciones de las vías biliares. Infecciones de la piel y tejidos blandos. En infecciones causadas por microorganismos gramnegativos susceptibles. ^{15, 17}

Contraindicaciones:

Alergia demostrada a las penicilinas o cefalosporinas debido al peligro de un choque anafiláctico, pacientes con mononucleosis infecciosa o leucemia linfática, por el riesgo de que produzca rash cutáneo, insuficiencia renal. ^{15, 17}

Farmacodinamia:

La amoxicilina inhibe la síntesis y el entrecruzamiento del péptidoglucano, que es necesario para dar rigidez a la pared bacteriana, ocasionando así la lisis de la bacteria o la destrucción rápida de las bacterias nacientes. ¹⁹

El ácido clavulánico es un inhibidor de β -lactamasas. Se usa para vencer la resistencia en bacterias que secretan β -lactamasa, como varias cepas de *Staphylococcus aureus* y algunas bacterias gramnegativas, que de otra forma inactivaría la mayoría de las penicilinas. ¹⁹

La producción de betalactamasas constituye uno de los principales mecanismos de resistencia bacteriana a los antibióticos betalactámicos.

La actividad enzimática de las betalactamasas está dirigida específicamente a la hidrólisis del anillo betalactámico. ¹⁹

La utilización de inhibidores de betalactamasas en combinación con antibióticos betalactámicos permite la inactivación de determinadas betalactamasas producidas por gérmenes grampositivos, gramnegativos, anaerobios, y aún por micobacterias. Los inhibidores de betalactamasas representan una alternativa terapéutica mejorada respecto del resto de los betalactámicos al asegurar, en la mayoría de los casos, un mayor espectro antimicrobiano comparado con el de sus análogos. ¹⁹

Farmacocinética:

- Absorción: tanto la amoxicilina como el clavulanato se absorben adecuadamente después de su administración oral y son estables ante la presencia de ácido gástrico, la presencia de alimentos no afecta su absorción. La biodisponibilidad oral de la amoxicilina/clavulanato es aproximadamente de 90% y 75%, respectivamente.
- Distribución: la unión a proteínas plasmáticas de la amoxicilina/clavulanato es baja, de 17 a 20% y de 22 a 30%, respectivamente, cruza barrera la placentaria y se secreta en leche.

La vida media de la amoxicilina es de 1.3 horas y la del clavulanato de 1 hora aproximadamente, extendiéndose hasta en 12 horas y 3 horas,

- Metabolismo: es metabolizado principalmente en el hígado.
- Excreción: la eliminación es principalmente por vía renal. ^{15,16, 17}

Dosis:

Adultos: vía oral, amoxicilina 875 mg y ácido clavulánico 125 mg cada 12 horas. ¹⁷

3.1.5. Metronidazol

Indicaciones:

Está indicado en el tratamiento de infecciones causadas por microorganismos identificados como sensibles: amebiasis, tricomoniasis urogenital, vaginitis no específica y giardiasis.

Tratamiento curativo de infecciones médico quirúrgicas causadas por bacterias anaerobias sensibles.

Tratamiento preventivo de infecciones causadas por bacterias anaerobias sensibles en pacientes quirúrgicos de alto riesgo para este tipo de infecciones. ^{15,16}

Contraindicaciones:

Pacientes con antecedentes de discrasias sanguíneas o con padecimiento activo del sistema nervioso central. Primer trimestre del embarazo.

Hipersensibilidad a los imidazoles. El uso concomitante con alcohol produce efecto antabuse. ^{15,16}

Farmacodinamia:

Inhibe la síntesis del ADN bacteriano.

Es un fármaco antiprotozoario del grupo de los nitroimidazoles, es activo frente a la mayoría de las bacterias anaerobias estrictas. Activo frente a protozoos, como *Trichomonas* y *Entamoeba*.^{15, 17}

Farmacocinética:

- Absorción: después de la administración oral, el metronidazol es rápidamente absorbido; en la primera hora se absorbe como mínimo el 80%. La administración con alimentos no afecta significativamente la absorción del metronidazol.
- Distribución: menos del 20% del metronidazol circulante se une a proteínas plasmáticas. La vida media plasmática es de 8 a 10 horas. el volumen aparente de distribución es alto: alrededor de 40 L.
- Metabolismo: es metabolizado principalmente en el hígado.
- Excreción: la principal ruta de eliminación del metronidazol y sus metabolitos es la vía urinaria (alrededor de 35 y 65% de la dosis para metronidazol y los metabolitos oxidativos, respectivamente) y en menor grado en heces.^{15,16, 17}

Dosis:

Adultos: vía oral. Infecciones anaerobias 400mg tres veces al día durante 7 días.

Niños: vía oral. 5 mg/kg de peso al día tres veces al día durante 5 a 7 días.¹⁷

3.1.6. Cefalexina

Indicaciones:

Medicamento alternativo en el tratamiento de infecciones producidas por *S. aureus*, incluidas las cepas productoras de penicilinasas, *S. pyogenes*, *S. viridans*, *S. bovis*, *S. pneumoniae*.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a las cefalosporinas y/o a los ingredientes de la fórmula, reacción alérgica cruzada entre cefalosporinas y las penicilinas, por lo que se debe tener precaución en pacientes con antecedentes de alergia a la penicilina.^{15, 17}

Farmacodinamia:

Inhiben la síntesis de la pared bacteriana, inhibiendo la síntesis y el entrecruzamiento del peptidoglucano, que es necesario para dar rigidez a la pared bacteriana, ocasionando así la lisis de la bacteria o la destrucción rápida de las bacterias nacientes.²

Cefalosporina semisintética de primera generación, activa por vía oral y con acción bactericida.¹⁷

Farmacocinética:

- Absorción: se absorbe rápidamente por vía oral y alcanza su concentración plasmática máxima en 1 hora.
- Distribución: cruza fácilmente barrera placentaria. Su fijación a proteínas de plasma es baja aproximadamente 12%.

