



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS ENTRE
ANSIOLÍTICOS Y FÁRMACOS DE USO FRECUENTE
EN ODONTOLOGÍA

TESINA

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

CIRUJANA DENTISTA

P R E S E N T A:

TANIA AQUETZALLI GONZÁLEZ RODRÍGUEZ

TUTOR: Mtra. CLAUDIA MAYA GONZÁLEZ MARTÍNEZ



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

AGRADECIMIENTOS

“Nunca dejemos de agradecer a aquellos que, en nuestros peores momentos, nos brindaron cosas intangibles: tiempo, apoyo, lágrimas, aliento.”

Quiero dedicar este trabajo a mis padres, quienes siempre estuvieron al pie del cañón en todo este trayecto. Por darme ánimos para seguir cuando el camino se tornaba oscuro, por ser mis pacientes para que yo pudiera aprender esta bella profesión. Son mis pilares para seguir adelante, son mi ejemplo de perseverancia y trabajo duro.

A mi hermana,

Por recordarme lo capaz que soy, porque con su amor incondicional me mantuve a flote, por darme consejos académicos, aunque a veces no entendiera de lo que le hablaba, por compartirme de sus experiencias, ¡gracias!

A mi tía Lucero y a mi hermana de otra madre, Dianis,

Por ser parte de esa red de apoyo y a pesar de la distancia estar siempre a tiempo en mis clínicas, por dejarme desarrollar mis habilidades profesionales y ayudarnos mutuamente.

A mi prima Adriana y sus hermosas hijas,

Todos estos años me apoyaron cuando más lo necesitaba, sin importar distancia o sede, tienen un lugar muy especial en mi corazón.

A mis personas en la facultad, mis queridas amigas, Samantha Saldierna,
Tania Mendoza, Jenniffer Sandoval, Daniela Solares,

Por todos los momentos juntas, las risas, las crisis existenciales, las comidas,
el estudio intenso, ser nuestras propias pacientes, por eso y muchísimas
cosas más, ¡son lo más!

Por último, pero no menos importante, gracias a mi querida UNAM, por ser
mi segunda casa desde hace 10 años, por todas las experiencias que pude
vivir dentro de ella, gracias a ellas estoy aquí en este momento tan
importante de mi vida como universitaria.

Y a la Facultad de Odontología, por permitirme desarrollarme
profesionalmente, siempre de una manera ética a pesar de las situaciones
que se me ponían en frente. Por formarme criterio y ojo clínico.

¡Orgullosamente azul y oro!

INDICE

AGRADECIMIENTOS	I
INDICE	III
INTRODUCCIÓN	V
OBJETIVOS	VI
CAPÍTULO I. ANSIOLÍTICOS	1
1.1 FARMACODINAMIA	2
1.2 FARMACOCINÉTICA	2
1.3 CLASIFICACIÓN	3
1.4 APLICACIÓN ACTUAL DE LAS BENZODIAZEPINAS EN LA CONSULTA DENTAL	5
1.4.1 <i>CONTROL DE ANSIEDAD</i>	5
1.4.2 <i>PRINCIPALES BENZODIAZEPINAS</i>	7
CAPÍTULO II. FARMACOTERAPIA EN ODONTOLOGÍA	9
2.1 ANESTÉSICOS LOCALES	9
2.1.1 FARMACODINAMIA	10
2.1.2 FARMACOCINÉTICA	11
2.1.3 CLASIFICACIÓN	11
2.2 ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS	13
2.2.1 FARMACODINAMIA	13
2.2.2 FARMACOCINÉTICA	15
2.2.3 CLASIFICACIÓN	16
2.3 ANTIMICROBIANOS	17
2.3.1 ANTIBIÓTICOS	18
2.3.1.1 CLASIFICACIÓN Y FARMACODINAMIA	18
2.3.1.2 INTERACCIONES	19
2.3.2 ANTIVIRALES	20
2.3.2.1 CLASIFICACIÓN Y FARMACODINAMIA	20

2.3.3	ANTIFÚNGICOS	21
2.3.3.1	CLASIFICACIÓN Y FARMACODINAMIA	22
2.3.3.2	INTERACCIONES	23
CAPÍTULO III. INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS		25
3.1	INTERACCIONES ESPECÍFICAS DE LOS ANSIOLÍTICOS	28
3.1.1	<i>INTERACCIONES DE LAS BDZ INDICADAS PARA EL CONTROL DE ANSIEDAD</i>	29
3.2	EN COMBINACIÓN CON ANESTÉSICOS LOCALES	30
3.3	EN COMBINACIÓN CON AINES	30
3.4	EN COMBINACIÓN CON ANTIBIÓTICOS	30
3.5	EN COMBINACIÓN CON ANTIVIRALES	31
3.6	EN COMBINACIÓN CON ANTIMICÓTICOS	31
CAPÍTULO IV. COMPLICACIONES		33
4.1	CRISIS DE ANSIEDAD	33
4.1.1	SIGNOS Y SÍNTOMAS	33
4.1.2	TRATAMIENTO	34
	<i>Farmacoterapia.</i>	34
	<i>Recomendaciones preventivas.</i>	34
4.2	DEPRESIÓN RESPIRATORIA	36
4.2.1	SIGNOS Y SÍNTOMAS	36
4.2.2	TRATAMIENTO	36
CONCLUSIONES		38
BIBLIOGRAFÍA		39
ANEXOS		44

INTRODUCCIÓN

En el campo de la odontología nos vamos a enfrentar a situaciones donde los pacientes manejan una polifarmacia en su vida cotidiana. Es nuestro deber como profesionales de la salud tener los conocimientos necesarios para poder elegir el mejor fármaco que se adapte a las necesidades de cada paciente, teniendo en cuenta diversos factores como lo son la edad del paciente, la presencia o ausencia de enfermedades sistémicas, antecedentes heredofamiliares, hábitos tóxicos, el tipo de medicamentos que consuma, etc. Todo esto se consigue realizando una historia clínica completa y detallada.

Este trabajo tiene como propósito dar más visibilidad a aquellos pacientes que están en tratamiento con ansiolíticos o aquellos que, dado su nivel de nerviosismo y ansiedad, necesiten pequeñas dosis antes de entrar a consulta. Son dos situaciones a las que debemos estar preparados, tomando en cuenta tanto el tipo de procedimiento que haremos como los fármacos posteriores que necesitemos prescribirle.

Las benzodiacepinas tienen distintos efectos terapéuticos, entre ellos el ansiolítico, en el cual haremos hincapié puesto que se puede desencadenar una crisis de ansiedad al no alcanzar las concentraciones correctas o depresión respiratoria al sobrepasarlas.

OBJETIVOS

- Identificar las interacciones farmacológicas posibles para orientar al cirujano dentista antes de prescribir medicamentos y evitar efectos adversos en el paciente medicado con ansiolíticos, a través de la revisión de la literatura.
- Prevenir las urgencias médicas que puedan presentarse como la crisis de ansiedad y la depresión respiratoria mediante el conocimiento de dichas interacciones.
- Describir la crisis de ansiedad y la depresión respiratoria, signos y síntomas y cómo podemos manejarlas dentro del consultorio dental.

CAPÍTULO I. ANSIOLÍTICOS

La ansiedad es un estado psicológico donde el paciente puede tener sentimientos de tensión, aprensión, nerviosismo y preocupación. Surge a partir del recuerdo de una experiencia pasada o una expectativa que genera incertidumbre ante situaciones que son anticipadas o amenazantes (1).

Los ansiolíticos son los medicamentos más utilizados en los pacientes con ansiedad, se emplean como tratamiento a problemas neurológicos y psiquiátricos, así como para el insomnio y el estrés. Se trata de un grupo de drogas cuyo factor común es el anillo benzodiazepínico que constituye su núcleo, teniendo variados efectos a nivel de sistema nervioso central (SNC) como son ansiolisis, hipnosis, acción anticonvulsivante, amnesia y miorrelajación central. El grupo más importante de estos medicamentos son las benzodiazepinas (BDZ). Sin embargo, cada una los contiene en diferentes proporciones, por lo que esto determina su perfil de acción (2–4). Pita Calandrea nos define sus efectos como:

Acción ansiolítica e hipnótica: en dosis bajas o moderadas reducen el nivel de ansiedad sin originar un grado de sedación relevante en tanto que en dosis elevadas facilitan el sueño.

Acción miorrelajante: todas las BDZ, en mayor o menor grado, relajan el músculo esquelético actuando a nivel central tanto supraespinal como espinal. El mayor inconveniente es que se necesitan dosis elevadas para originar el efecto; en el ser humano, únicamente el clonazepam llega a originar relajación muscular administrado en dosis no sedantes.

Acción anticonvulsivante: se comportan como antiepilépticos muy efectivos tanto a nivel experimental como clínico, pudiendo utilizarse en el tratamiento agudo de los estados de mal y en el tratamiento profiláctico de las epilepsias;

sin embargo, presentan la desventaja de originar su tolerancia con elevada frecuencia (5).

1.1 FARMACODINAMIA

Su mecanismo de acción, siguiendo la literatura, nos dice que tienen efecto en la actividad del neurotransmisor inhibitor GABA (ácido gamma aminobutírico), aumentando la inhibición mediada por éste en el sistema nervioso central (SNC), disminuyendo la excitabilidad neuronal y, en consecuencia, la frecuencia cardiaca y respiratoria (6,7).

La eficacia y seguridad de estos fármacos cuando se utilizan durante algunas semanas está bien establecida. Aunque estos fármacos son muy adecuados como tratamiento de primera elección en tratamientos agudos y a corto plazo, su prescripción en el tratamiento crónico de la ansiedad está poco avalada por la literatura científica existente, debido al riesgo de dependencia física con síndrome de abstinencia y la presencia de comorbilidad psiquiátrica (2,8).

