



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO

---

---



## FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

INTERACCIONES DE ALPRAZOLAM,  
CLONAZEPAM Y DIAZEPAM CON LOS  
ANESTÉSICOS LOCALES DE MAYOR USO EN  
ODONTOLOGÍA.

TESINA

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

**CIRUJANA DENTISTA**

P R E S E N T A:

HAIFA KERLI LEVY CAMPOS

TUTOR: Mtro. CRUZ HÉCTOR MAGAÑA MEDINA

 VoBo



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.

## AGRADECIMIENTO.

Mi mayor agradecimiento a Dios, porque es quien me ha permitido llegar hasta donde estoy hoy en día. De manera especial agradezco a mi madre Maria Graciela Campos Carranco, por ser mi principal apoyo y sustento, por acompañarme en las buenas y en las malas aun cuando veía que era un mal día siempre estuvo allí. A quien debo todo lo que tengo y todo lo que soy, siempre mostrandome el ejemplo de dedicación y lucha constante para lograr lo que te propones.

Agradezco a mi familia por su apoyo en el desarrollo de mi carrera, con mucho cariño a mi hermana Tikva por su apoyo incondicional en el transcurso de mi carrera, a mi tío Pepe por auxiliarme cuando tenia dudas de como hacer alguna actividad también a mi abuelita por siempre estar orgullosa de su nieta y a mi abuelito que se que desde el cielo esta orgulloso de mi. A mi mejor amigo George Uribe por su apoyo y compañía durante estos siete años de carrera profesional, viviendo juntos momentos inolvidables e irrepetibles, a mi amiga Shanie Belmont por esas desveladas y siempre apoyarnos la una a la otra.

Mi eterno cariño para la Universidad Nacional Autónoma de México que me formo como profesional.

Haifa Kerli Levy Campos

# ÍNDICE

<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	1
<b>ANTECEDENTES</b> .....	3
<b>CAPÍTULO 1: SISTEMA NERVIOSO CENTRAL Y NEUROTRANSMISORES</b> .....	3
1.1 ANATOMÍA SISTEMA NERVIOSO CENTRAL. ....	4
1.2 FISIOLÓGÍA DEL SISTEMA NERVIOSO. ....	7
1.2.1 TRANSMISIÓN DE IMPULSOS, POTENCIAL DE ACCIÓN Y NEUROTRANSMISIÓN. ....	8
1.2.2 TIPOS DE NEUROTRANSMISORES. ....	10
<b>CAPÍTULO 2: TRASTORNO DE ANSIEDAD</b> .....	11
2.1 CLASIFICACIÓN DE LOS TRASTORNOS DE ANSIEDAD. ....	14
2.2 ANSIEDAD AGUDA. ....	14
2.3 TRASTORNO DE PÁNICO. ....	14
2.4 TRASTORNOS FÓBICOS.....	14
2.5 TRASTORNO DE ANSIEDAD GENERALIZADA .....	15
2.6 NEUROTRANSMISORES RELACIONADOS CON EL TRASTORNO DE ANSIEDAD.....	15
<b>CAPÍTULO 3: BENZODIACEPINAS</b> .....	16
3.1 ALPRAZOLAM: .....	17
3.2 DIAZEPAM: .....	19
3.3 CLONAZEPAM:.....	24
<b>CAPÍTULO 4: ANESTÉSICOS LOCALES</b> .....	28
4.1 LIDOCAÍNA.....	30
4.2 ARTICAÍNA.....	33
4.3 MEPIVACAÍNA.....	35
4.4 PRILOCAÍNA.....	37
<b>CAPÍTULO 5: INTERACCIONES DE BENZODIACEPINAS CON ANESTÉSICOS LOCALES</b> .....	40
<b>CONCLUSIONES</b> .....	42
<b>BIBLIOGRAFÍA</b> .....	43

## Introducción

El origen de la práctica médica en general y en este caso la odontológica, está en la necesidad del ser humano para buscar y solicitar un servicio profesional. Entre las motivaciones o necesidades más frecuentes de los futuros pacientes se encuentra en primer término el dolor, la molestia crónica, la falta o disminución de alguna función, urgencias traumáticas, estética, solicitar una segunda opinión, etc.<sup>1</sup>

En muchas ocasiones el trabajo del Cirujano Dentista, requiere del uso de anestésicos locales y tiene que atender una serie de pacientes con diferentes características por ejemplo: hipertensos, diabéticos, con enfermedades gastrointestinales y en ocasiones pueden presentar condiciones específicas relacionadas, por lo que las dosis de los anestésicos pueden ser variables para alcanzar el efecto deseado.<sup>1</sup>

Es importante recordar que se debe actuar con precaución al administrar el anestésico al paciente, más allá de las declaraciones del propio paciente, debe suministrarlo conociendo previamente las eventuales consecuencias que puede acarrear para el atendido, máxime cuando se trata de personas que puedan ser un grupo de riesgo. En el caso de los pacientes bajo tratamiento médico, es nuestra responsabilidad saber que interacciones farmacológicas se pueden presentar con los anestésicos locales que se aplicarán.<sup>1</sup>

Actualmente sabemos que la pandemia por el COVID-19, es una amenaza para la salud mundial y el impacto mental es reflejado como miedo y estrés por haber condicionado a millones de personas a permanecer en su domicilio sin certidumbre de la supervivencia y el bienestar.<sup>2</sup> Debido a esto las personas buscan ayuda profesional y tratamiento, el cual puede o no incluir medicamentos.

En este trabajo abordaremos brevemente el tema de los trastornos causados por la ansiedad, su tratamiento y la implicación que esto tienen para el Cirujano Dentista en la consulta, ya que en el tratamiento de estas condiciones, se emplean habitualmente sustancias como las benzodiazepinas que producen un efecto tranquilizante. Actúan reduciendo los síntomas en cuestión de minutos y disminuyen tanto la intensidad como la frecuencia de los episodios de angustia.

## Dentista

El trabajo más creativo del mundo.

Involucra: tacto, relaciones públicas, higiene, psicología, paciencia, educación, juicio, coraje.

Cualquiera que pueda manejar todo esto. Es alguien muy especial.

Anónimo.

(Traducción del original en inglés del Dr. Juan Manuel Briseño Cerda). <sup>1</sup>

## OBJETIVO:

Revisar las posibles interacciones entre algunas de las benzodiazepinas más utilizadas y los anestésicos locales de mayor uso en odontología. Con la finalidad de evitar eventos adversos relacionados con estas substancias.

## Antecedentes

La ansiedad puede definirse como una anticipación de un daño o desgracia futura, acompañada de un sentimiento de disforia y tensión, es importante entender la ansiedad como un sentimiento normal ante determinadas situaciones y que sólo cuando sobrepasa ciertos límites o la capacidad adaptativa del individuo se convierte en patológica.<sup>2</sup>

La pandemia está provocando un incremento en la demanda de servicios de salud mental. El duelo, el aislamiento, la pérdida de ingresos y el miedo están generando o agravando trastornos de salud mental. Muchas personas han aumentado su consumo de alcohol o drogas y sufren crecientes problemas de insomnio y ansiedad.<sup>3</sup>

En México los trastornos de ansiedad cuentan con una prevalencia a lo largo de la vida de 14.3%, siendo mayor para las mujeres que para los hombres (18.5% vs 9.5%). La edad de inicio frecuentemente se identifica a lo largo de la adolescencia y de la adultez temprana.<sup>5</sup>

Es muy probable, que por las condiciones que se han tenido debido a la pandemia, el número de personas con tratamiento farmacológico para los trastornos de ansiedad se incremente. Entonces será de suma importancia para el Cirujano Dentista, conocer las sustancias utilizadas en estos tratamientos y sus probables interacciones con los medicamentos que más utiliza para ofrecerles un tratamiento seguro y eficaz.

## Capítulo 1: Sistema nervioso central y neurotransmisores.

El sistema nervioso es un sistema complejo que transmite señales eléctricas a diferentes partes del cuerpo, las cuales coordinan las acciones voluntarias e involuntarias. Estos mensajes entre el cerebro y el resto del cuerpo avanzan de forma bidireccional. Y este intercambio de información se produce mediante la actividad de sustancias denominadas neurotransmisores, que tienen amplia distribución y funciones.<sup>6</sup> Por lo tanto, para entender el origen y tratamiento de los trastornos de ansiedad es necesaria una revisión de estos temas.

# CAPÍTULO 1: SISTEMA NERVIOSO CENTRAL Y NEUROTRANSMISORES.

## 1.1 Anatomía Sistema Nervioso Central.

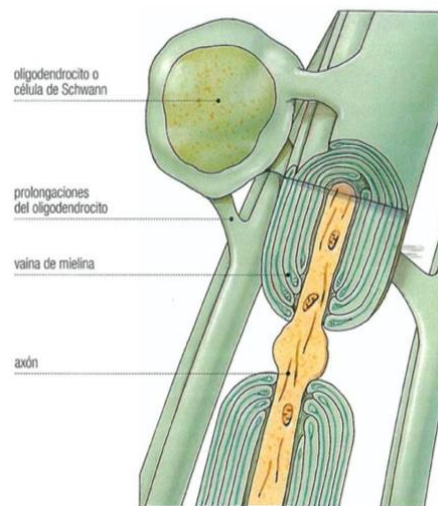
Las neuronas tienen una estructura básica y constan de 3 partes esenciales: cuerpo neuronal, dendritas y axones. El cuerpo o soma neuronal contiene el núcleo y el citoplasma, con todos sus organelos intracelulares, rodeado por la membrana plasmática. Las dendritas son prolongaciones cortas ramificadas, en general múltiples, a través de las cuales la neurona recibe estímulos procedentes de neuronas vecinas con las cuales establece una sinapsis o contacto entre células. El axón es una prolongación, generalmente única y de longitud variable, a través de la cual el impulso nervioso se transmite desde el cuerpo celular a otras células nerviosas, se divide en terminaciones especializadas que contactarán con otras neuronas u órganos efectores.<sup>7</sup>

El lugar de contacto entre dos neuronas o entre una neurona y un órgano efector es la sinapsis. Para formar la sinápsis, el axón de la célula presináptica se ensancha formando los bulbos terminales o terminal presináptica, los cuales contienen sacos membranosos diminutos, llamados vesículas sinápticas que almacenan un neurotransmisor químico.<sup>6</sup> Las principales células de la neuroglia son: astrocitos, oligodendrocitos, células ependimarias, células de Schwann, y células satélites.<sup>7</sup>

Los astrocitos, son pequeñas células de aspecto estrellado que se encuentran en todo el Sistema Nervioso Central (SNC), forman un armazón estructural y de soporte para las neuronas y los capilares gracias a sus prolongaciones citoplasmáticas.<sup>7</sup>

Los oligodendrocitos o célula de Schwann, son células más pequeñas, con menos procesos celulares. Su principal función es la síntesis de mielina y la mielinización de los axones de las neuronas en el SNC.<sup>7</sup>

La microglia, son células pequeñas con función fagocitaria, importantes en la mediación de la respuesta inmune dentro del SNC.