- Metabolismo: la cefalexina no es metabolizada en el cuerpo y es excretada sin cambios en la orina. En individuos con función renal normal, la vida media es de 1 hora, pero es mayor en el recién nacido.
- Excreción: se excreta entre el 80 y 90% sin alteración metabólica en lapso de 6 a 8 horas, también se excreta en leche materna en concentraciones bajas.^{15,16, 17}

Dosis:

Adultos: vía oral. 250 a 500 mg cada 6 horas. La dosis máxima no debe ser mayor a 4 g al día.

Niños: vía oral. La dosis promedio es 6.25 a 25 mg/kg/día cada 6 horas.¹⁷

3.1.7. Eritromicina

Indicaciones:

Se usa como alternativa en los pacientes alérgicos a penicilina.

Infecciones leves a moderadas de las vías respiratorias superiores e inferiores, la piel y el tejido subcutáneo, medicamento alternativo que se puede emplear para el tratamiento de la sífilis primaria en los pacientes alérgicos a la penicilina, gonorrea, infecciones de la cavidad bucal, senos paranasales y otitis.^{15, 17}

Contraindicaciones:

Está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad alérgica a la eritromicina, pacientes en enfermedad hepática preexistente.

Farmacodinamia:

Inhibe la síntesis de proteínas, uniéndose a la subunidad 50S del ribosoma bacteriano.¹⁵

Antibiótico tipo macrólido con propiedades bacteriostáticas sobre numerosos microorganismos. También puede ser bactericida en altas concentraciones o en casos de microorganismos altamente susceptibles.^{15, 17}

Farmacocinética:

- Absorción: se absorbe bien en el tubo digestivo gracias a sales y ésteres estables (estereato, estolato, etilsuccinato) por lo cual su absorción no es afectada por los alimentos.
- Distribución: se une a proteínas aproximadamente un 70%, su vida media varia de 1 a más de 3 horas, se distribuye ampliamente en el organismo y alcanza concentraciones terapéuticas en la mayor parte de los tejidos y líquidos.
- Metabolismo: se concentra en el hígado donde lleva a cabo su desmetilación.
- Excreción: la mayor parte se elimina en heces.^{15,16, 17}

Dosis:

Adultos: vía oral, 250 mg cada 6 horas o 500mg cada 12. La dosis máxima no debe ser mayor de 4 g en 24 horas.

Niños: vía oral, 7.5 a 12.5 mg/kg cada 6 horas o 15 a 25 mg/kg cada 12 horas. En casos de infecciones graves se administra cada 6 horas.¹⁷

3.1.8. Clindamicina

Indicaciones:

De primera elección en el tratamiento de infecciones por anaerobios. De uso alternativo en infecciones graves producidas por cepas susceptibles de estreptococos, neumococos o estafilococos.

Infecciones dentales tales como absceso periodontal y periodontitis profilaxis para intervenciones dentales y periodontitis, profilaxis de endocarditis bacteriana en pacientes alérgicos a la penicilina. ^{15,17}

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la clindamicina, a la lincomicina o a los componentes de la formulación, con antecedentes de colitis pseudomembranosa, daño renal o hepático severo o desórdenes gastrointestinales. ^{15, 17}

Farmacodinamia:

Inhibe la síntesis proteínica en las bacterias susceptibles por fijación a las subunidades 50S de los ribosomas bacterianos.

Antibiótico semisintético del grupo de lincosamidas que tiene acción bacteriostática, pero puede ser bactericida cuando logra altas concentraciones o cuando los microorganismos son muy susceptibles. ^{15, 17}

Farmacocinética:

- Absorción: no se afecta por alimentos o jugo gástricos. Se absorbe bien en el tubo digestivo y alcanza su máxima concentración sanguínea de 45 a 60 minutos.

- Distribución: se distribuye fácilmente en todos los tejidos y líquidos del organismo, con excepción del cefalorraquídeo, cruza barrera placentaria, Aproximadamente 90% se fija a proteínas plasmáticas.
- Metabolismo: se metabolizan a nivel hepático por hidrólisis y se convierten en clindamicina bioactiva.
- Excreción: el 10% se excreta por orina sin alteración metabólica. También se elimina por bilis y leche materna. Su vida media es de 2 a 2.5 horas. ^{15,16, 17}

Dosis:

Adultos: Oral. 150 a 450 mg cada 6 horas. La dosis máxima es de 2.7g al día.

Niños: Oral. 2 a 6.3 mg /kg de peso corporal cada 8 horas. ¹⁷

3.1.9. Azitromicina

Indicaciones:

Infecciones causadas por microorganismos susceptibles, incluidas a las respiratorias (bronquitis, neumonía leve a moderada, sinusitis, faringoamigdalitis, otitis media) e infecciones de transmisión sexual como gonorrea, uretritis y cervicitis. ^{15,17}

Contraindicaciones:

Pacientes con antecedentes de reacciones alérgicas a la azitromicina o a cualquiera de los antibióticos macrólidos, evitar su uso durante el embarazo y lactancia. ^{15,17}

Farmacodinamia:

Inhibe la síntesis proteínica en las bacterias susceptibles por fijación a las subunidades 50S de los ribosomas bacterianos

Es bacteriostática y puede ser bactericida en concentraciones altas o en microorganismos altamente susceptibles. ^{15, 17}

Farmacocinética:

- Absorción: tras la administración oral es ampliamente distribuida en el organismo; su biodisponibilidad es de aproximadamente 37%. La administración de la azitromicina después de una comida completa, reduce la biodisponibilidad por lo menos a 50%. El tiempo para alcanzar la concentración máxima en el plasma es de 2 a 3 horas.
- Distribución: se distribuye ampliamente en el organismo y alcanza concentraciones útiles en diversos tejidos y líquidos. Se une moderadamente a proteínas plasmáticas.
- Metabolismo: se metaboliza en el hígado.
- Excreción: se elimina en orina y bilis. Su vida media de eliminación es de aproximadamente 68 horas. ^{15,16, 17}

Dosis:

Adultos: vía oral, 500 mg al día por 3 días, o 500 mg al día uno, seguido por 250 mg al día hasta completar 5 días. No exceder 500mg al día.