Todas las BDZ son ansiolíticos a dosis bajas e hipnóticos a dosis altas. Las diferencias para utilizar una u otra son de índole farmacocinética. El problema principal de las BDZ de acción larga es la acumulación en el organismo cuando se administran de forma repetida, con sus consecuencias de sedación residual excesiva y la probabilidad para los pacientes de sufrir accidentes domésticos, laborales o de tráfico (3).

1.2 FARMACOCINÉTICA

Como mencioné anteriormente, las diferencias entre ellas dependen de su farmacocinética: la duración de acción, la cual será paralela a la vida media de eliminación, la velocidad en su absorción y la producción de metabolitos activos a nivel del hígado.

Todas las BDZ tienen completa absorción vía oral, pero hay que tomar en cuenta que son sustancias liposolubles que serán metabolizadas por el hígado por reacciones de oxidación de las enzimas CYP3A4 y CYP2C19, formándose metabolitos activos que tendrán una biotransformación más lenta que el compuesto original, y se eliminará al conjugarse con el ácido glucurónico por medio de la orina. La oxidación sufre cambios con la edad, la insuficiencia hepática y con interacciones con otros fármacos, a diferencia de la conjugación (2,5,9).

Tal es el ejemplo del diazepam, el cual se va a biotransformar en el hígado formando 3 metabolitos activos: desmetildiazepam, temazepam y oxazepam. La vida media del diazepam es de 20 a 70 horas, mientras que la de sus metabolitos activos varía entre 5 a 15 horas (oxazepam) y 30 a 100 horas (desmetildiazepam) (10).

Para poder hacer una selección correcta en nuestra terapéutica nos vamos a basar según la clasificación y características farmacocinéticas de las BDZ, evitando lo más posible la formación de metabolitos activos para la terapéutica del manejo de la ansiedad.

1.3 CLASIFICACIÓN

Según su duración de acción se van a clasificar en:

- Larga (semivida mayor a 24 horas)
- Intermedia (entre 12 y 24 horas)
- Breve/corta (de 6-12 horas) (3,5,11).

En la Tabla 1 podemos observar el tiempo de eliminación y vida media de las BDZ más usadas en el área odontológica, esto va a definir si su acción será corta, intermedia o larga. Basándonos en estos datos podemos hacer una

correcta elección a la hora de administrar o prescribir el ansiolítico, ya sea para usarlo como prevención al estado de ansiedad o al momento de la consulta.

Acción	BZD	Vía de administración	T1/2 de eliminación (horas)	Terapéutica	Características
Corta	Midazolam	IV / IM	1,9 +/- 0,6	Medicación preanestésica	Inactivado con rapidez
Intermedia	Alprazolam	VO	12 +/- 2	Ansiolítico	Síntomas de abstinencia pueden ser graves.
	Lorazepam	VO / IV / IM	14 +/- 5	Medicación preanestésica	Metabolizado solo por conjugación
	Oxazepam	VO	8 +/- 2,4	Ansiolítico	Metabolizado solo por conjugación
Larga	Diazepam	VO / IV / IM	43 +/- 13	Convulsiones, medicación preanestésica, miorrelajante, ansiolítico.	Su metabolito activo (Nordiazepam) tiene T1/2 de 50-100h.
	Flurazepam	VO	74 +/- 24	Insomnio	Se acumulan metabolitos activos con uso prolongado.

Tabla 1. Clasificación según su duración de acción y principales características farmacocinéticas. (9)

Son características importantes, pues están directamente relacionadas con los efectos adversos. En dosis bajas o moderadas reducen el nivel de ansiedad sin originar un grado de sedación relevante en tanto que en dosis elevadas facilitan el sueño (2,5).

Fernández García y Gonzalez Viña (2003), mencionan que para evitar la dependencia física a tales fármacos se debe usar la dosis mínima eficaz para el efecto deseado, acompañado de tratamientos cortos e intermitentes. Es importante el cumplimiento correcto del tratamiento prescrito para evitar la

presencia de efectos adversos y para controlar las numerosas interacciones que pueden presentarse con otros fármacos que también esté tomando el paciente o necesitemos prescribirle; seleccionarlas en función del perfil farmacocinético y las necesidades individuales de los pacientes; informar adecuadamente a los pacientes sobre sus beneficios y riesgos; utilizarlas por períodos breves, no más allá de 4 a 8 semanas, independientemente de su indicación; reevaluar periódicamente la necesidad de continuar el tratamiento; monitorizar efectos adversos, tolerancia y dependencia y realizar un retiro gradual (9).

1.4 APLICACIÓN ACTUAL DE LAS BENZODIAZEPINAS EN LA CONSULTA DENTAL

Las BDZ en odontología se utilizan en diversas actuaciones terapéuticas: para la sedación consciente, como relajantes musculares, en el botiquín de emergencia como anticonvulsivantes, para el dolor facial de origen neurógeno, control de ansiedad del paciente, etc (3,12). Será a criterio del profesional qué método terapéutico utiliza con cada paciente, teniendo como opción la vía farmacológica o la no farmacológica, que consta de tratamiento psicológico, manejo de conducta, control de factores externos al paciente como la música, los olores del consultorio, el material visible que pudiera poner en estado de nerviosismo a la persona, entre otros.

1.4.1 CONTROL DE ANSIEDAD

La ansiedad es una emoción normal que se experimenta en situaciones amenazadoras. Puede ser vista como patológica cuando la ansiedad es muy intensa, de larga duración o desproporcionada a la circunstancia. Está acompañada de al menos 4 de los 13 síntomas clínicos que son descritos en

la Tabla 2, los cuales nos ayudarán a identificar y diagnosticar una crisis de ansiedad (8).

SÍNTOMAS SOMÁTICOS Y COGNOSCITIVOS DE UNA CRISIS DE ANSIEDAD.
1. Palpitaciones, sacudidas del corazón o elevación de la frecuencia cardiaca.
2. Sudoración.
3. Temblores o sacudidas.
4. Sensación de ahogo o falta de aliento.
5. Sensación de atragantarse.
6. Opresión o malestar torácico.
7. Náuseas o molestias abdominales.
8. Inestabilidad, mareo o desmayo.
9. Desrealización (sensación de irrealidad) o despersonalización (estar separado de uno mismo).
10. Miedo a perder el control o volverse loco.
11. Miedo a morir.
12. Parestesias (sensación de entumecimiento u hormigueo).
13. Escalofríos o sofocaciones.

Tabla 2. Síntomas somáticos y cognoscitivos de una crisis de ansiedad. (8)

Es importante que el cirujano dentista tenga el conocimiento y criterio suficiente para establecer el nivel de ansiedad que presenta el paciente para con base en ello establecer la terapéutica por seguir. Puede variar tanto en intensidad como duración, de ahí la importancia de conocer la clasificación de los trastornos de ansiedad en el paciente odontológico:

- Leve/baja: prevalece la calma. Existe una ligera dificultad para realizar el examen o tratamiento odontológico.
- Moderada: Existe desconcierto, agitación, actitudes aprensivas, incertidumbre y nerviosismo. Hay mayor dificultad para continuar con el tratamiento odontológico y genera la necesidad de hacer un cambio en la rutina planeada.
- Severa/alta: Miedo y temor intensos, que pueden estar acompañados de pánico. El deterioro psicológico-funcional impide seguir con el tratamiento, forzando un cambio en el día de la cita.

Los pacientes se muestran nerviosos e irritables, aumentan las pulsaciones por minuto, el ritmo cardiaco, la presión arterial, tienen respiraciones más rápidas y profundas, espasmos musculares, comienzan a sudar y presentan náuseas con posible vómito (1).

1.4.2 PRINCIPALES BENZODIAZEPINAS

En la siguiente tabla se describen los ansiolíticos de elección para cada situación según la terapéutica que necesitemos llevar a cabo. El Alprazolam por ejemplo, se usa en pacientes diagnosticados con ansiedad generalizada o que tienen ataques de pánico frecuentes. En Odontología, este fármaco está contraindicado por generar adicción, pero la alternativa para este caso sería la Imipramina. Va a ser el Lorazepam vía sublingual o Bromacepam vía oral los fármacos a elegir para dar la terapéutica a la ansiedad en la consulta.

Si elegimos Lorazepam también podemos prescribirlo para que el paciente tome una dosis de 1mg la noche anterior y citar en la mañana para aventajarnos de su efecto.

Tratamiento de la ansiedad			
CRITERIO	BENZODIAZEPINA DE ELECCIÓN	DOSIS	CONSIDERACIONES
Ansiedad generalizada	Alprazolam	2-3mg/día	Adicción Uso no recomendado en Odontología Sustituible por Imipramina
Ataques de pánico			
Ansiedad en el gabinete dental	Lorazepam	2mg sublingual	Evitar alcalosis respiratoria
Ansiedad anticipatoria	Bromacepam	1,5-3mg 1 hora antes	Reforzar con motivación psicológica
Neurosis o miedo al dentista	Lorazepam	1mg la noche anterior	Tratar a primera hora de la mañana

Tabla 3. Terapéutica con benzodiazepinas (3).

Es importante mencionar que las BDZ no son antidepresivos, sino fármacos depresores del Sistema Nervioso Central (SNC), por lo tanto, del centro respiratorio. Esto se traduce a que su empleo está contraindicado en pacientes diagnosticados con asma o EPOC y en niños.

Una alternativa para pacientes pediátricos son los antihistamínicos del tipo del Atarax, empleando la somnolencia residual que producen en el manejo de los cuadros de ansiedad (3).