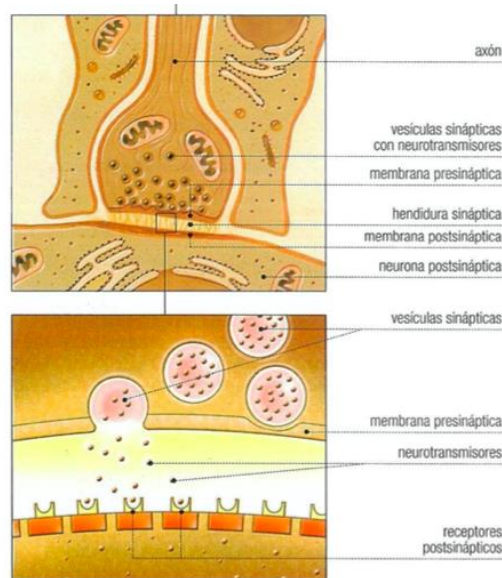




Tienen su origen en las células madre hematopoyéticas embrionarias.<sup>7</sup> Las células endoteliales, son células ciliadas que tapizan la pared del sistema ventricular y del epéndimo. Son células móviles que contribuyen al flujo del líquido cefalorraquídeo (LCR). Las células satélite, son células de soporte de las neuronas de los ganglios del Sistema Nervioso Periférico (SNP).<sup>7</sup>

En un corte fresco del encéfalo o la médula espinal, algunas regiones son de color blancobrilante, y otras grisáceas. La sustancia blanca corresponde a la sustancia del encéfalo y la médula espinal formada por fibras nerviosas mielínicas y por tejido neuroglial. Es el color blanco de la mielina lo que le confiere su nombre.<sup>7</sup>

La sustancia gris, está integrada por neuronas y sus prolongaciones, fibras nerviosas mielínicas y amielínicas y células gliales. Su color grisáceo se debe a la escasez de mielina.<sup>7</sup>



El líquido cefalorraquídeo es transparente e incoloro; protege el encéfalo y la médula espinal contra lesiones químicas y físicas, además de transportar oxígeno, glucosa y otras sustancias químicas necesarias de la sangre a las neuronas y neuroglia.<sup>7</sup>

El encéfalo humano contiene alrededor de 100,000 millones de neuronas. El encéfalo consta de cuatro partes principales: el tronco del encéfalo, cerebelo, diencefalo y cerebro.<sup>6</sup>

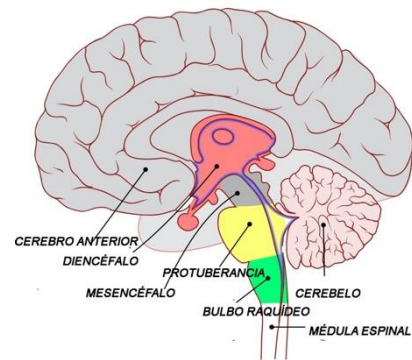
El tronco del encéfalo consta de tres partes: el bulbo raquídeo, la protuberancia y el mesencéfalo, de ahí salen diez de los doce pares craneales, los cuales se ocupan de la inervación de estructuras situadas en la cabeza. El bulbo raquídeo es la parte del encéfalo que se une a la médula espinal y constituye la parte inferior del tronco encefálico. En el bulbo se localizan fascículos ascendentes (sensoriales) y descendentes (motores) que comunican la médula espinal con el encéfalo, además de numerosos núcleos o centros (masas de sustancia gris) que regulan diversas funciones vitales, como

la función respiratoria, los latidos cardíacos y el diámetro vascular. El mesencéfalo se extiende desde la protuberancia hasta el diencefalo.<sup>7</sup>

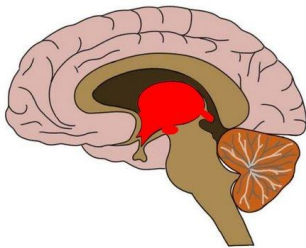
Entre los núcleos que comprende el mesencéfalo se encuentra la sustancia negra y los núcleos izquierdo y derecho, los cuales participan en la regulación subconsciente de la actividad muscular.<sup>7</sup>

En el tronco del encéfalo también se sitúa la formación reticular, esta formación se extiende a lo largo de todo el tronco del encéfalo y llega también hasta la médula espinal y el diencefalo. Este sistema se encarga de mantener la conciencia y el despertar.<sup>7</sup>

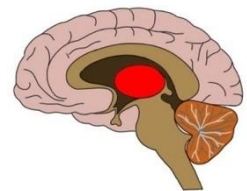
El cerebelo ocupa la porción posteroinferior de la cavidad craneal detrás del bulbo raquídeo y protuberancia, tiene forma de mariposa. La función principal del cerebelo es la coordinación de los movimientos. Además participa en la regulación de la postura y el equilibrio.<sup>7</sup>



El diencefalo se sitúa entre el tronco del encéfalo y el cerebro, y consta de dos partes principales: el tálamo y el hipotálamo.<sup>7</sup>



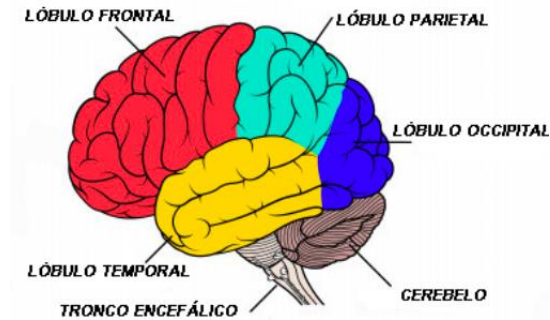
El tálamo consiste en dos masas simétricas de sustancia gris organizadas en diversos núcleos, con fascículos de sustancia blanca, desempeña una función esencial en la conciencia y la adquisición de conocimientos, lo que se denomina cognición, así como en el control de las emociones y la memoria. Asimismo, participa en el control de acciones motoras voluntarias y el despertar.<sup>7</sup>



El cerebro forma la mayor parte del encéfalo y se apoya en el diencefalo y el tronco del encéfalo. Es la “cuna de la inteligencia”, que permite a los seres humanos leer, escribir, hablar, realizar cálculos, componer música, recordar el pasado, planear el futuro e imaginar lo que no ha existido.<sup>7</sup>

La superficie de la corteza cerebral está llena de pliegues que reciben el nombre de circunvoluciones. Las depresiones más profundas entre

esos pliegues se denominan cisuras, y las menos profundas, surcos. La cisura más prominente, hendidura interhemisférica, divide el cerebro en dos hemisferios cerebrales, derecho e izquierdo. Cada hemisferio cerebral se subdivide en cuatro lóbulos, que se denominan según los huesos que los envuelven: frontal, parietal, temporal y occipital.<sup>7</sup>



La sustancia blanca subyacente a la corteza cerebral consiste en axones mielínicos organizados en fascículos, los cuales transmiten impulsos entre circunvoluciones de un mismo hemisferio, entre los dos hemisferios (cuerpo calloso) y entre el cerebro y otras partes del encéfalo a la médula espinal o viceversa.<sup>7</sup>

## 1.2 Fisiología del sistema nervioso.

El sistema nervioso regula tres funciones básicas:

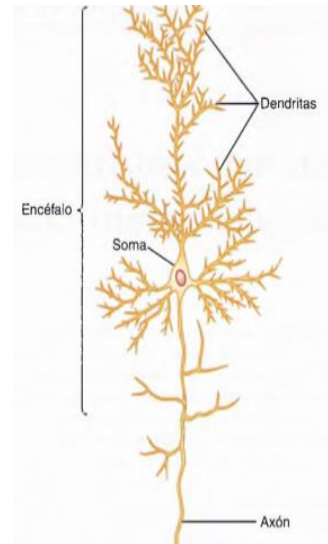
1. Funciones sensoriales: gran parte de las actividades del sistema nervioso se inician por la experiencia sensorial que llega de los receptores sensoriales, como receptores visuales, auditivos, táctiles u otros.<sup>7</sup>
2. Funciones integradoras: consisten en la capacidad del SNC de procesar la información sensorial, analizándola y almacenando parte de ella, lo cual va seguido de la toma de decisiones para que tenga lugar una respuesta apropiada.<sup>7</sup>
3. Funciones motoras: las funciones motoras consisten en responder a las decisiones de la función integradora para regular diversas actividades corporales.<sup>7</sup>

### 1.2.1 Transmisión de impulsos, potencial de acción y neurotransmisión.

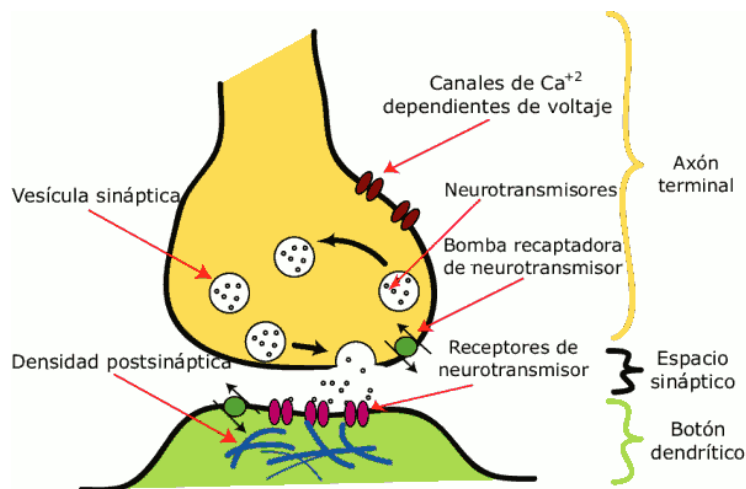
Las neuronas son las células responsables de las funciones atribuidas al sistema nervioso: pensar, razonar, control de la actividad muscular, sentir, etc.<sup>7</sup>

Una sustancia transmisora puede aumentar o suprimir la respuesta de la neurona blanco a transmisores excitatorios o inhibitorios clásicos mientras que producen poco o ningún cambio, en el potencial de membrana o en la conductancia iónica cuando se aplica solo.<sup>9</sup>

Los neurotransmisores se sintetizan en los cuerpos celulares o en las terminales de las neuronas y se almacenan en vesículas hasta que se liberan al interior de una sinapsis, la liberación se activa mediante la despolarización de la membrana y la entrada de calcio en la célula, el calcio provoca la interacción de las proteínas de la vesícula de almacenamiento y las proteínas de ataque de membrana, lo que conduce a la fusión de las vesículas con la membrana y a la exocitosis del neurotransmisor. Tras la exocitosis, el neurotransmisor puede activar los receptores pre y postsinápticos, o en el interior del citoplasma.<sup>9</sup>