Niños: vía oral, 10 mg/kg una vez al día por 3 días, o 10 mg/kg en el día uno, seguida de 5 mg/kg una vez al día hasta completar 5 días. ¹⁷

3.1.10. Claritromicina

Indicaciones:

Tratamiento de infecciones de vías respiratorias altas (por ejemplo: faringitis, sinusitis), infecciones de vías respiratorias bajas (por ejemplo: bronquitis, neumonía), infecciones de piel y tejidos blandos (por ejemplo: foliculitis, celulitis), infecciones diseminadas o localizadas por el complejo *Mycobacterium* y en infecciones odontogénicas. ^{15,16, 17}

Contraindicaciones:

En casos de hipersensibilidad a la claritromicina o a los antibióticos macrólidos, insuficiencia grave renal o hepática. ¹⁵

Farmacodinamia:

Inhíbe la síntesis de proteínas, uniéndose a la subunidad 50S del ribosoma bacteriano.

Antibiótico macrólido derivado de la eritromicina. Al igual que esta su acción puede ser bacteriostática o bactericida, según el microorganismo y concentración del fármaco. ^{15,17}

Farmacocinética:

- Absorción: se absorbe rápidamente en el tracto gastrointestinal. Los alimentos retrasan ligeramente tanto el inicio como la formación del metabolito activo antibacteriano, 14-OH-claritromicina (2 veces más activo que el compuesto original), pero no afectan la magnitud de la

biodisponibilidad; por lo tanto puede administrarse indistintamente con los alimentos.

- Distribución: La unión a las proteínas plasmáticas es de 70%, su vida media de eliminación es de 5 a 6 horas.
- Metabolismo: Es posible que se metabolice en el hígado.
- Excreción: se elimina principalmente por hígado y riñón. Su metabolito activo y la claritromicina se eliminan en orina y bilis. ^{15,16, 17}

Dosis:

Adultos: vía oral, 250 a 500 mg cada 12 horas durante 10 días.

Niños: vía oral. La dosis promedio es de 7.5 a 14mg/kg de peso por día en 2 tomas durante 10 días. ^{15, 17}

3.2. Antiinflamatorios no esteroideos (AINE)

Los analgésicos son fármacos que calman el dolor actuando sobre el sistema nervioso central o sobre mecanismo periféricos sin producir una alteración significativa de la conciencia; alivian el síntoma de dolor, sin afectar la causa del mismo. ¹⁸

Los analgésicos se dividen en dos grupos:

- a) Analgésicos opiáceos similares a la morfina.
- b) Analgésicos no opiáceos, antipiréticos o antiinflamatorios no esteroideos.

Los AINE son los que se emplean con mayor frecuencia contra el dolor dental porque el daño tisular causado por abscesos dentarios, caries, extracciones dentales y otros trastornos odontológicos es la causa primaria de este tipo de dolor.

Los AINE son una clase de fármacos con actividad analgésica, antipirética y antiinflamatoria en diferentes medidas. A diferencia de la morfina, no producen dependencia física, no presentan riesgo de abuso y son particularmente efectivos en el dolor de causa inflamatoria.²⁰

El principal mecanismo de acción de los AINE es bloquear la generación de prostaglandinas que se producen a través del ácido araquidónico gracias a la acción de las enzimas ciclooxigenasas (COX).²⁰

Clasificación:

- a) Inhibidores no selectivos de la COX-1 (AINE convencionales). Ejemplos: ácido acetilsalicílico (AAS), ibuprofeno, naproxeno, ketorolaco, diclofenaco.
- b) Inhibidores preferenciales de la COX-2. Ejemplos: nimesulida, meloxicam.
- c) Inhibidores selectivos de la COX-2. Ejemplos: celecoxib, valdecoxib.
- d) Analgésicos- antipiréticos con escasa acción antiinflamatoria. Ejemplos: acetaminofén, metamizol.²⁰

3.2.1. Diclofenaco

Indicaciones terapéuticas:

Antiinflamatorio y antirreumático con acción analgésica. Indicado en el tratamiento de las condiciones inflamatorias y dolorosas postraumáticas, artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, artrosis, lumbalgia en el control del dolor e inflamación de cirugías dentales y ortopédicas, cólico renal y biliar, migraña aguda, y como profilaxis para dolor postoperatorio, en el control de los episodios de gota aguda, dismenorrea primaria y reumatismo osteoarticular.^{15, 17}

Contraindicaciones:

En casos de hipersensibilidad al diclofenaco, en pacientes hipersensibles a otros antiinflamatorios no esteroideos, trastornos de la coagulación, enfermedad cardiovascular, antecedentes de hemorragia gastrointestinal, úlcera péptica, durante la administración de anticoagulantes.

La vía intramuscular solo deberá utilizarse para el tratamiento del dolor agudo. ^{15, 17}

Farmacodinamia:

Inhibe la actividad de las ciclooxigenasas (sintetasa de prostaglandina) y, en consecuencia impide la formación de prostaglandinas y tromboxanos a partir de ácido araquidónico.

Antiinflamatorio no esteroideo. ^{15, 17}

Farmacocinética:

- Absorción: se absorbe en duodeno, la cantidad absorbida es directamente proporcional al volumen de la dosis.
- Distribución: el 99.7% del fármaco que es absorbido se fija a las proteínas plasmáticas. Se acumula en el líquido sinovial.
- Metabolismo: se metaboliza básicamente en hígado por el CYP2C del citocromo P450.
- Excreción: aproximadamente 65% de la dosis suministrada se excreta en orina y el 35% en bilis. ^{3, 15, 17}

Dosis:

Adultos: vía oral, 100mg al día en una dosis o fraccionado en dos tomas de 50 mg. ¹⁷

3.2.2. Ketorolaco

Indicaciones:

Tratamiento de corta duración del dolor moderado a grave.

Contraindicaciones:

Historia de úlcera péptica o úlcera activa, perforación o sangrado gastrointestinal. No debe usarse en pacientes que hayan exhibido cualquier manifestación de alergia al ketorolaco, al ácido acetilsalicílico o bien a otros AINE incluyendo reacciones de hipersensibilidad y el síndrome de pólipos nasales angioedema y asma.^{15, 17}

Farmacodinamia:

Inhibe la actividad de las ciclooxigenasas (sintetasa de prostaglandina) y, en consecuencia impide la formación de prostaglandinas y tromboxanos a partir de ácido araquidónico.