Podemos beneficiarnos de estas técnicas para el manejo del paciente ansioso para la realización de procedimientos dentales bajo una sedación consciente siempre y cuando estemos familiarizados con la farmacología de estos medicamentos y con los riesgos que debemos evitar. Seleccionar cuidadosamente a los pacientes y el tipo de fármaco, junto con la dosis a usar serán base para el éxito de esta técnica.

CAPÍTULO II. FARMACOTERAPIA EN ODONTOLOGÍA

Por definición, un fármaco es una sustancia química que interacciona con un sistema biológico modificando su comportamiento.

En nuestra práctica dental es más frecuente administrar fármacos a los pacientes (como anestésicos locales y antisépticos) que la prescripción de ellos. El campo farmacológico que abarcamos se limita a los anestésicos locales, analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (AINES) y los antibióticos, y en menor proporción llegamos a prescribir BDZ, corticoides tópicos, antifúngicos, etc.

La elección que tomemos acerca del fármaco a utilizar en cada paciente requerirá un conocimiento actualizado del mismo. Ballesteros y Costa (2007), nos mencionan en su artículo que el uso racional de medicamentos promueve la correcta selección farmacológica dependiendo de las necesidades del paciente, la dosis correspondiente y por un tiempo determinado según las necesidades individuales (12).

2.1 ANESTÉSICOS LOCALES

Diversos autores citan que son fármacos que bloquean de manera completamente reversible los potenciales de acción responsables de la conducción nerviosa en cualquier parte del sistema nervioso y en cualquier tipo de fibra nerviosa a la que se apliquen, impidiendo la entrada de iones Na^+ a través de la membrana, es decir, se reduce la permeabilidad con respecto al sodio (disminución de la velocidad de la despolarización), por tanto, el potencial de acción propagado no alcanza su valor de umbral y por último esto determina una falla en las conducciones del impulso nervioso. A medida que la acción anestésica se desarrolla progresivamente en un nervio, el umbral de

excitabilidad eléctrica aumenta gradualmente, la tasa de aumento del potencial de acción disminuye, la conducción de impulso se desacelera y el factor de seguridad de la conducción disminuye (13–15).

2.1.1 FARMACODINAMIA

Es importante tener en cuenta las acciones de los anestésicos locales sobre los diferentes sistemas del organismo con el fin de valorar adecuadamente los fenómenos de toxicidad que pudieran presentarse. Como actúan principalmente en el SNC y en el sistema cardiovascular (SCV) van a interactuar con otros fármacos con el mismo blanco, como lo son las BDZ.

En el SNC producen estimulación, que se manifiesta con excitación, inquietud, temblor y convulsiones clónicas, tinnitus, somnolencia. Luego puede ocurrir depresión respiratoria y muerte. Estas manifestaciones de toxicidad se relacionan directamente con la potencia del anestésico.

En el SCV, a nivel del miocardio, produce disminución de la excitabilidad eléctrica, de la velocidad de conducción y de la fuerza de contracción y dilatación de las arteriolas. La lidocaína, sobre todo, tiene efectos antiarrítmicos importantes, pues deprime el reflejo tusígeno, es broncodilatador y disminuye la presión intracraneana.

Los vasoconstrictores se adicionan con frecuencia a los anestésicos locales para aumentar el tiempo de duración del medicamento, pues lo localizan por más tiempo. Son también útiles para procedimientos quirúrgicos porque reducen el sangrado que se produce durante el mismo y facilitan la visualización del campo quirúrgico. Los agentes vasoconstrictores más usados son adrenalina y felipresina; esta última tiene menor efecto adverso a nivel cardíaco (15).

2.1.2 FARMACOCINÉTICA

La absorción depende del pK_A del fármaco y del pH del medio, de su liposolubilidad, dosis, concentración, vascularización local y administración de vasoconstrictores (13).

Estos fármacos se dividen en dos grandes grupos, según sus enlaces químicos: ésteres y amidas. Los anestésicos locales del grupo éster se metabolizan en el plasma por la enzima pseudocolinesterasa y uno de los principales metabolitos es el ácido paraaminobenzoico que parece ser el responsable de las reacciones alérgicas. Los anestésicos del grupo amida se metabolizan en el hígado y no forman ácido paraaminobenzoico. Los anestésicos locales se excretan por la orina (15).

2.1.3 CLASIFICACIÓN

Aminoésteres. Son derivados del ácido paraaminobenzoico. El primer anestésico local que se utilizó fue la cocaína en 1884 por Hall. En el grupo de los aminoésteres se destacan la procaína, la cocaína, la cloroprocaína, tetracaína y benzocaína.

La procaína es el prototipo de los anestésicos locales, aunque carece de propiedades anestésicas tópicas. Por ser parte del grupo éster se metaboliza en plasma. Uno de sus principales usos en odontología es en el bloqueo de puntos dolorosos cuando hay presencia de disfunción miofacial. Por otro lado, la benzocaína es poco hidrosoluble, no se absorbe sistémicamente, por lo que tendrá un uso meramente tópico.

Aminoamidas. En este grupo se encuentran la lidocaína, prilocaína, mepivacaína, bupivacaína y etidocaína. Estos fármacos se metabolizan en el hígado y no en la sangre.

La lidocaína, introducida en 1948, es uno de los anestésicos locales que más se usan, pues produce una anestesia más rápida, intensa, duradera y amplia, a diferencia de la procaína y posee unos efectos tópicos muy buenos. Además de anestésico se utiliza también en forma endovenosa como antiarrítmico. La duración de la acción de la lidocaína es aproximadamente 2 horas y es 4 veces más potente que la procaína. Existen presentaciones con vasoconstrictor y sin él, ambas a concentración del 2%.

La iniciación y duración de las acciones de la prilocaína es un poco más larga que la lidocaína. Tiene una duración aproximada de 2 horas y es 3 veces más potente que la procaína; tiene un efecto tóxico secundario exclusivo y es la *metahemoglobinemia* (16).

La mepivacaína tiene una iniciación de acción más rápida y una duración más prolongada que la lidocaína; carece de propiedades tóxicas. Su duración es de aproximadamente 2 horas y es dos veces más potente que la procaína. Se utiliza para anestesia infiltrativa, bloqueo y anestesia espinal. Se consigue en concentración del 3% sin vasoconstrictor y al 2% con vasoconstrictor (17).

2.2 ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS

Son un conjunto de compuestos químicos generalmente no relacionados entre sí, que comparten acciones terapéuticas para el control en diverso grado del dolor, la inflamación y la fiebre. Esta diversidad química les confiere propiedades farmacocinéticas distintas (18).

2.2.1 FARMACODINAMIA

Inhiben las enzimas sintetas de prostaglandinas, las ciclooxigenasas (COX), que convierten al ácido araquidónico a prostaglandinas (PG) y tromboxano (TxA₂), quienes tienen un papel muy importante en la reacción inflamatoria. Existen dos formas de ciclooxigenasa, la COX₁ y la COX₂. La COX₁ (constitutiva) es una isoforma que aparece en casi todas las células y tejidos normales; por otro lado, las citocinas y los mediadores de la inflamación que acompañan a la reacción inducen la producción de COX₂ (pro inflamatoria) (19).

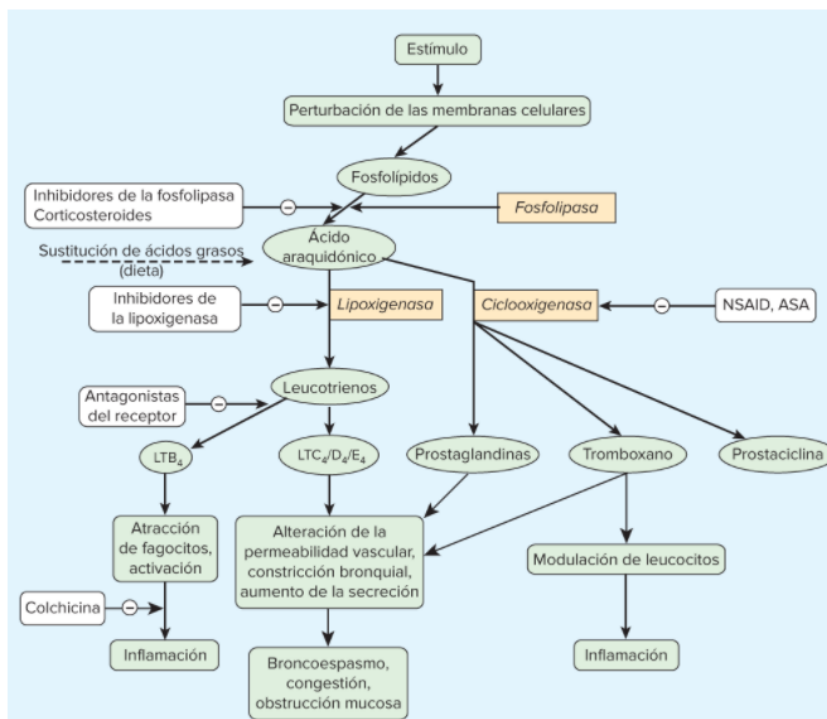


Ilustración 1. Mediadores prostanoides derivados del ácido araquidónico y sitios de acción del fármaco.

Todos los compuestos de esta categoría, que incluyen la clase de inhibidores selectivos de la COX₂, poseen propiedades antiinflamatorias, analgésicas y antipiréticas. A pesar de ser diferentes químicamente, comparten algunas acciones terapéuticas y efectos adversos. En el caso del acetaminofén, está considerado dentro del grupo de los AINES, pero no posee la propiedad antiinflamatoria.