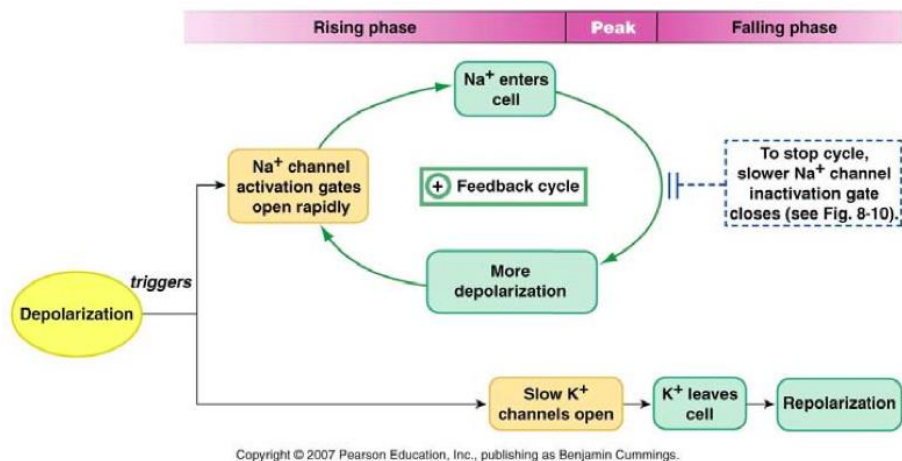
La influencia neta del entorno químico sobre la neurotransmisión depende de las concentraciones de neurotransmisores excitatorios e inhibitorios que actúan en una sinapsis concreta.<sup>9</sup>



Si un potencial de membrana postsináptico excitatorio alcanza el umbral de disparo, se conduce un potencial de acción a lo largo de la membrana dendrítica y axonal, y provoca la liberación de un neurotransmisor desde la terminal nerviosa.<sup>9</sup>

Un potencial de membrana postsináptico inhibitorio hiperpolariza la membrana neuronal e inhibe la descarga de potenciales de acción.<sup>9</sup> Dependiendo de si un potencial de membrana presináptico es excitatorio o inhibitorio, producirá un aumento o una disminución de la liberación de un neurotransmisor desde una neurona.<sup>9</sup>

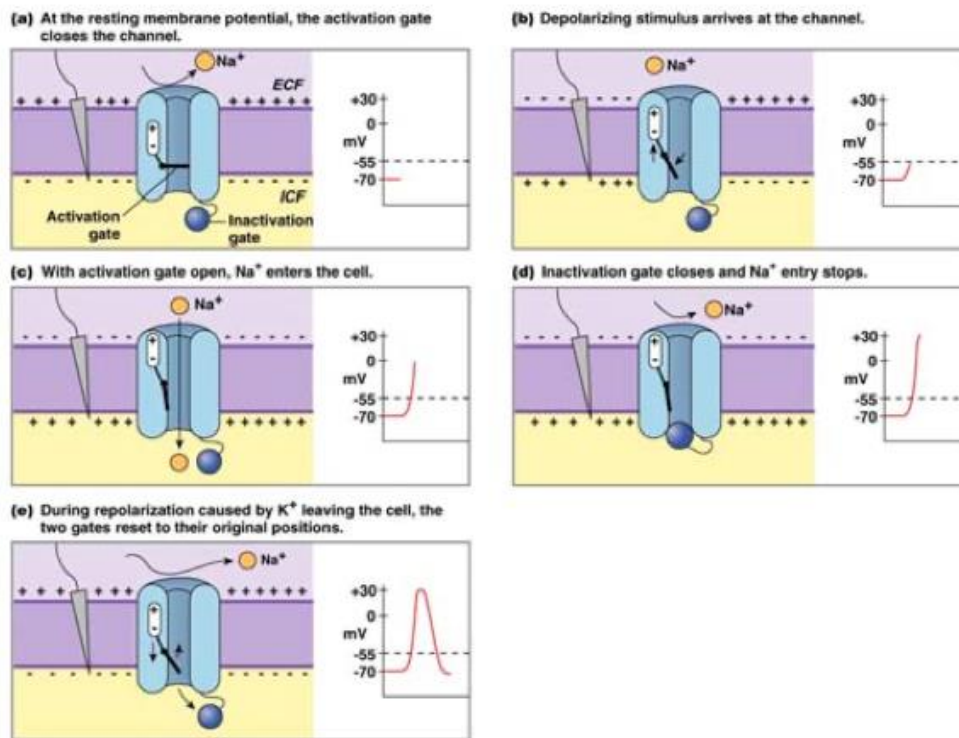
Potencial de acción: cuando se produce un estímulo en una neurona se produce un cambio en el potencial de membrana en reposo, estos cambios constituyen el potencial de acción que es un cambio brusco y transitorio del potencial de membrana en reposo y se debe a una redistribución temporal de la carga iónica. El potencial de acción se inicia en el cono del axón donde se localizan gran cantidad de canales



de Na y K dependientes de potencial. Como consecuencia de la llegada de un estímulo, el potencial de membrana de este segmento se vuelve menos negativo, es decir, sufre una leve despolarización, lo que origina la apertura de canales de Na dependientes de potencial, por lo que entra Na, esta entrada de carga positiva, despolariza aún más la membrana, por lo que se activan mas canales, produciéndose un ciclo, en realidad, se trata de un mecanismo de retroalimentación positiva. Una vez alcanzado un valor de despolarización denominado umbral, se abren todos los canales de Na, generándose entonces el potencial de acción. Si la intensidad del estímulo no es suficiente, no se abren todos los canales y no existe potencial de acción.<sup>10</sup>

Una vez alcanzado el umbral se distinguen las siguientes fases:

1. Fase de despolarización: el potencial de membrana se hace cada vez menos negativo e incluso se vuelve positivo hasta alcanzar un valor máximo denominado amplitud.<sup>10</sup>
2. Fase de hiperpolarización (repolarización): el potencial de membrana se vuelve negativo.<sup>10</sup>



Copyright © 2007 Pearson Education, Inc., publishing as Benjamin Cummings.

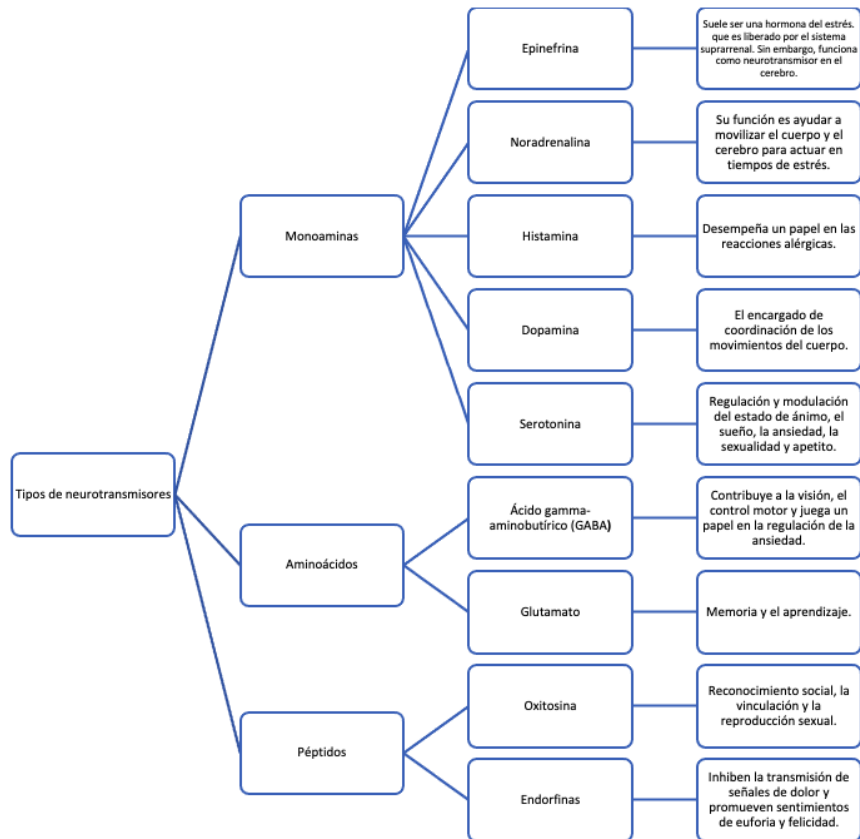
### 1.2.2 Tipos de neurotransmisores.

Los neurotransmisores son aquellas sustancias químicas que genera nuestro cerebro y que cumplen la función de mensajeros.<sup>11</sup>

Neurotransmisores excitatorios: aumentan la probabilidad de que la neurona desencadene un potencial de acción. Algunos de los principales neurotransmisores excitadores incluyen epinefrina y norepinefrina.<sup>11</sup>



Neurotransmisores inhibitorios: disminuyen la probabilidad de que la neurona desencadene un potencial de acción. Algunos de los principales neurotransmisores inhibitorios incluyen la serotonina y el ácido gamma-aminobutírico (GABA), otros neurotransmisores, como la acetilcolina y la dopamina, pueden crear efectos excitadores e inhibitorios, dependiendo del tipo de receptores estén presentes.<sup>11</sup>



## Capítulo 2: Trastorno de ansiedad.

El trastorno de ansiedad habitualmente es una respuesta adaptativa que prepara a una persona para reaccionar a los desafíos de la vida. La ansiedad se caracteriza por cambios en el estado de ánimo (aprehensión y miedo), alerta al sistema nervioso simpático e induce hipervigilancia. Cuando la ansiedad se hace crónica puede impedir la capacidad que tiene una persona para desarrollar actividades de la vida diaria. Además la ansiedad crónica conduce a una disfunción orgánica visceral y síntomas desagradables también puede contribuir

a patologías cardíacas y automedicación lo cual puede conducir al abuso de sustancias.<sup>9</sup>

Las vías neuronales implicadas en los trastornos de ansiedad incluyen vías sensoriales, cognitivas, conductuales, motoras y autonómicas. Los sistemas sensoriales, el procesamiento cortical y la memoria están implicados en la interpretación de un estímulo como peligroso y en crear un estado intensificado de excitación. Los sistemas motores y el procesamiento autonómico participan en las respuestas exageradas de un estado de ansiedad.<sup>9</sup>

La evidencia creciente indica que la amígdala, una estructura en forma de almendra en el lóbulo temporal, desempeña un papel crucial en la mediación de la mayoría de manifestaciones de la ansiedad, incluida la reacción de evitación condicionada (reacción de miedo condicionado) que subyace en los estados de ansiedad. La estimulación eléctrica de la amígdala induce signos de ansiedad, mientras que la lesión de la amígdala o la administración de fármacos ansiolíticos previene las manifestaciones conductuales y fisiológicas de ansiedad durante el periodo anticipatorio. Se cree que la potenciación a largo plazo de las neuronas de la amígdala establece la memoria de los acontecimientos negativos que subyacen a la ansiedad anticipatoria.<sup>9</sup>

La ansiedad y su modulación es una consecuencia de la actividad conjunta de las neuronas presentes en todos los sitios que participan y que a través de su disparo codificado y por supuesto de la liberación de sus neurotransmisores, permiten al sujeto prepararse a responder adaptativamente a las amenazas de su entorno. La acción final de los neurotransmisores, depende de las características de la acción de cada uno, y el resultado será simplemente, hacer que una neurona se excite o se inhiba, y garantizar que tales acciones ocurran más o menos rápidamente y persistan por un mayor o menor tiempo.<sup>9</sup>