Antiinflamatorio no esteroideo.^{15, 17}

Farmacocinética:

- Absorción: la absorción es rápida, con concentraciones plasmáticas máximas que se alcanzan tan rápido como 30 a 40 minutos después de una dosis oral. La biodisponibilidad después de ser ingerido es de 80%.
- Distribución: se ha reportado valores mayores de 99% a unión a proteínas plasmáticas.
- Metabolismo: sólo 40% de la dosis es metabolizada en el hígado dando lugar a metabolitos prácticamente inactivos.

- Excreción: el 92% es excretado en la orina y aproximadamente 6% de la dosis es excretada en las heces. ^{3, 15, 17}

Dosis:

Adultos: vía oral. La dosis inicial es de 20 mg, seguida de 10 mg cada 6 horas sin exceder la dosis de 40 mg por día.

Niños: No se ha establecido su eficacia y seguridad. ^{15, 17}

3.2.3. Ibuprofeno

Indicaciones terapéuticas:

Está indicado en el tratamiento del dolor de diversa etiología: artritis reumatoide leve y alteraciones músculo esqueléticos (osteoartritis, lumbago, bursitis, tendinitis, hombro doloroso, esguinces, torceduras, etc.). Se emplea en el tratamiento del dolor moderado, dolor dental, dolor de cabeza, resfriado común o influenza para el alivio de la fiebre. ^{15, 17}

Contraindicaciones:

Contraindicado en casos de hipersensibilidad al ibuprofeno o al ácido acetilsalicílico, en pacientes con hemorragia gastrointestinal, úlcera péptica, insuficiencia hepática o renal, durante el embarazo y lactancia. ^{15, 16}

Farmacodinamia:

Inhibe la actividad de las ciclooxigenasas (sintetasa de prostaglandina) y, en consecuencia impide la formación de prostaglandinas y tromboxanos a partir de ácido araquidónico.

Es un fármaco sintético con propiedades analgésicas, antiinflamatorias y antipiréticas.^{15, 17}

Farmacocinética:

- Absorción: se absorbe rápidamente después de su administración oral y las concentraciones plasmáticas máximas se observan después de 1 o 2 horas.
- Distribución: alrededor del 99% se une a proteínas plasmáticas y se distribuye de manera amplia en el organismo, atraviesa la barrera placentaria.
- Metabolismo: se metaboliza a nivel hepático a derivados hidroxilados y carboxilados.
- Excreción: más del 90% de la dosis ingerida se excreta por orina en forma de metabolitos y sus conjugados.^{3, 15, 17}

Dosis:

Adultos: vía oral, 400 a 600mg tres a cuatro veces al día.

Niños: no se ha establecido la seguridad y la eficacia en los niños.¹⁷

3.2.4. Nimesulida

Indicaciones:

Indicado como antiinflamatorio del tejido blando, como adyuvante del tratamiento de padecimientos que cursen con inflamación, dolor y fiebre producidos por infecciones agudas de las vías respiratorias superiores, bursitis, tendinitis, luxaciones y esguinces, en heridas y estados posquirúrgicos, cirugía dental, dismenorrea primaria y faringitis.^{15, 16}

Contraindicaciones:

Está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al principio activo, al ácido acetilsalicílico o a otros fármacos antiinflamatorios no esteroideos. No se debe administrar a sujetos que presenten hemorragia gastrointestinal activa o úlcera gastroduodenal o a pacientes con insuficiencia cardíaca, renal, hepática, citopenias e hipertensión arterial severa.^{15, 16}

Farmacodinamia:

Inhibe la actividad de las ciclooxigenasas (sintetasa de prostaglandina) y, en consecuencia impide la formación de prostaglandinas y tromboxanos a partir de ácido araquidónico.

Es un antiinflamatorio no esteroideo con propiedades analgésicas y antipiréticas.^{15, 16}

Farmacocinética:

- Absorción: Se absorbe bien por vía oral sin ser afectada por la presencia de alimentos. La concentración máxima en el plasma se alcanza en 2 horas.
- Distribución: se une a proteínas plasmáticas en 90%.
- Metabolismo: es metabolizado en el hígado, convertida en metabolitos inactivos principalmente.
- Excreción: Aproximadamente 79% se excreta en la orina en varios metabolitos y en heces aproximadamente 20%. El 10 a 20% del fármaco se excreta sin alteración.^{3,15, 17}

Dosis

Adultos: vía oral 100mg cada 12 horas que puede ser aumentada a 200mg cada 12 horas, dependiendo de la sintomatología de la enfermedad y la respuesta del paciente. ^{15, 16}

3.2.5. Meloxicam

Indicaciones:

Está indicado en el tratamiento de artritis reumatoide, osteoartritis (enfermedad articular degenerativa), periartritis de hombro y de cadera, distensiones musculares y ataques de gota, inflamación y dolor secundario a traumatismos, así como de los procesos inflamatorios de tejidos blandos, vías aéreas, padecimientos ginecológicos y dismenorrea primaria. ^{15, 17}

Contraindicaciones:

Pacientes que hayan demostrado hipersensibilidad al principio activo o a cualquier otro antiinflamatorio no esteroideo; no se recomienda su uso durante el embarazo ni en la lactancia, así como en pacientes con úlcera péptica activa o con insuficiencia renal o hepática severas. ^{15, 17}

Farmacodinamia:

Inhibe la síntesis de prostaglandinas, mediante la inhibición selectiva de las COX-2 en relación con la COX-1.