Cuando los utilizamos como analgésicos, funcionan muy bien para dolor leve o moderado. A pesar de que su eficacia es mucho menor que los opioides, estos fármacos no generan efectos adversos en el SNC, como lo son la depresión respiratoria y la dependencia física (19,20).

Muchos AINES se unen fuertemente a proteínas plasmáticas, lo que va a provocar que otros medicamentos se desplacen de su sitio de unión.

Las manifestaciones clínicas asociadas a los efectos adversos por lo general son similares entre todos:

- SNC: cefalalgia, tinnitus, vértigo, mareos, depresión, disminución del umbral de convulsiones e hiperventilación.
- SCV: retención de líquidos, hipertensión, edema, y en raras ocasiones, infarto al miocardio e insuficiencia cardiaca congestiva.
- Gastrointestinal: dolor abdominal, dispepsia, náuseas, vómito, úlceras y/o hemorragias.
- Hematológico: trombocitopenia rara, neutropenia, anemia aplásica.
- Hepático: insuficiencia hepática.
- Pulmonar: asma.
- Piel: erupciones, prurito.
- Renal: insuficiencia renal, fallo renal, hipercalcemia y proteinuria.

Se debe indicar al paciente en forma precisa, la dosis e intervalos entre las mismas, estableciendo un tiempo limitado de administración, con lo cual se evitará la toma a demanda de estos, lo que nos evitará una urgencia provocada por lesiones que pudiera causar una concentración elevada del fármaco (19,21).

2.2.2 FARMACOCINÉTICA

La mayoría de los AINES se absorben de manera rápida y completa por vía gastrointestinal, alcanzando concentraciones máximas en 1 a 4 horas. Su metabolismo procede, en gran parte, de las familias CYP3A o CYP2C de las enzimas P450 en el hígado. Casi todos se van a unir a proteínas plasmáticas en un 95-99% (por lo general la albúmina), para después metabolizarse en el hígado y ser eliminados por medio de la orina (21).

2.2.3 CLASIFICACIÓN

GRUPOS FARMACOLÓGICOS DE LOS AINEs Y COXIBs. SUBGRUPO TERAPÉUTICO M01A DE LA ATC.			
SALICILATOS	DERIVADOS DEL ÁCIDO N-ARILANTRANÍLICO	DERIVADOS DEL ÁCIDO ARILPROPIÓNICO	OXICAMS
<p>Ácido Acetil Salicílico</p> <p>Acetilsalicilato de Lisina</p> <p>Trisalicilato magnésico de Colina</p> <p>Diflunisal</p> <p>Fosfosal</p> <p>Salsalato</p>	<p>Ácido Meclofenámico</p> <p>Ácido Mefenámico</p> <p>Etofenamato (tópico)</p>	<p>Ácido Tiaprofénico</p> <p>Butibufeno</p> <p>Dexibuprofeno</p> <p>Dexketoprofeno</p> <p>Fenbufeno</p> <p>Flurbiprofeno</p> <p>Ibuprofeno</p> <p>Ibuproxam (tópico)</p> <p>Ketoprofeno</p> <p>Naproxeno</p> <p>Piketoprofeno (tópico)</p> <p>Mabuprofeno</p> <p>Pranoprofeno</p>	<p>Lornoxicam</p> <p>Meloxicam</p> <p>Piroxicam***</p> <p>Tenoxicam</p>
	<p>DERIVADOS DEL ÁCIDO ACÉTICO</p>		<p>DERIVADOS DEL ÁCIDO NICOTÍNICO</p>
<p>PARAAMINOFENOLES*</p>	<p>• Arilacético</p> <p>Aceclofenaco</p> <p>Diclofenaco</p> <p>Sulindaco</p> <p>Fentiazaco</p>		<p>Ácido Niflúmico</p> <p>Isonixina</p> <p>Morniflumato</p> <p>Clonixinato de Lisina</p>
<p>Paracetamol</p> <p>Propacetamol (Vparenteral)</p>			
<p>PIRAZOLONAS*</p>	<p>• Indolacético</p> <p>Acemetacina</p> <p>Indometacina</p> <p>Proglumetacina</p>		<p>COXIBs INHIBIDORES SELECTIVOS COX-2</p>
<p>Metamizol magnésico</p> <p>Propifenazona</p> <p>Fenilbutazona</p> <p>Feprazona</p> <p>Oxipazona</p> <p>Azapropazona</p>	<p>• Pirrolacético</p> <p>Ketorolaco**</p> <p>Tolmetin</p>	<p>DERIVADOS DE LA SULFONANILIDA</p> <p>Nimesulida</p>	<p>Celecoxib</p> <p>Rofecoxib</p> <p>Parecoxib (Vparenteral)</p> <p>Valdecoxib</p> <p>Etoricoxib</p> <p>Lumiracoxib</p>
	<p>• Piranoacético</p> <p>Etodolaco</p>	<p>DERIVADOS DE LA NAFTILALCANONA</p> <p>Nabumetona</p>	

Uso frecuente: Representan algunos de los AINEs de prescripción y EFP más consumidos en el mundo.

Los Paraaminofenoles y las Pirazolonas*, son analgésicos y antipiréticos. Aunque están incluidos en esta clase de fármacos, su efecto antiinflamatorio es escaso o nulo. NO son rigurosamente AINEs.

Especialidad de Uso Hospitalario:** Su prescripción y administración debe realizarse bajo la responsabilidad de un hospital y por un médico adscrito al mismo. No dispensables en oficinas de farmacia.

Especialidad Diagnóstico Hospitalario*:** Requieren para su correcta utilización medios diagnósticos complejos sólo disponibles en hospitales, tienen cupón precinto y son dispensables en oficinas de farmacia con visado de inspección.

Retirado: Debido a sus EAM intolerables. Principalmente GI, CV, renales, dermatológicos, hepáticos y hematológicos.

Ilustración 2. Grupos farmacológicos de los AINES y COXIBs (18).

Los aspectos para tener en cuenta al prescribir un analgésico es tener síntomas de dolor establecidos, establecer la temporalidad del dolor, es decir, si es agudo, crónico o recurrente; conocer la patología a tratar, así como individualizar la dosificación dependiendo de las características sistémicas del

paciente, dar seguimiento al tratamiento. Saber que los AINES tiene un techo analgésico, donde una dosis máxima no aumenta la analgesia pero sí aumenta los efectos secundarios, principalmente gastrointestinales, renales y cardiovasculares (18).

El ácido acetilsalicílico (ASA) o aspirina es el compuesto prototipo de los AINES y constituye la base de comparación cuando se sintetizan nuevos fármacos que tengan propiedades para ser incluidos dentro del grupo de los fármacos antiinflamatorios, analgésicos y antipiréticos.

Los antiinflamatorios no esteroideos no producen dependencia física ni psíquica y realmente tienen muy poco efecto sobre el SNC. No provocan depresión respiratoria ni sedación y no tienen un efecto importante en el proceso ni en el curso natural de la enfermedad subyacente (18).

2.3 ANTIMICROBIANOS

Los antimicrobianos se pueden clasificar de diferentes formas, por ejemplo, bactericidas y bacteriostáticos, por clase, por espectro, etc. Lo más importante es conocer el espectro de cada uno, dosis y los eventos adversos potenciales asociados a su uso.

Se van a dividir en 3 grandes grupos según el microorganismo al que van dirigidos: para las infecciones causadas por bacterias se llamarán antibióticos, para las infecciones víricas son los antivirales y para infecciones causadas por hongos serán los antimicóticos.

Para elegir el antimicrobiano correcto nos basamos en ciertos criterios como son:

- Que esté indicado al caso. Esto lo sabemos con el previo diagnóstico, ya sea por evidencia clínica o por pruebas de laboratorio.

- Mecanismo de acción
- Farmacocinética y farmacodinamia
- Interacción con otros medicamentos
- Eventos adversos

Los medicamentos más indicados en casi todas las infecciones no se basan en el efecto bacteriostático o bactericida, sino más bien en factores como el hecho de que el fármaco llegue al sitio de la infección en cantidades suficientes, el tipo de microorganismos que afecta el medicamento (espectro de acción), su inocuidad y su costo.

2.3.1 ANTIBIÓTICOS

Los antibióticos son fármacos de diversos orígenes que se encargan de reducir o suprimir la proliferación de microorganismos (bacterias, hongos, virus) llegando a disminuir la cantidad de ellos en el organismo (bacteriostáticos) o eliminarlos totalmente (bactericidas) (22).

2.3.1.1 CLASIFICACIÓN Y FARMACODINAMIA

Los mecanismos por los que los compuestos con actividad antibacteriana inhiben el crecimiento o causan la muerte de las bacterias son muy variados, y dependen de las dianas afectadas (23). En Goodman y Gilman (2007) nos indica que se clasifican de acuerdo con su estructura química, esta clasificación es la más utilizada en la literatura; Bado, Cordeiro *et al* (2015) (24,25) nos describen sus características farmacodinámicas de la siguiente manera:

1. Sustancias que inhiben la síntesis de la pared celular bacteriana

Los betalactámicos (penicilinas y cefalosporinas) y los glucopéptidos (vancomicina) se unen a los receptores en la pared bacteriana. Las proteínas que se ligan a penicilina actúan con las enzimas autolíticas de la pared, dañando el componente peptidoglucano, provocando la lisis del microorganismo. En las dosis habituales, los betalactámicos y las cefalosporinas tienen efecto bactericida.

2. Sustancias inhibidoras de la síntesis de proteínas.

Son fármacos que se unen a ribosomas bacterianos bloqueando la síntesis de proteínas necesaria. Los aminoglucósidos y tetraciclinas se unen a la subunidad 30s, mientras que los macrólidos y la clindamicina lo hacen en la subunidad 50s.