El GABA (ácido gamma-aminobutírico) tiene un efecto general tranquilizante en el cerebro: es el hipnótico y tranquilizante natural con el que cuenta el organismo. Las benzodiacepinas aumentan esta acción natural del GABA, ejerciendo de esta forma una acción adicional (frecuentemente excesiva) de inhibición en las neuronas. A continuación se muestra el diagrama que explica este mecanismo.<sup>12</sup>



(1,2) Impulso nervioso que hace que el GABA sea liberado de los sitios en que está almacenado en la neurona 1.<sup>12</sup>

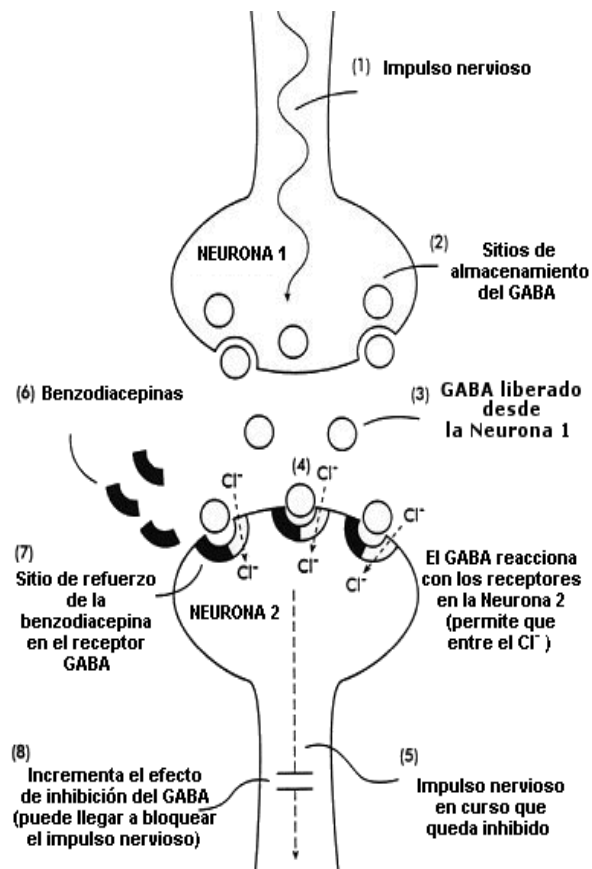
(3) El GABA liberado en el espacio interneuronal.<sup>12</sup>

(4) El GABA reacciona con los receptores de la neurona 2; la reacción permite la entrada de los iones de cloruro (Cl<sup>-</sup>) en la neurona.<sup>12</sup>

(5) Este efecto inhibe o detiene el progreso del impulso nervioso.<sup>12</sup>

(6,7) Las benzodiazepinas reaccionan con el sitio de refuerzo de los receptores GABA.<sup>12</sup>

(8) Esta acción aumenta los efectos inhibitorios del GABA; el impulso nervioso en curso puede quedar bloqueado completamente.<sup>12</sup>



Las benzodiazepinas también reaccionan en sus propios sitios especiales (receptores benzodiazepínicos) que, precisamente están ubicados en los receptores GABA. La combinación de una benzodiazepina con su receptor potencia la acción del GABA, lo cual permite que entre en las neuronas una mayor cantidad de iones de cloruro, aumentando así la resistencia de la neurona a la excitación.

Los distintos subtipos de receptores benzodiazepínicos tienen acciones levemente distintas. Todas las benzodiazepinas se combinan, en mayor o menor grado, con todos estos subtipos y todas aumentan la actividad del GABA en el cerebro. Como resultado de este incremento de la actividad inhibitoria del GABA causada por las benzodiazepinas, disminuye la producción cerebral de neurotransmisores excitatorios, incluso se reduce la producción de norepinefrina (noradrenalina), serotonina, acetilcolina y dopamina. Estos neurotransmisores son necesarios para las funciones involucradas en el estado normal de vigilia, alerta, memoria, tono muscular, coordinación, respuestas

emocionales, secreciones de las glándulas endocrinas, control del ritmo cardíaco y de la tensión sanguínea.<sup>12</sup>

## 2.1 Clasificación de los trastornos de ansiedad.

En función de cómo se presentan los síntomas se clasifican en aquellos que presentan síntomas continuamente (trastorno por ansiedad generalizada) y aquellos con síntomas episódicos. Estos últimos se dividen en aquellos en los cuales la ansiedad aparece en unas situaciones concretas (trastornos por ansiedad fóbica) y aquellos en los que la ansiedad aparece en cualquier situación (trastornos de pánico). Los trastornos de ansiedad fóbica se clasifican en fobia simple, fobia social y agorafobia. Algunos pacientes tienen tanto episodios de ansiedad en las situaciones típicas descritas para la agorafobia, como episodios esporádicos característicos del trastorno de pánico.<sup>9</sup>

## 2.2 Ansiedad aguda.

Puede desarrollarse como respuesta a varios factores, como una enfermedad, separación de un ser querido o la anticipación de acontecimientos estresantes. A menudo la ansiedad es autolimitada y puede resolverse entre unas pocas semanas y unos pocos meses sin tratamiento farmacológico. Una benzodiacepina podría aportar alivio a corto plazo en aquellas condiciones de ansiedad aguda más grave.<sup>9</sup>

## 2.3 Trastorno de pánico.

Se caracteriza por episodios agudos de ansiedad grave con síntomas psicológicos y fisiológicos prominentes. Durante un ataque de pánico, un individuo puede sentir una sensación inminente de muerte que, a menudo se acompaña de diaforesis, taquicardia, temblor y otros síntomas viscerales, estos pacientes responden con frecuencia al tratamiento con benzodiacepinas o con antidepresivos; el alprazolam y el clonazepam son muy útiles en este sentido.<sup>9</sup>

## 2.4 Trastornos fóbicos.

Pueden agruparse en fobias específicas, trastorno social de ansiedad (fobia social) o agorafobia. Las fobias son condiciones en las que un individuo es excesivamente temeroso sobre una situación o condición determinada, como el miedo a las arañas o a volar en avión.<sup>9</sup>

Los trastornos de pánico pueden coexistir con agorafobia, un miedo intenso a estar en un lugar público, en el cual puede ser difícil enfrentarse a un ataque de pánico. En los pacientes con trastorno de pánico y agorafobia con frecuencia se obtienen los mejores resultados cuando son tratados mediante una combinación de terapia y fármacos, al igual que el trastorno de pánico se trata con benzodiazepinas o antidepresivos. Las benzodiazepinas aportan un alivio inmediato de los síntomas y permiten que los pacientes se beneficien más fácilmente de la psicoterapia.<sup>9</sup>

## 2.5 Trastorno de ansiedad generalizada

Se caracteriza por una preocupación y aprensión constante acerca de acontecimientos futuros. El tratamiento a corto plazo con una benzodiazepina puede aliviar los síntomas agudos y aportar una conexión útil a la psicoterapia. A menudo fluctúa la gravedad del trastorno a lo largo del tiempo y las benzodiazepinas pueden ser utilizadas con eficacia de forma intermitente para ayudar a pacientes a manejar las exacerbaciones del trastorno.<sup>9</sup>

## 2.6 Neurotransmisores relacionados con el trastorno de ansiedad.

Los neurotransmisores implicados en la etiología y fisiopatología del trastorno de ansiedad son: noradrenalina, serotonina y GABA.<sup>13</sup>

Noradrenalina: sustancia que actúa como neurotransmisor. Algunos síntomas de ansiedad, como la sudoración, el enrojecimiento de la cara y el temblor están mediados por la activación de receptores beta-adrenérgicos periféricos, que reciben las señales de noradrenalina.<sup>13</sup>

Serotonina: aunque no queda claro todavía el papel de la serotonina en la ansiedad, se sabe que puede tener algo que ver en:

- El trastorno de pánico.
- Trastorno obsesivo-compulsivo.
- La efectividad terapéutica de los inhibidores de recaptación de la serotonina.<sup>13</sup>

GABA: el ácido gamma-aminobutírico (GABA) juega un papel muy importante en el funcionamiento del sistema nervioso central. Por otro lado, las benzodiazepinas que se utilizan en el tratamiento de la ansiedad potencian la actividad de este neurotransmisor.<sup>13</sup>

## Capítulo 3: Benzodiacepinas.

Las benzodiacepinas son fármacos agonistas de los receptores del GABA que por su aplicación en la terapéutica y un menor potencial de abuso, se han situado entre las sustancias de primera línea en el tratamiento de los trastornos de ansiedad. Además de sus efectos ansiolíticos, presenta acciones sedantes, anticonvulsivantes y relajantes musculares lo que permite su utilización en diferentes indicaciones psiquiátricas y no psiquiátricas.<sup>13</sup>

**Clasificación:** químicamente, las benzodiacepinas constan de un anillo bencénico fusionado a un anillo diacepina de siete lados. Las benzodiacepinas de uso clínico tiene un segundo anillo bencénico en la posición 5 del anillo diacepínico. Según el tipo de sustitución en el anillo de diacepina las benzodiacepinas se clasifican en:

- a) 2-ceto-benzodiacepinas (diazepam, clorazepato dipotásico).
- b) 3-hidroxi-benzodiacepinas (oxazepam, lorazepam).
- c) triazolobenzodiacepinas (alprazolam, triazolam). Clonazepam se clasifica como un derivado del nitrógeno por el grupo nitroso presente en el anillo bencénico.<sup>13</sup>

**Mecanismo de acción:** las benzodiacepinas ejercen su acción a través de receptores específicos del SNC situados en la membrana celular. Estas sustancias se fijan a un componente del receptor GABA aumentando así la afinidad del receptor por el neurotransmisor. Esta unión favorece la entrada de cloro dentro de la célula que se hiperpolariza y como consecuencia genera una inhibición de la actividad neuronal. Se han identificado dos subtipos de receptores benzodiacepínicos que median diferentes efectos clínicos: omega1 (implicados en los efectos hipnóticos) y omega2 (relacionados con efectos a nivel de la memoria, cognición y control motor).<sup>13</sup>

**Características farmacocinéticas:** las benzodiacepinas se absorben rápido y ampliamente en el tracto gastrointestinal. Por su elevada liposolubilidad alprazolam y diazepam, muestran una absorción y acción más rápidas por lo que deben considerarse en el tratamiento de las crisis de ansiedad. Tras la absorción sufren una circulación enterohepática con un segundo pico plasmático a las 6-10 horas de su administración. La unión a proteínas plasmáticas alcanza cifras por encima de un 80% y se distribuyen extensamente en el organismo por su lipofilia (volúmenes de distribución de 0.3-2 L/kg). Atraviesan fácilmente la placenta y son excretadas en la leche materna con el

consiguiente riesgo de teratogenicidad e intoxicación en el recién nacido.<sup>13</sup>

La vida media difiere según las características químicas: las 2-ceto tienen semividas plasmáticas de 30 a 100 horas, las 3-hidroxi una vida media de 10-30 horas y las triazolobenzodiazepinas entre 10-24 horas. Las benzodiazepinas se metabolizan a nivel hepático por procesos de desmetilación, hidroxilación y otros mecanismos oxidativos dando lugar a metabolitos activos que mediante glucuronidación son convertidos en compuestos solubles y eliminables vía renal.<sup>13</sup>

A continuación se muestra la información para prescribir de algunas de la benzodiazepinas más utilizadas:

### 3.1 Alprazolam:



Marca: Tafil.