Es un antiinflamatorio no esteroideo, con acciones antiinflamatorias, analgésicas y antipiréticas. ^{15, 17}

Farmacocinética:

- Absorción: su absorción es del 89% y no se modificará por la ingesta simultánea de alimentos.
- Distribución: Más de un 99% del fármaco se une a las proteínas plasmáticas..
- Metabolismo: se metaboliza principalmente en el hígado por oxidación del grupo metilo de la molécula tiazolil.
- Excreción: Cerca de la mitad de la dosis se elimina por la orina, el resto a través de las heces. ^{15, 16, 17}

Dosis:

Adultos: vía oral. Dependiendo de la afección se recomienda la administración de 7.5 mg a 15 mg en una sola toma al día. La dosis máxima recomendada es de 15 mg al día. ¹⁷

3.2.6. Celecoxib

Indicaciones:

Dolor agudo de baja a moderada intensidad, dismenorrea, osteoartritis, artritis reumatoide. ¹⁷

Contraindicaciones:

Pacientes con antecedentes de hipersensibilidad al celecoxib o a cualquiera de los componentes de la fórmula, hipersensibilidad a las sulfonamidas, asma, urticaria o reacciones de tipo alérgico después de tomar ácido acetilsalicílico o AINE, incluyendo a otros inhibidores específicos de la ciclooxigenasa 2 (COX-2), no utilizar en pacientes con riesgo cardiovascular demostrado. ^{15, 16}

Farmacodinamia:

Inhibe la síntesis de prostaglandinas principalmente por la inhibición de la COX-2. Tiene propiedades analgésicas y antiinflamatorias, ^{15, 16}

Farmacocinética:

- Absorción: es moderada, los niveles máximos en plasma se alcanzan después de 2 a 4 horas.
- Distribución: se une a proteínas plasmáticas un 90%.
- Metabolismo: es metabolizada extensamente en el hígado por el citocromo P450 (CYP2C9).
- Excreción: se elimina en la orina 27% y heces 57%. ^{3, 15, 17}

Dosis:

Adultos: Oral. 100 a 200mg al día.

Niños: Oral. No se ha establecido su eficacia y seguridad en menores de 18 años. ¹⁷

3.2.7. Acetaminofén

Indicaciones:

Alivio del dolor de baja a moderada intensidad, como cefalea, dismenorrea, neuralgia y mialgia. Disminución de la fiebre de etiología diversa. ¹⁷

Contraindicaciones:

En casos de hipersensibilidad al acetaminofén, enfermedad hepática, hepatitis viral o insuficiencia renal grave. El riesgo de hepatotoxicidad al acetaminofén aumenta en pacientes alcohólicos y en quienes ingieren inductores enzimáticos como barbitúricos o anticonvulsivos. ^{15, 17}

Farmacodinamia:

Inhibe la actividad de las ciclooxigenasas (sintetasa de prostaglandina) y, en consecuencia impide la formación de prostaglandinas y tromboxanos a partir de ácido araquidónico.

Tiene propiedades analgésicas y antipiréticas principalmente. ^{15, 17}

Farmacocinética:

- Absorción: Se absorbe rápidamente desde el tubo digestivo, alcanzando concentraciones plasmáticas máximas al cabo de 40 a 60 minutos.
- Distribución: Se une en 30% a proteínas plasmáticas.
- Metabolismo: Se metaboliza en el hígado, en particular por conjugación. Aproximadamente, 25% del medicamento es sujeto de metabolismo de primer paso en el hígado.
- Excreción: se excreta por vía renal 90 % y en pequeñas cantidades se elimina por leche materna. ^{3, 15, 17}

Dosis

Adultos: vía oral, 300 a 600mg cada 4 a 6 horas.

Niños: (figura 6).

Edad	Dosis	Intervalo de administración
0-3 meses	40 mg	4-6 horas
4-11 meses	80 mg	4-6 horas
1-2 años	120 mg	4-6 horas
2-3 años	160 mg	4-6 horas
4-5 años	240 mg	4-6 horas
6-8 años	320 mg	4-6 horas
9-10 años	400 mg	4-6 horas
11-12 años	480 mg	4-6 horas

Figura 6. Dosis empleadas de acetaminofén en niños conforme a la edad.¹⁶

3.3. Anestésicos locales

Introducción

El término de anestesia proviene del griego “an” y “aisthesis”, cuyo significado es “sin sentir”

Los principales usos de los anestésicos locales son

*Control del dolor durante el tratamiento odontológico.

*Disminución del sangrado, dado por la presencia del vasoconstrictor,

*Para fines diagnósticos de dolor facial.²¹

Farmacodinamia:

Los anestésicos locales bloquean la conducción al disminuir o prevenir el incremento transitorio en la permeabilidad de las membranas excitables al sodio (Na⁺), actuando en cualquier parte del sistema nervioso sin alterar el

estado de conciencia. Al concluir el efecto del anestésico la conducción nerviosa se reestablece completamente.^{3, 21}

Los anestésicos locales interfieren con la función de todos los órganos en los que ocurre conducción o transmisión del sistema nervioso central (SNC).³

El peligro de estas reacciones adversas, es proporcional a la concentración del anestésico local que se alcanza en circulación.³

Farmacocinética:

- Absorción: va a depender de diversos factores; si el sitio donde se aplica tiene alto grado de vascularización, si existe mayor o menor cantidad de tejido adiposo; y si contiene o no vasoconstrictor, Las dosis que se administran también influyen en los valores; a mayor dosis, mayor absorción, por lo tanto, mayores posibilidades de fenómenos tóxicos.
- Distribución depende de numerosos factores, como las características del contenido de la inyección, volumen, concentración, presión y velocidad de la inyección, sitio donde se coloca, pH y de los vasoconstrictores. Se fijan de un 55 a 95% a proteínas plasmáticas.
- Metabolismo: va a ser diferente dependiendo el tipo de familia del anestésico local. Los anestésicos locales del tipo éster son metabolizados por las pseudocolinesterasas plasmáticas. En los anestésicos locales tipo amida su metabolismo es a nivel microsomal hepático, a través de vías oxidativas que involucran al citocromo P450.
- Excreción: la excreción de los anestésicos locales puede ser por vía hepática, pulmonar pero la más frecuente es por orina.^{21, 22.}

3.3.1 Lidocaína

Es un anestésico local tipo amida, el más utilizado en la práctica odontológica, de acción intermedia; investigado y comparado con otros agentes de acción similar. Posee propiedades de baja toxicidad y las reacciones alérgicas son muy poco frecuentes en la dosis y concentraciones adecuadas. Si se administra localmente tiende a producir vasodilatación lo que se contrarresta con la adición de adrenalina. ^{21, 22}

- Lidocaína al 2% sin vasoconstrictor
Dosis máxima en adultos: 300mg.
Dosis por cartucho: 36mg.
Dosis ponderal mg/kg: 3mg/kg.
- Lidocaína al 2% con epinefrina al 1:100 000
Dosis máxima en adultos: 400mg.
Dosis por cartucho: 36mg.
Dosis ponderal mg/kg: 4.4mg/kg. ²¹