3. Sustancias inhibidoras de la síntesis del ácido nucleico

Actúan directamente en el núcleo de la bacteria inhibiendo la síntesis de DNA al unirse al RNA polimerasa o inhibiendo la DNA girasa, bloqueando la replicación del material genético.

4. Sustancias que inhiben la síntesis de ácido fólico

Las sulfonamidas y el trimetoprim bloquean la formación del ácido fólico. Esta acción constituye un efecto bactericida efectivo.

2.3.1.2 INTERACCIONES

Las interacciones con los antimicrobianos provienen de dos mecanismos. El primero es la inhibición de la absorción y el segundo es que algunos antibióticos retrasan el metabolismo de otros fármacos porque inhiben algunas de las enzimas del citocromo P450 del hígado. En particular, la ciprofloxacina,

claritromicina y el trimetoprim-sulfametoxazol son fármacos que inducen esta inhibición enzimática (26).

2.3.2 ANTIVIRALES

Los virus son parásitos intracelulares obligados, esto quiere decir que necesitan de un huésped para sobrevivir y reproducirse. Los medicamentos antivirales efectivos inhiben la replicación específica del virus y la síntesis de proteínas o ácidos nucleicos dirigidas únicamente por virus y comparten la propiedad común de ser virustáticos; sólo son activos contra los virus replicantes y no afectan los virus latentes. Pueden tratarse infecciones causadas por los virus de herpes simple I y II, el virus de varicela-zóster (VZV), el citomegalovirus, el de influenza (gripe) A y B, y el de inmunodeficiencia humana (VIH), y hepatitis B y C.

2.3.2.1 CLASIFICACIÓN Y FARMACODINAMIA

Agentes para tratar Virus del herpes simple (HSV) y varicela-zóster (VZV)

El aciclovir, valaciclovir, famciclovir y valaciclovir son fármacos antivirales que se administran por vía oral para las infecciones por virus de herpes simple y citomegalovirus. La absorción del aciclovir es menor que la de los demás, por lo que necesita una dosificación mayor para lograr una concentración sanguínea e hística suficiente para inhibir la replicación viral (26).

Aciclovir. Es un derivado acíclico de la guanósina, con actividad clínica contra el HSV-1, HSV-2 y VZV. Se aclara principalmente por filtración glomerular y secreción tubular. Por lo general es bien tolerado, aunque puede causar

náuseas, diarrea y dolor de cabeza. Somnolencia y letargia pueden ocurrir en pacientes que reciben zidovudina y aciclovir concomitantes.

Valaciclovir. Se convierte rápidamente en aciclovir después de la administración oral a través de la hidrólisis enzimática de primer paso en el hígado e intestinos, dando como resultado niveles séricos de tres a cinco veces mayores que los alcanzados con el aciclovir oral. Es bien tolerado, aunque puede causar náuseas, dolor de cabeza, vómitos o erupción cutánea.

Famciclovir. Es el profármaco del éster de diacetilo del 6-deoxypenciclovir, análogo de la guanosina acíclica. Se desacetila rápidamente y se oxida con el metabolismo de primer paso a penciclovir. Se excreta principalmente en la orina.

Penciclovir. Es el metabolito activo del famciclovir, está disponible para uso tópico. Los efectos adversos son poco comunes.

Agentes para tratar infecciones por citomegalovirus (CMV)

Las infecciones por CMV ocurren principalmente en el contexto de la inmunosupresión avanzada y, por lo general, se deben a la reactivación de la infección latente.

Ganciclovir. Se administra por vía intravenosa. La presentación en gel se usa para el tratamiento de la queratitis herpética aguda. Sus efectos adversos son náuseas, diarrea, fiebre, erupción cutánea, dolor de cabeza, insomnio y neuropatía periférica.

2.3.3 ANTIFÚNGICOS

Son fármacos para el tratamiento de micosis en piel y mucosas; su mecanismo de acción se basa en disminuir la integridad de la pared del hongo (27). Por ejemplo, la anfotericina B tiene el espectro antifúngico más amplio de todos

estos fármacos con acción sistémica, se une al ergosterol parietal, y esto hace que aumente la permeabilidad de dicha pared, causando la lisis de la partícula; los antifúngicos triazólicos (fluconazol, itraconazol) bloquean la síntesis del ergosterol al inhibir la enzima del hongo dependiente del citocromo P450, estos interactúan con otros fármacos metabolizados por el sistema de dicho citocromo. Son medicamentos bien tolerados, y los efectos adversos son en general leves y transitorios.

2.3.3.1 CLASIFICACIÓN Y FARMACODINAMIA

Pueden clasificarse según su estructura en: polienos, azoles, alilaminas, entre otros (Tabla 4).

CLASIFICACIÓN SEGÚN SU ESTRUCTURA	
Polienos	Nistatina, natamicina, anfotericina B
Azoles	Imidazol: miconazol, clotrimazol, ketoconazol. Triazoles: fluconazol, itraconazol, (ketoconazol). Triazoles de segunda generación: voriconazol, ravuconazol, posaconazol.
Alilaminas	Terbinafina, naftifina.
Lipopéptidos	Papulacandinas. Triterpenos glicosilados. Equinocandinas: caspofungina, anidulofungina, micafungina.
Pirimidinas	Flucitosina.
Otros	Ioduro de potasio, ciclopirox, tolnaftato, griseofulvin.

Tabla 4. Clasificación de antifúngicos (28).

Los *polienos* alteran la permeabilidad de la membrana lo que permite una pérdida de proteínas, glúcidos y cationes monovalentes y divalentes, causas de la muerte celular.

La anfotericina B es el agente más conocido de esta familia; puede comportarse como fungistático o fungicida dependiendo de la sensibilidad del hongo y de la concentración alcanzada en el lugar de la infección. Entre los efectos adversos inmediatos son frecuentes fiebre, escalofríos y temblores durante la infusión del fármaco en la primera semana, a veces acompañado de cefalea, vómitos e hipotensión. Más del 25% de los pacientes desarrollan hipopotasemia e hipomagnesemia.

Por otro lado, la nistatina tiene actividad sobre levaduras y está indicada en candidiasis de las mucosas y en la profilaxis de candidiasis orofaríngea en inmunodeprimidos.

Los *azoles* se dividen en imidazoles: miconazol y ketoconazol y triazoles: fluconazol, itraconazol, voriconazol. Tienen actividad fungistática por inhibición de la demetilación del lanosterol de la membrana citoplasmática fúngica al unirse a una de las enzimas del citocromo P450. La incidencia de efectos adversos de este grupo es escasa, con mayor frecuencia ocurren molestias gastrointestinales: náuseas, vómitos, dolor, distensión abdominal y diarrea; cefalea y exantema.

Las *alilaminas* inhiben a la enzima escualeno epoxidasa y disminuyen la concentración de ergosterol, aumentando los niveles de escualeno. Integra esta familia la terbinafina, la cual tendrá como ventaja un alto margen de seguridad porque no tiene ningún efecto inhibitorio sobre el sistema del citocromo P450 (27,28).

2.3.3.2 INTERACCIONES

La hipopotasemia causada por la anfotericina B puede aumentar la cardiotoxicidad de digitálicos, relajantes musculares y antiarrítmicos.

La mayoría de las interacciones relevantes de los antifúngicos de la clase de los azoles están relacionadas con su capacidad de inhibir el citocromo P450, lo que va a condicionar la interacción o no con otros medicamentos inhibidores o inductores de las enzimas del sistema del citocromo P450 (28).

CAPÍTULO III. INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

Diversos autores denominan a las interacciones farmacológicas como la modificación cuantitativa o cualitativa del efecto de un fármaco causada por la administración simultánea o sucesiva de otro. Éstas podrán aumentar o disminuir los efectos secundarios del fármaco, por lo que será fundamental tomarlas en cuenta al momento de realizar el diagnóstico o durante una respuesta inusual al tratamiento farmacológico.

El riesgo de interacciones farmacológicas aumenta con el número de medicamentos prescritos simultáneamente al mismo paciente, con la edad y si padece o no alguna enfermedad, dando como resultado una reacción adversa o la pérdida del efecto terapéutico (29,30). Además de los factores propios del paciente tenemos que considerar los factores del fármaco, los cuales estarán bien definidos: que tengan una biotransformación por una ruta metabólica única, elevada aclaramiento pre sistémica, una ventana terapéutica estrecha con concentraciones terapéuticas y tóxicas muy próximas entre sí o reacciones adversas dependientes de la dosis (Tabla 5).

Paciente	Medicamento
Polimeditado	Ruta metabólica única
Edad avanzada*	Aclaramiento pre sistémico (metabolismo primer paso) elevado
Mujer	Ventana terapéutica estrecha
Enfermedad crónica grave	Reacciones adversas dependientes de las dosis
Insuficiencia renal	
Insuficiencia hepática	

**Comúnmente relacionado con un mayor número de medicamentos prescritos.*

Tabla 5. Características que aumentan el riesgo de interacción farmacológica (30).

Las reacciones que pueden suceder con la administración de distintos fármacos al mismo tiempo, según su mecanismo de acción, son de dos tipos: farmacocinéticas o farmacodinámicas. Las interacciones farmacocinéticas son aquellas en la que un fármaco afecta la absorción, distribución, unión a proteínas plasmáticas, metabolismo o excreción de otro fármaco.

- A. Inhibición, inducción o competencia por enzimas del sistema del citocromo P450 (CYP)
- B. Alteración de la excreción renal

En cambio, las interacciones farmacodinámicas se distinguen por el hecho de que dos medicamentos (o un medicamento y una sustancia endógena) compiten por el mismo receptor (16).