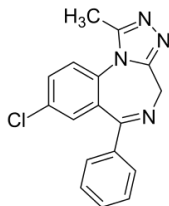
Sustancias: alprazolam.

Forma farmacéutica: tableta.

Cada tableta contiene: alprazolam 0.25, 0.5, 1.0 y 2.0 mg.

Excipiente, c.b.p. 1 tableta.

Farmacocinética y farmacodinámica:



Alprazolam es una triazolo-benzodiazepina.<sup>14</sup>

Después de una administración oral, alprazolam es rápidamente absorbido alcanzando los picos séricos entre 1 y 2 horas después de la administración, el grado de unión a proteínas plasmáticas es del 70-80%.<sup>14</sup>

Distribución: alprazolam se distribuye rápida y extensamente en el organismo. Después de una dosis de alprazolam, los niveles en plasma son proporcionales a la dosis administrada, siendo su farmacocinética lineal hasta una dosis de 10 mg. *In vitro*, la unión de alprazolam a proteínas plasmáticas es de un 70-80%. La concentración plasmática en estado de equilibrio, se alcanza habitualmente en pocos días (de 2 a 3).<sup>14</sup>

Metabolismo: alprazolam es metabolizado por oxidación en el hígado, los metabolitos predominantes son: alfa-hidroxi alprazolam y una benzofenona derivada de alprazolam. Los niveles en plasma de estos metabolitos son muy bajos, sin embargo, su vida media es similar a la de alprazolam.<sup>14</sup>

Excreción: la vida media de alprazolam es de 12-15 horas. Alprazolam y sus metabolitos son excretados principalmente por orina. Se han notificado modificaciones en la absorción, distribución, metabolismo y excreción de benzodiazepinas en casos de alcoholismo, insuficiencia hepática y renal y en pacientes geriátricos. La semivida de alprazolam en pacientes ancianos sanos es de 16.3 horas (rango de 9 a 26.9 horas), en pacientes con enfermedad hepática alcohólica varía de 5.8 a 65.3 horas.<sup>14</sup>

Indicaciones terapéuticas:

- Ansiedad.
- Depresión.
- Combinación de depresión con ansiedad.
- Ansiedad, depresión con ansiedad, o depresión asociada con otra enfermedad funcional u orgánica.
- Trastornos de pánico.<sup>14</sup>

Contraindicaciones: alprazolam está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a las benzodiazepinas, alprazolam o a cualquier componente de la formulación del producto. Con glaucoma de ángulo cerrado, *Myastenia gravis*, embarazo, lactancia y menores de 18 años.<sup>14</sup>

Dosis y vía de administración: la dosis óptima debe individualizarse con base en la severidad de los síntomas y la respuesta individual del paciente. En general, los pacientes que no han recibido previamente medicamentos psicotrópicos requerirán dosis algo más bajas que aquellos tratados anteriormente con los tranquilizantes menores, antidepresivos, o hipnóticos.<sup>14</sup>

**Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:** las benzodiazepinas producen efectos depresivos aditivos del SNC cuando se administran concomitantemente con alcohol u otros fármacos que producen depresión del SNC. Las interacciones farmacocinéticas pueden ocurrir cuando el alprazolam se administra junto con fármacos que interfieren con su metabolismo. Los compuestos que inhiben ciertas enzimas hepáticas (sobre todo el citocromo P-450 3A4) pueden aumentar la concentración de alprazolam e incrementar su actividad. Los datos de los estudios clínicos con alprazolam, los estudios *in vitro* con alprazolam y los estudios clínicos con fármacos metabolizados de manera similar a alprazolam

proporcionan evidencia de diversos grados de interacción y posible interacción con alprazolam para una serie de fármacos.<sup>14</sup>

Con base al grado de interacción y el tipo de datos disponibles, se hacen las siguientes recomendaciones:

- No se recomienda la administración concomitante del alprazolam con ketoconazol, itraconazol, u otros antimicóticos del tipo azol.
- Se recomienda precaución y consideración de la reducción de dosis cuando alprazolam se administre concomitante con nefazodona, fluvoxamina, y cimetidina.
- Se recomienda precaución cuando alprazolam se administre concomitentemente con fluoxetina, propoxifeno, anticonceptivos orales, diltiazem, o antibióticos macrólidos como la eritromicina y la troleandomicina.
- Las interacciones que involucran inhibidores de la proteasa del VIH (por ejemplo, ritonavir) y alprazolam son complejas y dependen del tiempo. Las dosis bajas de ritonavir resultaron en una gran disminución de la depuración de alprazolam, prolongaron su vida media de eliminación y aumento de los efectos clínicos. Sin embargo, con una exposición prolongada a ritonavir, la inducción de CYP3A compensa esta inhibición. Esta interacción requerirá un ajuste de dosis o discontinuar alprazolam.<sup>14</sup>

### 3.2 Diazepam:



Marca: Valium.

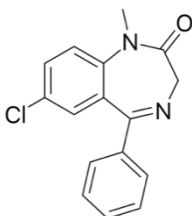
Sustancias: diazepam.

Forma farmacéutica: comprimido.

Cada comprimido contiene: diazepam 10 mg

Excipiente cbp 1 comprimido

Valium está indicado para el alivio sintomático de la ansiedad, tensión y otros malestares asociados con el síndrome de ansiedad. También puede ser útil como adjunto al tratamiento de la ansiedad o nerviosismo asociados con desórdenes psiquiátricos. Las benzodiazepinas sólo están indicadas cuando el desorden es severo, inhabilitante o que sujeta al individuo a estrés extremo.<sup>15</sup>



Farmacocinética y farmacodinámica:

Mecanismo de acción: el diazepam es un miembro del grupo de los tranquilizantes benzodiazepínicos que ejercen efectos ansiolíticos, sedantes, relajantes musculares, amnésicos y anticonvulsivos. Su acción se potencia mediante la generación de metabolitos activos

(principalmente desmetildiazepam). Las acciones centrales de las benzodiazepinas están mediadas por una mejora de la neurotransmisión gabaérgica en las sinapsis inhibitorias, la afinidad del receptor GABA por el neurotransmisor se potencia mediante una modulación alostérica positiva que da como resultado un aumento de la acción del GABA liberado sobre el flujo transmembranal postsináptico de iones cloruro.<sup>15</sup>

Absorción: diazepam administrado por vía oral se absorbe rápida y completamente del tracto gastrointestinal, alcanzando concentraciones plasmáticas máximas a los 30-90 minutos después de su ingestión.<sup>15</sup>

Distribución: diazepam se distribuye ampliamente en los tejidos a pesar de su alta unión a proteínas plasmáticas (98-99%), principalmente albúmina y en menor medida, al ácido  $\alpha_1$  glicoproteico. Tras la administración intravenosa, se observa una fase de distribución pronunciada en las concentraciones plasmáticas con una semivida de distribución de hasta 3 horas. El volumen de distribución en estado estacionario se encuentra en promedio entre 0.88 y 1.1 l/kg cuando se deriva de las mediciones de la concentración plasmática. Tanto la unión a proteínas como el volumen de distribución de desmetil-diazepam son similares a los del diazepam.<sup>15</sup>

Metabolismo: diazepam se metaboliza principalmente a metabolitos farmacológicamente activos como desmetildiazepam, una vía que representa el 50-60% de la depuración total de diazepam; 3-hidroxilación (27%) de la depuración total de diazepam es lenta, dando lugar a niveles plasmáticos bajos de los productos de oxidación temazepam y oxazepam. Se conjugan aún más con glucurónido. Después de múltiples dosis de diazepam, las relaciones de concentración plasmática de desmetil-diazepam/diazepam fueron  $1.1 \pm 0.2$ , temazepam/diazepam  $0.11 \pm 0.05$ , y oxazepam/diazepam  $0.09 \pm 0.03$ .<sup>15</sup>

Eliminación: la disminución en el perfil concentración-tiempo en el plasma tras la administración oral es bifásico, con una fase de distribución inicial rápida y extensa seguida de una fase de eliminación terminal prolongada. Los valores de vida media están en el intervalo de 24-48 horas para diazepam y de 40 hasta 100 horas para el metabolito activo desmetildiazepam. La depuración del diazepam es de 20-40 ml/min.<sup>15</sup>



Contraindicaciones:

- Historia conocida de hipersensibilidad a las benzodiazepinas o cualquiera de los excipientes.
- Insuficiencia respiratoria severa.
- Deterioro hepático grave ya que las benzodiazepinas pueden precipitar la encefalopatía hepática.
- Síndrome de apnea del sueño.
- Miastenia grave.

Las benzodiazepinas no están recomendadas para el tratamiento primario de trastornos psicóticos.<sup>15</sup>

Reacciones secundarias y adversas: los efectos no deseados con más frecuencia incluyen: fatiga, somnolencia y debilidad muscular; generalmente relacionados con la dosis. Estos fenómenos ocurren predominantemente al principio de la terapia y usualmente desaparecen con la administración prolongada.<sup>15</sup>

Trastornos del SNC: con dosis terapéuticas puede presentarse ataxia, disartria, pronunciación inarticulada, cefalea, convulsiones, mareos, amnesia anterógrada, siendo el riesgo mayor al aumentar la dosis. Los efectos amnésicos pueden asociarse con conducta inapropiada.<sup>15</sup>

#### **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:**

El metabolismo del diazepam y su principal metabolito, DMDZ, depende de las isoenzimas CYP3A4 y CYP2C19 del citocromo P450. Los moduladores de estas enzimas pueden conducir a cambios en la disposición y los efectos del diazepam. Se observan interacciones fuertes con compuestos que afectan a las dos vías metabólicas oxidativas del diazepam simultáneamente; los efectos moderados ocurren incluso con inhibidores potentes si afectan sólo a una de las vías metabólicas del diazepam. Los inhibidores de CYP3A4 y CYP2C19 disminuyen la tasa metabólica y pueden conducir a concentraciones de diazepam y al metabolito desmetilo superiores a las normales y, en consecuencia, a una sedación aumentada/prolongada y efectos ansiolíticos. Dichos cambios pueden exacerbar los efectos del diazepam en pacientes con mayor sensibilidad, debido a su edad, función hepática reducida o tratamiento con otros medicamentos que alteran la oxidación por lo tanto, a una falta de eficacia deseada.<sup>15</sup>