3.3.2. Mepivacaína

Es un anestésico local tipo amida, con propiedades similares a la lidocaína, la ventaja es que provoca una suave y benigna vasoconstricción que permite reducir los valores del anestésico o eliminar vasoconstrictores. Es un anestésico de acción intermedia con propiedades farmacológicas similares a la lidocaína. ^{21, 22}

- Mepivacaína al 3% sin vasoconstrictor
Dosis máxima en adultos: 300mg.
Dosis por cartucho: 54mg.
Dosis ponderal mg/kg: 4mg/kg.
- Mepivacaína al 2% con adrenalina al 1: 100 000
Dosis máxima en adultos: 500mg.
Dosis por cartucho: 36mg.
Dosis ponderal mg/kg: 5mg/kg.²¹

3.3.3. Prilocaína

Es un anestésico local del grupo amida, de acción intermedia, menos potente y menos tóxica que la lidocaína, con efecto vasodilatador menor que la lidocaína. No debe utilizarse en mujeres embarazadas, pero es uno de los anestésicos ideales para pacientes cardíacos.

La administración junto con betabloqueadores disminuye la depuración de prilocaína y junto con benzodiazepinas y barbitúricos aumenta la depresión del sistema nervioso central.^{21, 22}

- Prilocaína al 3% con felipresina 1:100 000
Dosis máxima en adultos: 500mg.
Dosis por cartucho: 54mg.
Dosis ponderal mg/kg: 4mg/kg.²¹

3.3.4. Articaína

Es un anestésico local de acción corta perteneciente al grupo de las amidas; posee un grupo éster por lo que exhibe una menor toxicidad que otros fármacos de la misma familia. No es recomendable su uso en niños menores a 4 años.

En pacientes con asma suelen ser más susceptibles a la hipersensibilidad al fármaco, los pacientes con enfermedad hepática requieren ajuste de la dosis, debido a la susceptibilidad a la toxicidad.^{21, 22}

- Articaína al 4% con epinefrina al 1:100 000

Dosis máxima en adultos: 300mg.

Dosis por cartucho: 72mg.

Dosis ponderal mg/kg: 7mg/kg.²¹

3.3.5. Bupivacaína

Es una amina con largo tiempo de acción, químicamente similar a la mepivacaína. Su toxicidad es alta, con arritmias cardiacas referidas por su uso. En muchos países no está disponible en cartuchos para tratamiento dental. Es cuatro veces más potente que la lidocaína.

La dosis máxima debe ser de 125mg en adulto sano, y la dosis ponderal sin epinefrina es de 2mg/kg; y con epinefrina 2 a 3 mg/kg.

La bupivacaína se presenta para uso odontológico en concentraciones al 0.25% y al 0.5% con 1:200 000 de epinefrina; también al 0.75% sin epinefrina.^{21, 22}

3.4. Vasoconstrictores

La adición de un vasoconstrictor a un anestésico local aumenta y prolonga su duración en la zona infiltrada; además dan mayor seguridad ya que al necesitarse dosis menores del anestésico local, se disminuye la toxicidad, porque el anestésico se absorbe de forma lenta y gradual.

Al generar vasoconstricción disminuye el sangrado en el área de intervención quirúrgica, al disminuir el flujo sanguíneo.^{21, 23.}

Farmacodinamia:

Los vasoconstrictores actúan sobre dos tipos de receptores, los receptores alfa (α) y beta (β) de las paredes de los vasos sanguíneos.

Los receptores α son los que ocasionan la contracción del músculo liso de los vasos sanguíneos.

Los receptores β son los que ocasionan la relajación del músculo liso, estimulación cardíaca, vasodilatación y vasoconstricción de los vasos sanguíneos e incremento de la fuerza de las contracciones cardíacas.^{21, 23.}

El efecto más importante se lleva sobre los receptores α que predominan a nivel del periodonto, mucosa y submucosa bucal, produciendo la constricción de las arteriolas y vénulas de la microcirculación local.^{21, 23}

Se utilizan dos tipos de vasoconstrictores en odontología: los simpaticomiméticos y los derivados de la vasopresina.^{21, 23}

3.4.1. Simpaticomiméticos

Los simpaticomiméticos actúan activando los receptores alfa (α) y beta (β) de los receptores adrenérgicos de las paredes de los vasos sanguíneos.^{21, 22}

3.4.1.1. Adrenalina o epinefrina

Su acción selectiva por los receptores adrenérgicos es de: 50% α y 50% β .

- **Metabolismo:** Aumenta el consumo de oxígeno en todos los tejidos. A través de su efecto sobre los receptores β estimula la glucogenólisis en el hígado y el músculo esquelético lo que produce una elevación de la glucemia. Para desencadenar esta respuesta se debe administrar el equivalente a 4 cartuchos dentales con epinefrina 1: 100 000. ^{21, 23.}
- **Excreción:** la epinefrina que se escapa de la recaptación se inactiva por enzimas como catecol-O-metiltransferasa (COMT) y monoaminoxidasa (MAO), ambas presentes en el hígado. Solo una cantidad pequeña se elimina sin metabolizar por orina. ^{21, 23.}

En el Sistema Nervioso Central (SNC) a dosis terapéuticas no es estimulante potente. Sus efectos estimulantes sobre el SNC aparecen cuando se administra una dosis excesiva.

Los pacientes con hipertiroidismo tienen aumento en el tono adrenérgico y presentan taquicardias frecuentes, por lo tanto no es conveniente usar adrenalina como vasoconstrictor.

Pacientes que padecen hipertensión no deben recibir adrenalina como vasoconstrictor por peligro de provocar hipertensión. ^{21, 23}

3.4.1.2. Noradrenalina o norepinefrina

Su acción selectiva por los receptores adrenérgicos es de: 90% α y 10% β .

Al igual que la epinefrina, la norepinefrina no presenta efectos estimulantes sobre el SNC. ^{21, 22, 23}

- Metabolismo: incrementa el metabolismo basal. El consumo de oxígeno también está aumentado en la zona de inyección. Al igual que la epinefrina eleva la glucemia, pero en menor medida.
- Excreción: Se elimina a través de la acción de la COMT y la MAO.