- A. Sinergismo: Dos o más fármacos en administración conjunta producen un efecto mayor que la suma de cada uno de ellos cuando se administran por separado.
- B. Adición – Se suma la acción de diferentes drogas con propiedades en común.

Ej.: Penicilina y metronidazol (actúan en diferentes receptores y especies bacterianas) / alcohol etílico y barbitúricos (deprimen SNC)

- C. Potenciación – Diferente actividad farmacológica, pero al administrar al mismo tiempo se potencian.

Ej.: depresores del SNC, diurético y b-bloqueador.

- D. Antagonismo: baja la acción de una droga por presencia de la otra.

Flores Ramos (2016) nos menciona que dependiendo de la interacción medicamentosa que se produzca será la acción producida en el organismo. Las que con mayor frecuencia causan problemas son las de tipo farmacocinético, sobre todo las relacionadas con el metabolismo a través del sistema del citocromo P450 (30). No sólo será deseable buscar efectos sinérgicos como los que se producen durante la administración conjunta, por ejemplo, entre antibióticos betalactámicos y aminoglucósidos o entre analgésicos no esteroideos y cafeína, sino que también según las circunstancias se requerirá producir un antagonismo en casos de intoxicación para bloquear, por ejemplo, el efecto de la morfina por medio de la naloxona o para contrarrestar con flumazenil los efectos tóxicos de una sobredosis de BDZ (31).

Recordar todas las interacciones posibles entre medicamentos es casi imposible, pero conocer su existencia y mecanismos de producción ayuda a identificarlas y prevenirlas.

Para hablar propiamente de la presencia de una interacción medicamentosa deben aparecer manifestaciones clínicas que evidencien que la acción de uno de los fármacos se ha modificado. Existen dos conceptos que es importante diferenciar, interacción potencial e interacción clínicamente relevante.

Una interacción potencial es aquella que puede producirse debido a las características farmacológicas de los fármacos administrados simultáneamente.

Por otro lado, una interacción clínicamente relevante será aquella que ocurre entre dos fármacos administrados frecuentemente y obliga a modificar la dosificación de alguno e incluso cambiar el tipo de intervención para así evitar dicha interacción.

3.1 INTERACCIONES ESPECÍFICAS DE LOS ANSIOLÍTICOS

Las BDZ son metabolizadas mayoritariamente en el hígado. En general pueden interaccionar con cualquier fármaco que utilice sus sistemas enzimáticos.

Inhiben su metabolismo hepático con el consiguiente aumento de los niveles de este grupo de medicamentos: anticonceptivos orales, cimetidina, dextropropoxifeno, eritromicina, fluoxetina, fluvoxamina, ketoconazol, nefazodona, ritonavir (excepto lorazepam, lormetazepam y oxazepam).

Los depresores del SNC (alcohol, analgésicos opioides, anestésicos, anticonvulsivantes, antidepresivos tricíclicos, antihistamínicos sedantes, neurolépticos y otros tranquilizantes) aumentan el efecto de las BDZ.

Antiácidos, barbitúricos, cafeína, carbamazepina, teofilina y tabaco disminuyen los niveles plasmáticos de las benzodiazepinas, por lo que su efecto se ve disminuido.

Alcohol: potencia la acción sedante de ambas sustancias, deprimiendo la coordinación psicomotora.

Cimetidina: inhibe la actividad del citocromo P450, enlenteciendo la metabolización hepática de la mayoría de las benzodiazepinas (excluyendo únicamente aquellas que se conjugan con el ácido glucurónico) y potenciando marcadamente su efecto.

Omeprazol: ejerce un efecto similar, pero, al tratarse de un fármaco de introducción reciente, la importancia de esta interacción aún no ha quedado claramente establecida.

Macrólidos: con la eritromicina se han descrito aumentos sustanciales en las concentraciones plasmáticas de Triazolam, así como un incremento en el efecto sedante del fármaco.

Rifampicina: aumenta la rapidez de eliminación de las benzodiazepinas, reduciendo su efecto, por lo que algunos sujetos necesitan dosis superiores a las habituales para alcanzar un buen efecto ansiolítico.

Anticonceptivos orales: los estrógenos reducen el aclaramiento metabólico de las benzodiazepinas que se metabolizan a través de procesos oxidativos, en tanto que aumentan el aclaramiento de aquellas que se eliminan por glucuronoconjugación (Lorazepam, Oxazepam y Temazepam)(5).

3.1.1 INTERACCIONES DE LAS BDZ INDICADAS PARA EL CONTROL DE ANSIEDAD

Alprazolam

Es importante señalar que hay que mencionarle al paciente que no puede ingerir alcohol antes o después de la administración del fármaco, pues el efecto se verá potenciado por éste. Asimismo, la acción conjunta con anestésicos potenciará su acción.

No se debe administrar con antifúngicos azólicos por la inhibición del citocromo P450.

Lorazepam

Su efecto depresor se ve potenciado con otros ansiolíticos/sedantes, antidepresivos, analgésicos narcóticos, antiepilépticos, anestésicos, antihistamínicos, barbitúricos e inhibidores del citocromo P450.

Bromazepam

Tiene efecto aditivo con depresores del SNC y su actividad se ve potenciada por inhibidores CYP3A4 (antifúngicos azólicos, algunos macrólidos).

3.2 EN COMBINACIÓN CON ANESTÉSICOS LOCALES

Al tener la misma propiedad depresora del SNC se potencian sus efectos, por lo que es recomendable disminuir la dosis del anestésico local para evitar una depresión respiratoria causada por una toxicidad con este tipo de fármacos. Recordemos que los ansiolíticos los vamos a usar para mantener un nivel de relajación en el paciente y se mantenga cómodo durante la consulta, lo que nos va a permitir realizar más rápido los procedimientos, pues el paciente se mostrará más cooperador. No debemos olvidar complementar el manejo de la ansiedad con técnicas de conducta y acompañamiento psicológico (13,32). Es recomendable el uso de un oxímetro de pulso para tener un mayor control en el registro de la oximetría.

3.3 EN COMBINACIÓN CON AINES

Como mencioné en el capítulo anterior, estos fármacos tienen muy poco efecto sobre el sistema nervioso central y no provocan depresión respiratoria ni sedación, por lo que su uso en pacientes en tratamiento con ansiolíticos es seguro.

3.4 EN COMBINACIÓN CON ANTIBIÓTICOS

Los antibióticos betalactámicos tienen la posibilidad de interferir con los receptores GABA inhibidores del SNC; con concentraciones plasmáticas altas en el organismo podrían causar una neurotoxicidad reflejada en convulsiones,

mioclonías, confusión, letargia, alucinaciones que podrían conducir al coma (31). Esto sucede porque al estar presentes ambos fármacos se genera una competencia entre ocupar el receptor, como sería el caso del antibiótico, o inhibir su función, en caso de los ansiolíticos. Tendríamos que ajustar dosis del ansiolítico para que ambos tengan efectividad en el organismo.

De no lograr este ajuste previo, es más probable la presencia de una crisis ansiosa por falla en el efecto del fármaco, nuestro paciente puede presentar síntomas descritos anteriormente y tendremos que manejarlos.

El Triazolam tiene interacciones desfavorables con macrólidos como eritromicina y claritromicina, pues aumenta sus concentraciones plasmáticas, lo que se traduce en un efecto ansiolítico mayor. Destaco nuevamente la importancia de conocer la historia clínica completa del paciente y la polifarmacia que tenga, pues este fármaco está indicado para el tratamiento de insomnio transitorio y podría estar previamente prescrito en nuestro paciente.

3.5 EN COMBINACIÓN CON ANTIVIRALES

Actualmente no se ha relacionado ningún evento adverso o interacción desfavorable en el empleo simultáneo de estos fármacos, por lo que su uso es seguro y los resultados en la terapéutica de cada medicamento son los deseados.

3.6 EN COMBINACIÓN CON ANTIMICÓTICOS

Son los derivados azólicos los que podrían causar una interacción no deseada por ser inhibidores del citocromo P450, lo que nos provocaría un aumento en la concentración plasmática del ansiolítico.

Algunas recomendaciones y actitudes que nos pueden facilitar la identificación y prevención de tener una interacción desfavorable son:

- Tener presente que no siempre que se administran más de 2 fármacos conjuntamente se produce una interacción.
- Se deben conocer bien las características de los fármacos que prescribimos de forma habitual, incluso el riesgo de interacciones.
- Sospechar de una interacción cuando hay reacciones adversas en un paciente polimedicado.
- Revisión de todos los fármacos activos, según su perfil de riesgo para las indicaciones apropiadas y alcanzar el objetivo con menor dosis efectiva.
- Si es posible, suspender el fármaco que provoca la interacción, o el fármaco afectado por la interacción. Las alternativas podrían ser reducir la dosis o cambiar el tiempo de administración.
- Una vez que un fármaco se selecciona por su óptimo perfil de seguridad, se debe observar al paciente el tiempo suficiente para que se logre un equilibrio adecuado.
- Documentar y comunicar a otros profesionales de la salud el manejo de las interacciones farmacológicas para mejorar la continuidad de la atención (fármaco vigilancia) (30,33).

CAPÍTULO IV. COMPLICACIONES

4.1 CRISIS DE ANSIEDAD

La evaluación del paciente con ansiedad debería incluir una anamnesis por aparatos, comprobación de la medicación (incluidos compuestos de herbolario), consumo de tóxicos, una exploración física centrada en las quejas sintomatológicas e inquirir sobre la funcionalidad.