Efecto de otros fármacos en la farmacocinética de diazepam: Los derivados de azol antimicóticos inhiben las vías CYP3A4 y CYP2C19 y conducen a una mayor exposición al diazepam (relación AUC de diazepam 2,5 y voriconazol 2.2) y semivida de eliminación

prolongada de diazepam (con fluconazol de 31 a 73 h, con voriconazol de 31 a 61 hr).<sup>15</sup>

La influencia de los antimicóticos sobre los niveles de diazepam sólo se observó a las 4 horas después de la administración y más. Itraconazol tiene un efecto más moderado sin una interacción clínicamente significativa con el diazepam, según las pruebas de rendimiento psicomotor.<sup>15</sup>

El inhibidor de la recaptación de serotonina fluvoxamina también es un inhibidor de las vías de degradación del diazepam y aumenta no sólo la exposición al diazepam en un 180% y prolonga su vida media de eliminación de 51 a 118 h, sino también una mayor exposición y tiempo para alcanzar el estado estacionario del metabolito desmetilo. La fluoxetina mostró un efecto más moderado sobre el AUC de diazepam (aproximadamente 50% de aumento) y no afectó la respuesta psicomotora, porque las concentraciones combinadas de diazepam y desmetil-diazepam fueron similares con y sin fluoxetina.<sup>15</sup> Los anticonceptivos hormonales combinados parecen reducir el aclaramiento (en un 67%) y prolongar la vida media de eliminación (en un 47%) del diazepam. El deterioro psicomotor inducido por diazepam en mujeres con anticonceptivos puede ser mayor durante la pausa menstrual de 7 días cuando se toma la preparación de la hormona que cuando se toma el anticonceptivo.<sup>15</sup>

El inhibidor de la bomba de protones omeprazol, un inhibidor de CYP2C19 y CYP3A4, se administra en una dosis de 20 mg o.d. aumentó el AUC de diazepam en un 40% y la vida media en un 36%, a una dosis de 40 mg o.d. El omeprazol aumentó el AUC de diazepam en un 122% y la vida media en un 130%. La eliminación del desmetil-diazepam también se redujo. El efecto del omeprazol sólo se observó en metabolizadores extensos, pero no lentos de CYP2C19. Esomeprazol (pero no lansoprazol o pantoprazol) tiene el potencial de inhibir el metabolismo del diazepam en un grado similar al omeprazol.<sup>15</sup>

La cimetidina, antagonista del receptor H<sub>2</sub> de histamina, un inhibidor de múltiples isoenzimas CYP, que incluye CYP3A4 y CYP2C19, reduce el aclaramiento de diazepam y de desmetil-diazepam en un 40 a 50%. El efecto no es diferente después de un día o después del tratamiento crónico con cimetidina y resulta en una mayor exposición y una semivida de eliminación prolongada de diazepam y su principal metabolito después de una dosis única y en concentraciones de estado estacionario más altas después de la administración múltiple de

diazepam. Se observó una sedación potenciada con la coadministración decimetidina.<sup>15</sup>

El disulfiram inhibe el metabolismo del diazepam (disminución media del aclaramiento del 41%, aumento de la vida media del 37%) y probablemente del metabolismo adicional de los metabolitos activos del diazepam. Pueden resultar efectos sedantes mejorados.<sup>15</sup>

La terapia antituberculosis puede cambiar la disposición del diazepam. En presencia de isoniazida, la exposición media (AUC) y la semivida de diazepam se incrementaron (en promedio 33-35%) con los mayores cambios observados en sujetos con fenotipo de acetilador lento.<sup>15</sup>

El diltiazem, un bloqueador de los canales de calcio, un sustrato para las mismas isoenzimas CYP como diazepam y un inhibidor de CYP3A4, aumentó el AUC (aproximadamente 25%) y la vida media prolongada (en 43% en metabolizadores CYP2C19 extensos) de diazepam con pocas diferencias entre los sujetos con diferentes fenotipos CYP2C19. En presencia de diltiazem, la exposición al desmetil-diazepam también tendió a aumentar. El metabolito primario de idelalisib es un fuerte inhibidor de CYP3A4 e incrementa las concentraciones séricas de diazepam, por lo que puede ser necesario considerar la reducción de la dosis.<sup>15</sup>

Los psicoestimulantes modafinil y armodafinil inducen CYP3A4 e inhiben CYP2C19; pueden prolongar la eliminación del diazepam y causar una sedación excesiva.<sup>15</sup>

Inductores de enzimas: la rifampicina induce muy potentemente al CYP3A4 y también tiene un efecto acelerador significativo en la vía del CYP2C19. Cuando se dosificaron a 600 mg al día durante 7 días, el aclaramiento de diazepam se incrementó en 4,3 veces y el AUC disminuyó en -77%. También se observó una reducción significativa en la exposición a todos los metabolitos de diazepam.<sup>14</sup>

La carbamazepina es un inductor conocido de CYP3A4 y la eliminación acelerada (aumento del aclaramiento, semivida reducida) de diazepam 3 veces al tiempo que aumenta las concentraciones de desmetil-diazepam.<sup>14</sup>

Interacciones farmacodinámicas: debe evitarse el empleo de alcohol en pacientes que están recibiendo Valium. Pueden también ocurrir efectos secundarios intensificados, tales como: sedación y depresión cardio-respiratoria, cuando el Valium es co-administrado con depresores de

acción central incluso alcohol. Hay varios informes de hipotensión severa, depresión respiratoria o pérdida del conocimiento en pacientes bajo tratamiento combinado con clozapina y benzodiazepinas, incluido el diazepam. Pueden esperarse efectos depresores del SNC aditivos cuando se combinan fenotiazinas y benzodiazepinas; se ha notificado sedación, depresión respiratoria y obstrucción de las vías respiratorias con el uso combinado de levopromazina y diazepam.<sup>15</sup>

Los efectos aditivos de la olanzapina y diazepam en la sedación y la hipotensión se producen en ausencia de una interacción farmacocinética. No se recomienda el uso parenteral concomitante.<sup>15</sup>

El diazepam potencia los efectos opioides subjetivos de la metadona. Aumenta los efectos de la metadona en el diámetro de la pupila y la sedación y también causa un deterioro significativamente mayor en el tiempo de reacción en comparación con la metadona sola. No hay interacción farmacocinética entre los dos fármacos.<sup>15</sup>

Se ha observado una pérdida reversible del control de la enfermedad de Parkinson en algunos pacientes tratados con levodopa y diazepam combinados. Esto podría ser causado por la disminución de los niveles de dopamina estriatal.<sup>15</sup>

Las xantinas teofilina y cafeína se oponen parcialmente a los efectos sedantes y posiblemente ansiolíticos del diazepam mediante el bloqueo de los receptores de adenosina.<sup>15</sup>

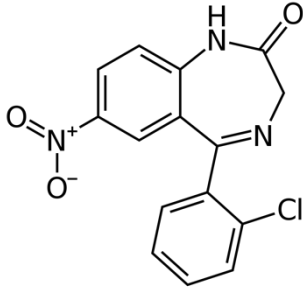
El pretratamiento con diazepam cambia la farmacodinamia y la farmacocinética de la ketamina anestésica. Se inhibió la N-desmetilación de ketamina, lo que dio lugar a una semivida prolongada y un tiempo de sueño prolongado inducido por ketamina. En presencia de diazepam, se requiere una concentración reducida de ketamina para lograr una anestesia adecuada.<sup>15</sup>

### 3.3 Clonazepam:



Marca: Rivotril  
Sustancia: clonazepam  
Forma farmacéutica: tableta

Cada tableta contiene: clonazepam 0.5 mg, 2 mg  
Excipiente cbp 1 comprimido



El clonazepam exhibe propiedades farmacológicas que son comunes a las benzodiazepinas y que incluyen efectos anticonvulsivantes, sedativos, miorrelajantes y ansiolíticos.

Las acciones centrales de las benzodiazepinas son mediadas a través del reforzamiento de la neurotransmisión gabaérgica en las sinapsis inhibitoras. En la presencia de benzodiazepinas la afinidad del receptor GABA para el neurotransmisor es reforzada a través de modulación alostérica positiva que resulta en un aumento de la acción del GABA liberado en el flujo postsináptico de iones cloruro transmembrana.<sup>16</sup>

#### Farmacocinética y farmacodinámica:

**Absorción:** el clonazepam se absorbe rápidamente y casi completamente tras la administración oral de Rivotril. Las concentraciones plasmáticas máximas de clonazepam se alcanzan de 1-4 horas. La vida media de absorción es alrededor de 25 minutos. La biodisponibilidad absoluta es de alrededor de 90% con grandes diferencias entre individuos. Rivotriltabletas es bioequivalente a una solución oral, con respecto al grado de absorción del clonazepam, en tanto que la velocidad de absorción es ligeramente menor en las tabletas.<sup>16</sup>

Las concentraciones plasmáticas de clonazepam en el estado estacionario son 3 veces más altas con un régimen de dosificación una vez al día que después de una dosis oral simple; la tasa de acumulación predicha para los regímenes de 2 y 3 veces al día son 5 y 7 respectivamente. Posterior a múltiples dosis orales de 2 mg 3 veces al día las concentraciones plasmáticas predosis estables de clonazepam promediaron 55 ng/ml.<sup>16</sup>

La relación concentración plasmática-dosis de clonazepam es lineal. La concentración plasmática deseada de clonazepam como anticonvulsivante varía desde 20 a 70 ng/ml. Se desarrollaron efectos tóxicos severos incluyendo aumento de la frecuencia de convulsiones en la mayoría de los pacientes con concentraciones plasmáticas del estado estable superiores a 100 ng/ml. En pacientes con trastornos de pánico; las concentraciones efectivas de clonazepam para reducir la frecuencia de ataques de pánico fueron alrededor de 20 ng/ml.<sup>16</sup>

Distribución: el clonazepam se distribuye rápidamente en varios órganos y tejidos del cuerpo con recaptura preferencial por estructuras cerebrales. La vida media de distribución es aproximadamente de 0.5-1 hora, el volumen de distribución es 3 l/kg, la unión a proteínas es del 82-86%.<sup>16</sup>

Metabolismo: clonazepam es extensivamente metabolizado por reducción al 7-amino-clonazepam y por N-acetilación al 7-acetamidoclonazepam. También ocurre hidroxilación en la posición C-3. El citocromo P450 o CYP 3A4 hepático está implicado en la nitroreducción de clonazepam a metabolitos farmacológicamente inactivos o débilmente activos. Los metabolitos se presentan en la orina como compuestos libres y conjugados (glucurónido y sulfato).<sup>16</sup>

Eliminación: la vida media promedio de eliminación es de 30 a 40 horas y es independiente de la dosis. La depuración es cercana a 55 ml/min independientemente del género, pero los valores normalizados al peso disminuyeron al aumentar el peso corporal. El 50-70% de una dosis se excreta en la orina y del 10-30% en las heces como metabolitos. La excreción urinaria de clonazepam sin cambio es usualmente menos de 2% de la dosis administrada. La eliminación cinética en niños es similar a la observada en adultos.<sup>16</sup>

Farmacocinética en situaciones clínicas especiales:

Insuficiencia renal: el deterioro renal no afecta la farmacocinética de clonazepam. Basados en criterios farmacocinéticos, no se requiere de un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal.<sup>16</sup>

Insuficiencia hepática: la unión de clonazepam a las proteínas del plasma en pacientes cirróticos es significativamente diferente de aquella en los sujetos sanos (fracción libre  $17.1 \pm 1.0\%$  vs  $13.9 \pm 0.2\%$ ).<sup>16</sup>

Aunque no se ha investigado más la influencia de la insuficiencia hepática en la farmacocinética de clonazepam, la experiencia con otra nitrobenzodiazepina (nitrazepam) estrechamente relacionada indica que la depuración del clonazepam no unido podría ser reducida en la cirrosis hepática. Los efectos farmacológicos de las benzodiazepinas parecen ser mayores en los pacientes ancianos que en pacientes más jóvenes, incluso en concentraciones plasmáticas similares de benzodiazepina, debido posiblemente a cambios relacionados con la edad en las interacciones fármaco-receptor, mecanismos post-receptor y la función orgánica.<sup>16</sup>

Indicaciones terapéuticas:

Trastorno de pánico: Rivotril está indicado con o sin agorafobia.