No se reportan ventajas sobre la adrenalina.

El efecto indeseable más frecuente son las crisis hipertensivas y taquicardia.

Tiene menor capacidad hemostática que la adrenalina. ^{21, 22, 23}

3.4.1.3. Levonordefrina o corbadrina

Al parecer actúa a través de la estimulación directa de los receptores α (75%) con cierto grado de actividad en los β (25%). Tiene un 15% de la potencia de la epinefrina

- Metabolismo Tiene los mismos efectos que la epinefrina pero en menor intensidad.
- Excreción: Se elimina a través de la acción de la COMT y la MAO. A nivel SNC tiene los mismos efectos que la epinefrina, pero en menor grado. Tiene menor capacidad hemostática que la noradrenalina. ²³

3.4.1.4. Fenilefrina

Su acción selectiva por los receptores adrenérgicos es de: 95% α y 5% β .

Se observa un efecto mínimo sobre la actividad del SNC.

- Metabolismo: Cierta incremento en el índice metabólico, son similares a los producidos por la epinefrina. ^{22, 23.}

- Excreción: sufre hidroxilación a la epinefrina, y acto seguido oxidación a la metanefrina. Después se elimina de la misma forma que la epinefrina. Es el menos potente de los fármacos simpaticomiméticos, pero el que produce mayores crisis hipertensivas.^{22, 23.}

3.4.2. Derivados de la vasopresina

La vasopresina es una hormona sintetizada en los núcleos supraópticos y paraventriculares del hipotálamo que tiene efectos antidiuréticos y vasopresores.

Los derivados de la vasopresina ejercen su acción en los vasos periféricos a los nervios, retrasando la acción del anestésico local, por lo tanto necesitan mayor concentración para mantener el bloqueo nervioso.

No ejerce acción sobre el corazón ni el aparato circulatorio, por lo tanto es segura su aplicación en pacientes cardiopatas, hipertiroideos, pacientes que toman antidepresivos tricíclicos.^{22, 23.}

3.4.2.1. Felipresina

La felipresina actúa como estimulador directo del músculo liso vascular. Su efecto parece ser más intenso sobre la microcirculación venosa que sobre la arterial. La felipresina no tiene ningún efecto sobre la transmisión nerviosa adrenérgica: por lo tanto, es posible utilizarla con garantía en pacientes con hipertirodismo, o en cualquiera que reciba inhibidores de la monoaminooxidasa o antidepresivos tricíclicos.^{22, 23.}

CAPÍTULO 4. INTERACCIONES DE LAS BENZODIACEPINAS EMPLEADAS EN ODONTOLOGÍA CON FÁRMACOS DE MAYOR USO EN ODONTOLOGÍA

4.1. Antibióticos y benzodiazepinas

	Diazepam	Lorazepam	Alprazolam	Midazolam	Triazolam
Penicilina V					
Ampicilina					
Amoxicilina					
Amoxicilina-ácido clavulánico					
Metronidazol					
Cefalexina					
Eritromicina	>	>	>	>	>
Clindamicina					
Azitromicina					
Claritromicina	>	>	>	>	>

No hay interacción farmacológica

Possible interacción farmacológica

Interacción farmacológica

< = Antagonismo ¿? = Inesperada

> = Sinergismo

Tabla 1. Interacciones farmacológicas de los antibióticos con benzodiazepinas de uso odontológico (fuente propia)

Interacción sustentada

Se ha reportado que la eritromicina reduce la depuración de triazolam y de midazolam, y por lo tanto, puede aumentar el efecto farmacológico de dichas benzodiazepinas.^{15,16,17}

La azitromicina no interactúa de modo significativo en el citocromo P450. Se piensa que no existen interacciones farmacocinéticas como las observadas con eritromicina y otros macrólidos.^{15,16,17}

Medicamentos que utilizan el sistema metabólico P450 como la wafarina, triazolam, lovastatina, fenitoína, pueden asociarse a un aumento de los niveles séricos de éstos.^{15,16,17}

4.2. AINE y benzodiazepinas

	Diazepam	Lorazepam	Alprazolam	Midazolam	Triazolam
Diclofenaco					
Ketorolaco					
Ibuprofeno					
Nimesulida					
Meloxicam					
Celecoxib					
Paracetamol					

No hay interacción farmacológica

Posible interacción farmacológica

Interacción farmacológica

< = Antagonismo ¿? = Inesperada

> = Sinergismo

Tabla 2. Interacciones farmacológicas de los AINE con benzodiazepinas de uso odontológico (fuente propia)

Interacción sustentada

No se reportan interacciones farmacológicas.^{15,16,17}

4.3. Anestésicos locales y benzodiacepinas

	Diazepam	Lorazepam	Alprazolam	Midazolam	Triazolam
Lidocaína	>	>	>	>	>
Mepivacaína	>	>	>	>	>
Bupivacaína	>	>	>	>	>
Prilocaina	>	>	>	>	>
Articaína	>	>	>	>	>

No hay interacción farmacológica
 Posible interacción farmacológica
 Interacción farmacológica

< = Antagonismo ¿? = Inesperada
 > = Sinergismo

Tabla 3. Interacciones farmacológicas de los anestésicos locales con benzodiacepinas de uso odontológico (fuente propia)

Interacción sustentada

La acción básica de todos los anestésicos locales es la inhibición neuronal. Los anestésicos locales interfieren con la función de todos los órganos en los que ocurre conducción o transmisión de impulsos nerviosos, puede existir una respuesta aumentada cuando se administra en conjunto.^{3,4}

El peligro de estas reacciones adversas es proporcional a la concentración del anestésico local que se alcanza en circulación.³

4.4. Vasoconstrictores y benzodicepinas

	Diazepam	Lorazepam	Alprazolam	Midazolam	Triazolam
Adrenalina					
Noradrenalina					
Levonordefrina					
Fenilefrina					
Felipresina					

No hay interacción farmacológica
Posible interacción farmacológica
Interacción farmacológica

< = Antagonismo ¿? = Inesperada
 > = Sinergismo

Tabla 4. Interacciones farmacológicas de vasoconstrictores con benzodicepinas de uso odontológico (fuente propia)

Interacción sustentada
 No se reportan interacciones farmacológicas.^{15,16,17}

CONCLUSIONES

En la práctica odontológica actualmente existe la necesidad del uso de diversos fármacos de manera simultánea, esto implica siempre un riesgo de interacción, y es deber del profesional conocer estas interacciones para disminuir la probabilidad de causar algún daño al paciente.