Según el Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales se considera crisis de angustia o ataque de pánico la aparición súbita de miedo o incomodidad intensos, además de presentar al menos cuatro de los siguientes síntomas:

4.1.1 SIGNOS Y SÍNTOMAS

1. Aumento de frecuencia cardíaca y respiratoria
2. Dilatación pupilar
3. Sudoración
4. Sensación de dolor sin haber estímulo
5. Sensación de dificultad para respirar
6. Sensación de ahogo
7. Tensión
8. Estrés
9. Apretamiento de dientes
10. Temblores
11. Náuseas o malestar abdominal
12. Escalofríos
13. Desrealización o despersonalización

4.1.2 TRATAMIENTO

Ante la ansiedad aguda, si el paciente presenta sintomatología ansiosa leve o moderada, asociada o no a un evento estresante, se debería optar por un enfoque conservador, que consiste en intentar tranquilizar al paciente e inducirle a respirar de forma pausada para evitar la alcalosis respiratoria. Si ésta se produjese, haremos que respire en una bolsa de papel durante unos minutos. Hay que monitorear los signos vitales, modificar el ambiente como poner música, impulsar al paciente a realizar respiraciones rítmicas e intercalar pequeños descansos (3,34).

Farmacoterapia.

En caso de falta de mejoría o de sintomatología grave, se optará por la utilización de una benzodiazepina, preferentemente una de efecto rápido. Administraremos Lorazepam a dosis de 2 miligramos por vía sublingual, pudiendo aumentar otro miligramo a los 15 minutos si no obtenemos el efecto deseado.

Recomendaciones preventivas.

Para evitar la “ansiedad anticipatoria” a la visita del dentista en pacientes donde la motivación psicológica no sea suficiente, se recomienda el empleo de ansiolíticos de corta duración, como el Bromazepam a dosis de 1,5 a 3 miligramos una hora antes de acudir a la consulta (3).

Si la ansiedad excede a la crisis puntual y comienza a afectar la funcionalidad del paciente, se deberá plantear la posibilidad de un trastorno de ansiedad,

para lo que necesitará un tratamiento específico, ya sea un tratamiento psicoterapéutico o el farmacológico (Ilustración 3).

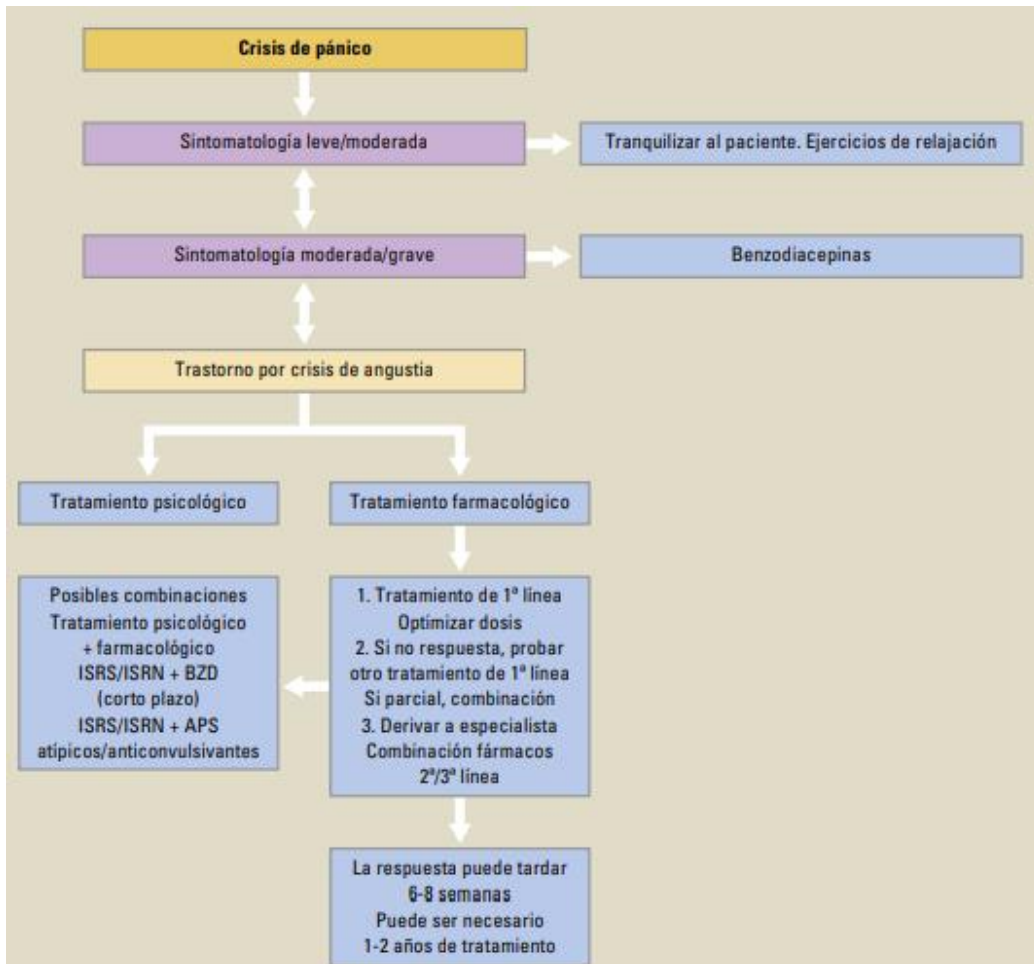


Ilustración 3. Protocolo a seguir en la sintomatología ansiosa (34).

4.2 DEPRESIÓN RESPIRATORIA

Dentro de las complicaciones más peligrosas en el uso de depresores del SNC está la depresión respiratoria, la cual será asociada a un mal intercambio gaseoso e hipoxia; si no diagnosticamos y tomamos acción a tiempo, se puede complicar aún más a un paro cardiorrespiratorio, así como dejar secuelas neurológicas irreversibles.

Es la manifestación clínica más importante cuando existe una sobredosis de sedantes, depresores del SNC. Los signos y síntomas que considerar se describen a continuación.

4.2.1 SIGNOS Y SÍNTOMAS

1. El paciente tuvo una administración reciente de sedantes-hipnóticos.
2. Disminución del nivel de consciencia.
3. Presencia de somnolencia que nos lleve a la inconsciencia.
4. Disminución de la frecuencia respiratoria.
5. Falta de coordinación motora.
6. Dificultad para hablar.

4.2.2 TRATAMIENTO

La literatura nos menciona que los pasos a seguir son los siguientes:

1. Suspender el tratamiento dental. Dependerá del estado de consciencia y de la vía de administración del ansiolítico. Se manifestará la reducción del estado de consciencia en minutos si fue por vía intravenosa, o en una hora aproximadamente si fue por vía oral.

- a. Posición en el sillón. Colocar al paciente en decúbito con las piernas elevadas, con la cabeza girada a un lado para evitar broncoaspiración.
2. Verificación de la vía aérea y Soporte Básico de Vida (SVB). En caso de presentarse paro respiratorio, iniciar la reanimación cardiopulmonar.
3. Monitoreo de signos vitales. Dar seguimiento de forma continua, verificando cifras de la frecuencia cardiaca, respiratoria, presión arterial y oximetría de pulso.
4. En caso de ser necesario, llamar a emergencias para obtener una resolución más rápida de la urgencia.
5. Oxigenoterapia. Puede aplicarse oxígeno de 3 a 5 L/min, por puntas nasales o bolsa-reservorio. En caso de que la depresión respiratoria sea más profunda y tenga trastornos de la respiración graves o periodos de apnea, se deberá ventilar con ayuda de una bolsa-mascarilla-válvula (Ambú).
6. Administración de antídotos específicos.
 - a. Antagonista de BDZ: **Flumazenil**. En dosis de 0.2mg cada 15 seg., la reversión deberá evaluarse a los 45 seg; si no hay recuperación al minuto, se suministrará otra dosis de 0.2 mg, que se repite cada 5 minutos hasta su recuperación o hasta alcanzar 1mg.
7. Recuperación y observación. Si la sobredosis fue grave hay que vigilar al paciente por horas en un área de urgencias hasta su recuperación; cuando no es tan grave la urgencia se observa algunas horas hasta su mejoría.

Algunos puntos importantes que debemos recordar es individualizar las dosis administradas a cada paciente, estar preparados para la urgencia y reconocer y esperar efectos adversos de los fármacos.

Los factores causantes de este tipo de situaciones son una evaluación preoperatoria inadecuada, falta de conocimiento de la farmacología y un monitoreo inadecuado o deficiente durante el procedimiento (35).

CONCLUSIONES

Actualmente en nuestra consulta podemos hacer uso de las benzodiazepinas disponibles, siempre y cuando sea de nuestro conocimiento su mecanismo de acción y los posibles eventos adversos al interactuar con otros fármacos que también administremos o que el paciente tenga como base.

Las interacciones farmacocinéticas son de las más frecuentes y podrían surgir durante la absorción, distribución, metabolismo o excreción de los medicamentos. El citocromo P450 juega un papel muy importante, puesto que en él se van a llevar a cabo la mayoría de los procesos enzimáticos de las células. La mayoría de los fármacos que nosotros administramos se metabolizan en el hígado, por lo que es un factor más para tener en cuenta para conservar la integridad de nuestros pacientes.

La observación clínica y el trato que tengamos con los pacientes son de suma importancia, pues será la base para identificar conductas nerviosas o ansiosas desfavorables a la hora de llevar a cabo una terapéutica laboriosa, que ponga a la persona en un estado de alerta.