Epilepsia: Rivotril está indicado, principalmente, como un adyuvante o en casos resistentes al tratamiento.<sup>16</sup>

Contraindicaciones: está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a clonazepam o cualquiera de los excipientes del fármaco, y en pacientes con insuficiencia respiratoria severa o deterioro hepático severo ya que las benzodiazepinas pueden precipitar la encefalopatía hepática. Rivotril está contraindicado en pacientes con un antecedente médico de apnea del sueño para el tratamiento de trastornos de pánico.<sup>15</sup>

**Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:**

Rivotril puede administrarse de manera concomitante con uno o más agentes antiepilépticos. La probabilidad de interacciones farmacocinéticas con estos otros fármacos es baja. No obstante agregar un fármaco extra al régimen del paciente deberá involucrar una cuidadosa evaluación de la respuesta al tratamiento, ya que los efectos no deseados, como sedación y apatía, tienen mayores probabilidades de ocurrir. En tales casos, deberá ajustarse la dosis de cada fármaco para lograr el efecto óptimo deseado.<sup>16</sup>

**Interacciones farmacocinéticas:** los medicamentos antiepilépticos fenitoína, fenobarbital, carbamazepina, lamotrigina y en menor grado valproato pueden incrementar la depuración de clonazepam, causando por lo tanto, concentraciones plasmáticas menores de éste último hasta en un 38% durante la combinación del tratamiento.<sup>16</sup>

No se han identificado claramente enzimas involucradas en el metabolismo de Rivotril, pero incluyen CYP3A4. Los inhibidores de CYP3A4 (p. ej., el fluconazol) pueden deteriorar el metabolismo de Rivotril y llevar a concentraciones y efectos exagerados.<sup>16</sup>

Los inhibidores selectivos de recaptura de serotonina sertralina (inductores débiles de CYP3A4), fluoxetina (inhibidor de CYP2D6) y el fármaco antiepiléptico felbamato (inhibidor de CYP2C19; inductor de CYP3A4) no afectan la farmacocinética de clonazepam cuando se administran concomitantemente.<sup>16</sup>

**Interacciones farmacodinámicas:** la combinación de Rivotril con ácido valproico puede causar ocasionalmente *petit mal status epilepticus*.<sup>16</sup>

También pueden acentuarse los efectos secundarios tales como sedación y depresión cardiorrespiratoria, cuando el Rivotril es co-administrado con depresores de acción central, incluyendo el alcohol.<sup>16</sup>

### **Resumen: farmacocinética y farmacodinámica de las benzodiacepinas**

	FD	ABSORCIÓN	DISTRIBUCIÓN	METABOLISMO	EXCRECIÓN
ALPRAZOLAM	Depresión SNC.	Cmax 1-2 hrs.	UP 70-80%	Hepático	80% renal
CLONAZEPAM	Aumenta la acción del GABA	Cmax 1-4 hrs.	UP 86% Vd 3L/kg	Hepático	50-70% renal
DIAZEPAM	Aumenta la acción del GABA.	RAPIDA Y COMPLETA Cmax 30-90 min	UP 98-99% Vd 0.88-1.1 L/kg	Hepático	70% renal

## Capítulo 4: Anestésicos locales

Los anestésicos locales son los fármacos que más utiliza el odontólogo. En la actualidad no podemos imaginar la atención dental en intervenciones dolorosas, sin el apoyo indispensable de la anestesia.<sup>17</sup>

La anestesia local se ha definido como una pérdida de sensibilidad en un área circunscrita del cuerpo provocada por una depresión de la excitación en las terminales nerviosas o por una inhibición del proceso de conducción en los nervios periféricos.<sup>17</sup>

Los anestésicos locales se clasifican en dos grupos: ésteres y amidas, su clasificación depende de su estructura química.<sup>17</sup>

Los ésteres proporcionan una duración anestésica corta, con menos efecto analgésico; suelen ser más alergénicos que las amidas (solo se emplea de forma tópica).<sup>17</sup>

La estructura química del grupo amida está formada por un grupo hidrófilo, que es una amina secundaria.<sup>17</sup>

Los anestésicos locales son bases débiles, en solución acuosa se encuentran en forma ionizada o catiónica muy hidrosolubles, poco liposolubles y cargados positivamente. Su pKa se encuentra entre 7.5 y 9 y el pH del medio orgánico es



de 7.4 por lo que al aplicar el anestésico será mayor la fracción ionizada que la no ionizada. Los anestésicos locales además de producir sus efectos en el sitio de aplicación, pueden ocasionar importantes manifestaciones colaterales en otros sistemas del organismo; en el sistema nervioso central pueden pasar la barrera hematoencefálica y ejercer su efecto directamente sobre las neuronas centrales, las neuronas inhibitorias tienen mayor labilidad a estos anestésicos.<sup>17</sup>

Farmacocinética y farmacodinámica:

Absorción: la velocidad con que se establece el efecto anestésico guarda estrecha relación con la concentración del fármaco empleado y las características propias del agente anestésico.<sup>17</sup>

El tamaño molecular influye en el período de latencia. Aquellas sustancias de tamaño molecular pequeño como la lidocaína, tendrán un efecto más rápido.<sup>17</sup>

La aparición del bloqueo nervioso tendrá la siguiente secuencia:

1. Aumento de la temperatura cutánea y vasodilatación.
2. Pérdida de la sensación de temperatura y alivio del dolor.
3. Pérdida de la propiocepción.
4. Pérdida de la sensación del tacto y presión.
5. Pérdida de la motricidad.

A mayor irrigación sanguínea la absorción se incrementa<sup>17</sup>

Distribución: la distribución del fármaco guarda una estrecha relación con la duración de su efecto, en tanto más lenta es su redistribución más prolongado será su efecto es factible considerar a los anestésicos locales como de acción:

- Corta: Procaina y cloroprocaina.
- Intermedia: Lidocaína, mepivacaína y prilocaína.
- Prolongada: Bupivacaína, etidocaína y tetracaína

La liposolubilidad participa en la potencia y duración del efecto, la administración de una dosis alta incrementa la duración al igual que cuando se duplica una dosis en el mismo sitio. Tanto la irrigación del tejido infiltrado como la fijación a proteínas participan en la distribución del anestésico local.<sup>17</sup>

Metabolismo: una vez que los anestésicos locales alcanzan el torrente sanguíneo comienza su biotransformación, que se realiza solamente en el hígado (excepto la prilocaína que también se metaboliza en plasma y riñones) la vida media de la eliminación de los agentes de tipo amida es de 90 a 160 minutos.<sup>17</sup>

Excreción: el riñón es el órgano principal por el que se excretan los anestésicos locales y sus metabolitos. Cualquier anestésico local puede ocasionar efectos colaterales indeseables; la mayoría de estas reacciones se pueden prevenir mediante la elección adecuada del agente, el empleo de una técnica apropiada y una estrecha vigilancia del paciente, estas reacciones son raras luego de 30 minutos y más aún después de una hora.<sup>17</sup>

La taquifilaxia es un fenómeno que consiste en la disminución del efecto clínico de un fármaco con las sucesivas aplicaciones de éste, obligando a un aumento de su dosis y a la reducción del periodo de administración. Es posible que esté relacionada con cambios en el pH intracelular, edema perineural, microhemorragias o irritación de las fibras nerviosas por la solución empleada.<sup>17</sup>

En altas concentraciones, las amidas tienen un efecto miotóxico y neurotóxico, producen cierto daño al músculo esquelético e irritación nerviosa localizada.<sup>17</sup>

Las reacciones alérgicas se deben primordialmente a los ésteres, y van desde urticaria hasta shock anafiláctico, pasando por alergia cruzada con derivados del ácido paraaminobenzoico, especialmente el parabeno, usando como conservador. Es difícil que ocasionen accidentes alérgicos.<sup>17</sup>

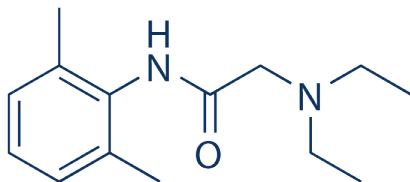
La metahemoglobinemia se presenta generalmente por sobredosificación de prilocaína; la ortotoluidina que oxida la hemoglobina produce metahemoglobina.<sup>17</sup> La toxicidad sobre el sistema nervioso central es el efecto más frecuente en cuanto a reacciones indeseables; todos los anestésicos locales producen alteraciones dependiendo sus concentraciones cerebrales.<sup>17</sup>

La toxicidad cardiaca ocurre al verse afectado el sistema de conducción y la capacidad contractil del miocardio, este efecto es marcadamente dosis dependiente. Las benzodiazepinas aumentan las concentraciones plasmáticas de la bupivacaina, disminuyendo su margen de seguridad.<sup>17</sup>

A continuación se presenta la información para prescribir de los anestésicos locales más utilizados:

#### 4.1 Lidocaína

Después de una inyección intravenosa, la lidocaína distribuye en dos fases:



La primera fase representa la distribución de lidocaína en los tejidos más altamente perfundidos.<sup>18</sup>

HCl

La segunda fase, más lenta, el fármaco se distribuye en los tejidos adiposo y músculo esquelético. <sup>18</sup>

La duración de acción es de 10-20 minutos con una dosis intravenosa y 60-90 minutos con una dosis intramuscular, aunque esto es altamente dependiente de la función hepática. <sup>18</sup>

Farmacocinética y farmacodinámica:

lidocaína bloquea tanto la iniciación como la conducción de los impulsos nerviosos al disminuir la permeabilidad de la membrana neuronal a los iones. Esto estabiliza reversiblemente la membrana e inhibe la fase de despolarización, lo que interrumpe la prolongación del potencial de acción y consecuentemente, bloquea la conducción. <sup>18</sup>