Las benzodiacepinas son un grupo de fármacos bastante seguros, ya que en comparación con otros medicamentos empleados con el mismo fin terapéutico presentan menos efectos adversos. En odontología se utilizan generalmente como ansiolíticos en dosis única, previa a la cita dental; pero cuando se ocupan en forma prolongada, presenta riesgo de tolerancia y dependencia, por lo cual son de prescripción controlada.

Esta revisión bibliográfica solo hace énfasis en las interacciones de las benzodiacepinas con algunos fármacos de uso odontológico. Y haciendo un breve análisis de las tablas, podemos observar que hay pocas interacciones documentadas, como es el caso de algunos macrólidos (eritromicina, claritromicina), y en menor grado con los anestésicos locales por lo que es necesario tener precaución cuando se administran en conjunto.

La combinación de benzodiacepinas con antiinflamatorios no esteroideos, antibióticos (excepto los antes mencionados) y vasoconstrictores se puede considerar segura.

Finalmente no debemos olvidar que ocurren interacciones con otros fármacos, principalmente aquellos que inhiben el sistema nervioso central como: antidepresivos, anticonvulsivantes, alcohol y otras drogas, teniendo generalmente efectos aditivos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Aguirre E. **Interacciones de medicamentos**. Rev.Med.Vied.2008, Vol.1, No.1, Hallado en: http://www.revistasbolivianas.org.bo/scielo.php?pid=S9999-99992008000100019&script=sci_arttext
2. Espinosa MT, **Farmacología y terapéutica en odontología. Fundamentos y guía práctica**. México, Medica Panamericana, 2012. Pp. 15-36,71, 119-152, 197-200, 227-229.
3. Brunton L, Lazo J, Parker K. **Goodman & Gilman Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica**. 10ª. Colombia: McGraw-Hill Interamericana, 2003. Pp. 35, 58, 59, 381-385, 408-421, 697- 727.
4. Andrade E. **Terapéutica Medicamentosa en Odontología: Procedimientos Clínicos y Uso de Medicamentos en las Principales Situaciones de la Práctica Odontológica**. 2ª. Ed. Sao Paulo: Artes Médicas, 2006. Pp. 35-93.
5. Velázquez L, Lorenzo P, Moreno. **Farmacología Clínica y Básica**. 18ª ed. Buenos Aires; Madrid; Médica Panamericana. Pp.191-211, 275-289.
6. Nicandrio P. **Farmacología médica**. México, Médica Panamericana, 2008. Pp. 260-267, 304-311, 356-360,
7. Richard A Harvey, Michelle A. **Farmacología**. 5ªed. Barcelona, España, Wolters Kuwer Health, 2012. Pp. 105-115.
8. López A, Arroche A, Bestard J, Ocaña N. **Uso y abuso de las benzodiazepinas**. Rev. Medisan, 2010. Vol.14, No.4. Hallado en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192010000400017

9. Hallado en:

<http://www.monografias.com/trabajos82/benzodicepinas/benzodicepinas.shtml>

10. Rang HP, Dale MM, Ritter JM. **Farmacología**. 7ª ed. Barcelona, España, ELSIEVER, 2012. Pp. 531-539.

11. Danza A, Cristiani F, Tamosiunas G. **Riesgos asociados al uso de benzodicepinas**. Rev. Med. Int. 2009. Vol.31, No.4. Hallado en: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-423X2009000400005

12. Rodríguez R, Vidrio H, Campos E. **Guía de farmacología y terapéutica**. McGraw Hill Interamericana, 2007. Pp. 56-59.

13. Lima M, Guerrier L, Toledo A. **Técnicas de relajación en pacientes con ansiedad al tratamiento estomatológico**. Rev. Hum. Med. 2008, vol.8 n.2-3. Hallado en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727-81202008000200004

14. Virgen R, Lara CA, Morales G, Villaseñor SJ. **Los trastornos de ansiedad**. Rev. Dig. Univ. 2005, vol.6 n.11. Hallado en: http://www.revista.unam.mx/vol.6/num11/art109/nov_art109.pdf

15. **PLM. Thomson**. Biblioteca Digital Médica. Facultad de Medicina, UNAM. Hallado en: http://www.facmed.unam.mx/bmnd/dirijo.php?bib_vv=6.

16. **PLM GI**. Thomson. Biblioteca Digital Médica. Facultad de Medicina, UNAM. Hallado en: http://www.facmed.unam.mx/bmnd/dirijo_gbc.php?bib_vv=17

17. Rodríguez R. **Vademecum académico de medicamentos**. 5ª ed. México, McGraw Hill Interamericana, 2009. Pp. 6-7, 59-65,79-80, 141-142, 163-164, 167-168, 183-184,241-242, 293-294, 390-391, 506-507, 613-614.
18. Dawson JS. **Lo esencial de farmacología**. 2ª ed. España, ELSIEVER, 2004, Pp. 3-18, 31-34, 55-61.
19. Barcelona L, Marin M, Stamboulían D. **Betalactámicos con inhibidores de betalactamasas. Amoxicilina-sulbactam**. Rev. Med. vol.68 n.1. 2008. Hallado en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0025-76802008000100012
20. Tripathi K. D. **Farmacología en odontología: Fundamentos**.1ed. Buenos Aires; Médica Panamericana, 2008. Pp.335-352, 366-373.
21. Macouzet C. **Anestesia Local en Odontología**. 2ª. Ed. México: El Manual Moderno, 2008. Pp. 7, 35-55.
22. Peñarrocha M, Martínez J. **Anestesia Local en Odontología**. 1ª. Ed. Barcelona: Artes Médicas, 2007. Pp. 43-69.
23. Malamed S. **Manual de Anestesia Local**. 6ª ed. España, ELSIEVER, 2013. Pp. 25-39.