Si se nos presentan las complicaciones descritas en este trabajo, debemos mantener la calma y seguir los protocolos. Procurar tener el equipo y fármacos necesarios en el consultorio disponibles y a la mano, así como los teléfonos de emergencias. Mantenernos actualizados en la evolución de los medicamentos, así como en la técnica de reanimación cardiopulmonar, los protocolos de oxigenoterapia y la psicología del paciente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Amaíz AJ, Flores MA. Abordaje de la ansiedad del paciente adulto en la consulta odontológica: propuesta interdisciplinaria. *Odontol Vital* [Internet]. 2016;1(24):21–8. Available from: https://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1659-07752016000100021
2. Fernández García A, González Viña A, Peña Machado M de losÁngeles. Bases científicas para el uso de benzodiazepinas. *Rev Cuba Med Gen Integr* [Internet]. 2003;19(1). Available from: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21252003000100014&lng=es.
3. Carrión Bolaños J, Perea Pérez B, Martín Cerrato A, Labajo González E. Actualización en el empleo de Benzodiacepinas en Odontología. *Cient Dent* [Internet]. 2007;4(2):115–20. Available from: https://www.researchgate.net/publication/319112323_Actualizacion_en_el_empleo_de_Benzodiacepinas_en_Odontologia
4. Cabrera Schulmeyer MC, Pavéz Herrera M, Soriano Maquiavello M, Iweins Alarcón M, Burattini F. Sedación en la oficina del odontólogo ¿Midazolam o Clonazepam? *Anest Analg Reanim* [Internet]. 2017;30(2):36–48. Available from: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-12732017000300036
5. Pita Calandre E, J MI. Fármacos ansiolíticos e hipnóticos. *Rev Asoc Esp Neuropsiq* [Internet]. 1992;12(1):29–35. Available from: <http://www.revistaaen.es/index.php/aen/article/viewFile/15244/15105>
6. Rodríguez Palomares C, Obrador Vera GT. Ansiolíticos: benzodiazepinas, fármacos similares y antagonistas. In: *Fichero*

- Farmacológico [Internet]. McGrawHill; 2013. Available from: <https://accessmedicina-mhmedical-com.pbidi.unam.mx:2443/content.aspx?bookid=1510§ionid=98008134>
7. Gallagher C. Benzodiazepines: Sedation and agitation. *Dent Update*. 2016;43(1):83–9.
 8. Navas Orozco W, Vargas Baldares MJ. Trastornos De Ansiedad: Revisión dirigida para atención primaria. *Rev Medica Costa Rica y Centroam* [Internet]. 2012;69(604):497–507. Available from: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revmedcoscen/rmc-2012/rmc125k.pdf>
 9. Catenaccio V, Sosa V, Danza Á, López M, Speranza N, Tamosiunas G. Promoviendo una prescripción racional de las benzodiacepinas. *Boletín Farm* [Internet]. 2011;2(4). Available from: http://www.boletinfarmacologia.hc.edu.uy/index.php?option=com_content&task=view&id=89&Itemid=60
 10. Rodríguez Carranza R. Diazepam: Sedantes hipnóticos y ansiolíticos. In: *Vademécum Académico de Medicamentos*. 6th ed. McGrawHill; 2013.
 11. López Vantour A, Aroche Arzuaga A, Bestard Romero J, Ocaña Fontela N. Uso y abuso de las benzodiazepinas. *MEDISAN* [Internet]. 2010;14(4):555–66. Available from: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192010000400017
 12. Costa S, Ballesteros J. Evolución de la fármaco-terapéutica hacia la aplicación racional de los medicamentos (continuación 2da parte). *Actas Odontológicas*. 2007;4(2):32–9.
 13. Rodríguez Palomares C, Obrador Vera GT. Anestésicos locales. In:

- Fichero Farmacológico [Internet]. McGrawHill; 2013. Available from: <https://accessmedicina-mhmedical-com.pbidi.unam.mx:2443/content.aspx?sectionid=98008082&bookid=1510&Resultclick=2>
14. Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC. Anestésicos locales. In: Mackie WACK, editor. Goodman & Gilman: Las Bases Farmacológicas De La Terapéutica [Internet]. 13th ed. McGrawHill; 2019. Available from: <https://accessmedicina-mhmedical-com.pbidi.unam.mx:2443/content.aspx?sectionid=202811174&bookid=2457&Resultclick=2>
 15. León ME. Anestésicos locales en odontología. Colomb Med. 2001;32(3):137–40.
 16. Meechan JG. Polypharmacy and Dentistry: 1 . Introduction and Interactions with. Dent Update. 2002;29(7):325–30.
 17. Malamed SF. Farmacología de los anestésicos locales. In: Manual de Anestesia local. 6th ed. Elsevier; 2013. p. 25–38.
 18. Pireto Setién JM. Antiinflamatorios No Esteroideos (AINEs). ¿Dónde estamos y hacia dónde nos dirigimos? Cient Dent [Internet]. 2007;43(2):203–12. Available from: <http://www.coem.org.es/sites/default/files/revista/cientifica/vol4-n3/Revision.pdf>
 19. Burke A, Smyth E, FitzGerald GA. Agentes analgésicos-antipiréticos y antiinflamatorios; farmacoterapia de la gota. In: Goodman & Gilman: Las Bases farmacológicas de la terapéutica. 11th ed. McGrawHill; 2007. p. 671–706.
 20. Rodríguez Palomares C, Obrador Vera GT. Antiinflamatorios, analgésicos y antipiréticos no esteroideos (AINE) y acetaminofén. In:

Fichero Farmacológico [Internet]. McGrawHill; 2013. Available from: <https://accessmedicina-mhmedical-com.pbidi.unam.mx:2443/content.aspx?bookid=1510§ionid=98011711>

21. Negm AA, Furst DE. Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos, fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad, analgésicos no opioides y medicamentos utilizados en la gota. In: Katzung BG, editor. Farmacología básica y clínica. 14th ed. McGrawHill; 2019.
22. Sangay Callirgos C, Carderías Talavera V. Antibioticos en odontología (primera parte). Fo Facultad de Odontología. 2005;2(1):41–5.
23. Calvo J, Martínez-Martínez L. Mecanismos de acción de los antimicrobianos. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2009;27(1):44–52.
24. Chambers HF. Principios generales de la antibióticoterapia. In: Goodman & Gilman: Las Bases farmacológicas de la terapéutica. 11th ed. McGrawHill; 2007. p. 1095–6.
25. Bado I, Cordeiro N, García V, Robino L, Seija V. Principales Grupos Antibioticos. Inst Hig [Internet]. 2015;1–23. Available from: <http://higiene1.higiene.edu.uy/DByV/Principales grupos de antibi%F3ticos.pdf>
26. Raasch RH. Farmacología de antimicrobianos. In: Tintinalli Medicina de urgencias. 8th ed. McGrawHill; 218AD.
27. Valdés BSG. Estructura y actividad de los antifúngicos. Rev Cuba Farm. 2005;39(2):1–15.
28. Allevato MAJ, Negroni R, Galimberti R. Antifúngicos. Ayer, hoy y mañana. Actual Ter dermatologicas. 2007;30(1):8–19.
29. Herrera Acero YP, Vargas Hurtado JH. Eventos adversos a

medicamentos por interacciones farmacológicas reportados al programa distrital de farmacovigilancia de Bogotá, D. C. 2011-2014. [Internet]. Universidad de ciencias aplicadas y ambientales U.D.C.A.; 2015. Available from: [https://repository.udca.edu.co/bitstream/11158/338/1/EVENTOS ADVERSOS A MEDICAMENTOS POR IF REPORTADOS AL PDF DE BÓGOTÁ 2011-2014.pdf](https://repository.udca.edu.co/bitstream/11158/338/1/EVENTOS_ADVERSOS_A_MEDICAMENTOS_POR_IF_REPORTADOS_AL_PDF_DE_BÓGOTÁ_2011-2014.pdf)

30. Morales-Olivas FJ, Estañ L. Interacciones medicamentosas. Nuevos aspectos. *Med Clin (Barc)* [Internet]. 2006;127(7):269–75. Available from: <http://dx.doi.org/10.1157/13091269>
31. Flores JM, Ochoa Zaragoza MG, López Rodríguez LL, Trejo Partida EA, Morelos Valencia AG. Drug interactions related to the administration of beta-lactam antibiotics. *Rev la Asoc Dent Mex*. 2016;73(5):227–34.
32. Malamed SF. Evaluación física y psicológica. In: *Manual de Anestesia local*. 6th ed. Elsevier; 2013. p. 150.
33. Secretaría de Salud. Guía de Práctica Clínica de Interacciones farmacológicas potenciales en la atención del adulto mayor. [Internet]. México; 2010. Available from: [http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/IMS S-688-INTERACCIONES_FARMACOLOGICAS_ADULTO_MAYOR/IMS-688-13-GER-INTERAC_FARMAC_EN_ADULTO_MAYOR.pdf](http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/IMS-S-688-INTERACCIONES_FARMACOLOGICAS_ADULTO_MAYOR/IMS-688-13-GER-INTERAC_FARMAC_EN_ADULTO_MAYOR.pdf)
34. González González M, Fadón Martín P. Protocolo diagnóstico y terapéutico del trastorno por crisis de ansiedad. *Med Form Médica Contin Acreditado*. 2019;12(84):4957–61.
35. Gutiérrez Lizardi P, Silva Peza L. Sedantes. In: *Urgencias Médicas en odontología*. 2da ed. Manual Moderno; 2012. p. 292–5.

ANEXOS

Abreviaturas

AINES	Antiinflamatorios no esteroideos
ASA	Ácido acetilsalicílico
BDZ	Benzodiazepinas
COX	Ciclooxigenasa
GABA	Ácido gamma-aminobutírico
PG	Prostaglandinas
SCV	Sistema cardiovascular
SNC	Sistema nervioso central
SVB	Soporte básico de vida
VIH	Virus de Inmunodeficiencia Humana
VZV	Virus Varicela-Zóster