Absorción: lidocaína se absorbe completamente después de la administración parenteral. La velocidad de absorción depende de varios factores como el lugar y la vía de administración, de la dosis total administrada y de la presencia o ausencia de vasoconstrictor. <sup>19</sup>

Distribución: la unión a proteínas plasmáticas es moderada. Atraviesa la barrera hematoencefálica y placentaria presumiblemente por difusión pasiva. La distribución de la lidocaína es menor en pacientes con insuficiencia cardíaca. El inicio de la acción de dosis intravenosas es inmediata, mientras que el inicio de la acción de una dosis administrada por vía intramuscular es de 5-15 minutos. <sup>18</sup>

Metabolismo: lidocaína se metaboliza rápidamente en el hígado y los metabolitos y el fármaco inalterado se excretan por riñón. Incluye N-dealquilación oxidativa, hidroxilación del anillo, división del enlace amida y conjugación. La N-dealquilación, principal ruta de biotransformación, da lugar a metabolitos monoetilglicinaxilidida y glicinaxilidida. Las acciones farmacológicas y toxicológicas de estos metabolitos son similares, pero menos potentes que las de lidocaína. <sup>19</sup>

Eliminación: aproximadamente el 90% de la dosis de lidocaína administrada se excreta en forma de varios metabolitos y menos del 10% de forma inalterada. El principal metabolito en orina es un conjugado de 4- hidroxí-2,6-dimetilanilina. <sup>19</sup>

**Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:** el efecto vasopresor de los vasoconstrictores de tipo simpaticomimético (p. ej. epinefrina) puede verse intensificado por los antidepresivos tricíclicos o por los inhibidores de la MAO (monoaminoxidasa). Interacciones de este tipo han sido descritas para concentraciones de 1/25.000 de norepinefrina y 1/80.000 de epinefrina como

vasoconstrictores. Como la concentración de epinefrina en lidocaína/epinefrina normon 20 mg/ml + 0,0125 mg/ml es de 1/80.000, se recomienda considerar la posibilidad de una interacción de este tipo. Puede producir hipertensión prolongada severa. <sup>19</sup>

Las fenotiazinas y butirofenonas pueden reducir o revertir el efecto vasopresor de epinefrina. Por lo tanto, debe evitarse la administración concomitante de epinefrina con estos fármacos. Si fuera necesario un tratamiento conjunto, se debería realizar monitorización cuidadosa del paciente. No debe administrarse a pacientes en tratamiento con beta-bloqueantes no-cardioselectivos (propranolol), debido al riesgo de precipitación de crisis hipertensivas y bradicardia severa. <sup>19</sup>

El uso simultáneo con medicamentos que producen depresión del SNC, incluyendo aquellos que se usan normalmente como suplemento de la anestesia local, puede dar lugar a efectos depresores aditivos, por lo que se recomienda prestar atención a la dosificación de cada fármaco. Los anestésicos locales pueden liberar iones de metales pesados de soluciones desinfectantes que los contienen. Se deben tomar medidas preventivas si se usan estas soluciones para desinfectar las membranas mucosas antes de la administración del anestésico, ya que los iones liberados pueden producir una gran irritación local, hinchazón y edema. <sup>19</sup>

El uso simultáneo de bloqueantes beta-adrenérgicos con lidocaína puede hacer más lento el metabolismo de la lidocaína, debido al menor flujo de sangre hepático, lo que da lugar a que aumente el riesgo de toxicidad por lidocaína. La cimetidina puede inhibir el metabolismo hepático de la lidocaína, lo que conduce a un aumento del riesgo de toxicidad por lidocaína. La inhibición de la transmisión neuronal que producen los anestésicos locales puede potenciar o prolongar la acción de los bloqueantes neuromusculares si se absorben rápidamente grandes cantidades de anestésicos. <sup>19</sup>

La inyección intramuscular de lidocaína puede resultar en un incremento de los niveles de fosfoquinasa. Por lo tanto, la determinación de este enzima como diagnóstico de la presencia de infarto agudo de miocardio, puede estar comprometido por la inyección intramuscular de lidocaína. <sup>19</sup>

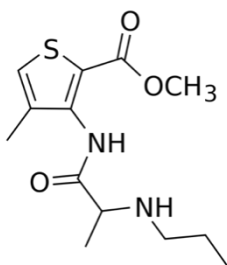
Indicaciones: anestésico local por infiltración y/o bloqueo nervioso para uso en estomatología, para intervenciones odontológicas que requieren un efecto anestésico. <sup>19</sup>

Contraindicaciones: hipersensibilidad a lidocaína, a anestésicos locales tipo amida. <sup>19</sup>

Además: solución hiperbárica 1% presenta las contraindicaciones generales de la anestesia intratecal: disfunción cardiovascular, sobretodo bloqueo cardíaco o shock; septicemia; antecedentes de hipertermia maligna; dolor de espalda crónico; enfermedad activa aguda del sistema nervioso central, como meningitis, tumor, poliometilitis y hemorragia craneal; infección pirogénica de la piel en el lugar de la punción o en posición adyacente; defectos de la coagulación inducida por el tratamiento con anticoagulantes o alteraciones hematológicas; dolor de cabeza preexistente, sobre todo si existe historial de migraña; líquido cefalorraquídeo hemorrágico ya que existe riesgo de administración intravascular inadvertida; hipertensión o hipotensión; parestesias persistentes; estenosis espinal y enf. como por ejemplo espondilitis o tumores, o lesión reciente (ej. fractura) de la columna vertebral. Solución iny. 1, 2 y 5% anestesia epidural en pacientes con hipotensión pronunciada o choque cardiogénico o hipovolémico. <sup>19</sup>

## 4.2 Articaína

Anestésico local para uso en odontología, de rápido inicio de acción (1-3 min), asociado a un vasoconstrictor. <sup>20</sup>



Farmacocinética y farmacodinámica:

La articaína-epinefrina se administra por vía submucosa. El comienzo de los efectos anestésicos se observa a los 1-6 minutos y la duración de la anestesia es de aproximadamente unas horas. Después de la administración dental de articaína, las concentraciones máximas se alcanzan a los 25 minutos. Aproximadamente el 60-80% de la articaína se une a las proteínas del plasma, en particular a la albúmina y a las gamma globulinas. La articaína se distribuye con facilidad en los tejidos blandos y en el hueso. Las concentraciones de articaína en el hueso y alvéolo de la mandíbula cuando se procede a una extracción dental son unas 100 veces mayores que las sistémicas. <sup>21</sup>

La articaína se metaboliza rápidamente a ácido articaínico, su principal metabolito, que es inactivo. Los estudios *in vitro* muestran que las isoenzimas del citocromo P450, su excreción se da por vía renal como ácido articaínico, aproximadamente en un 90% en forma de metabolitos y de un 5 a 10% sin metabolizar. La administración de articaína con epinefrina ocasiona unos niveles plasmáticos del anestésico local entre 3 y 5 veces más elevados, aunque sólo en raras ocasiones se observan aumentos de la presión arterial o frecuencia cardíaca. <sup>21</sup>

No se han realizado estudios para comprobar la farmacocinética de la articaína en ancianos o en pacientes con insuficiencias renal o hepática. Sin embargo, no

parece ser que se sean necesarios reajustes en la dosis para estas poblaciones especiales.<sup>21</sup>

Indicaciones: anestesia local (por infiltración y bloqueo del nervio).

En odontología; sol. de articaína hidrocloreto 4% / epinefrina 0,5% durante procedimientos menores y las sol. de articaína hidrocloreto 4% / epinefrina 1% para procedimientos complicados que requieran una anestesia prolongada.<sup>20</sup>

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a articaína y a epinefrina.
- Hipersensibilidad a anestésicos locales tipo amida.
- Deterioro grave de la iniciación del impulso y del sistema de conducción del corazón.
- Insuficiencia cardíaca agudamente descompensada.
- Hipotensión grave.
- Deficiencia de actividad colinesterasa conocida.
- Diatesis hemorrágica, particularmente con anestesia de bloqueo nervioso.
- No debe realizarse la inyección en un área inflamada.
- Enf. cardíacas como: angina de pecho inestable, infarto de miocardio reciente, cirugía reciente de bypass arterial coronario, arritmias refractarias y taquicardia paroxística o de alta frecuencia, arritmia continua o hipertensión grave no tratada o incontrolada, ICC no tratada o incontrolada.
- Concomitante con IMAO o antidepresivos tricíclicos.<sup>20</sup>

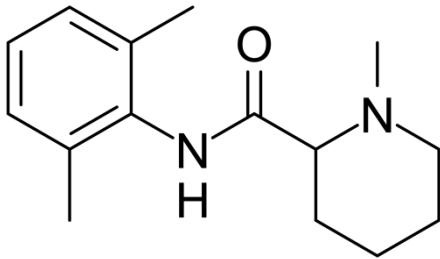
Interacciones: los anestésicos locales pueden antagonizar los efectos de los inhibidores de la colinesterasa al impedir la transmisión neuronal en el músculo esquelético, especialmente cuando se administran dosis elevadas. Pueden ser necesarias reajustes en las dosis del inhibidor de la colinesterasa para controlar los síntomas de miastenia. Los pacientes tratados con IMAO o con fármacos con actividad IMAO (por ejemplo, furazolidona, linezolid o procarbazona) y con anestésicos locales exhiben un mayor riesgo de hipotensión. Los IMAO pueden aumentar la sensibilidad a la epinefrina inhibiendo su recaptación o metabolismo.<sup>21</sup>

Los anestésicos locales pueden aumentar los efectos vagales y depresores de la respiración de los opiáceos y deberán, por tanto, ser administrados con precaución a los pacientes que estén bajo tratamiento con estos fármacos. <sup>21</sup>

Los pacientes bajo tratamiento antihipertensivo pueden experimentar efectos hipotensores adicionales. Los anestésicos locales administrados concomitantemente con vasodilatadores de acción rápida como los nitratos, pueden ocasionar hipotensiones.<sup>21</sup>

Se ha descrito un aumento de la susceptibilidad a la epinefrina en los pacientes tratados con cocaína, bretilium, reserpina y antidepresivos tricíclicos. Por los tanto, los anestésicos locales que contengan epinefrina en su formulación deberán ser administrados con cuidado a los pacientes tratados con los fármacos anteriores.<sup>21</sup> Además, el uso de articaína-epinefrina durante el tratamiento con anestésicos generales ha sido asociado al desarrollo de arritmias, por lo que se deberán evitar su uso conjunto.<sup>21</sup>

### 4.3 Mepivacaína



La mepivacaína es un anestésico local de tipo amida con una duración de acción intermedia. Está disponible con y sin epinefrina. En comparación con la lidocaína, mepivacaína produce menos vasodilatación y tiene un inicio más rápido y una mayor duración de acción.<sup>22</sup>

Farmacocinética y farmacodinámica:

La mepivacaína reduce la permeabilidad de la membrana y la entrada rápida de sodio, inhibiendo por lo tanto la generación y conducción de impulsos nerviosos.<sup>22</sup>

Absorción: el inicio de acción para el maxilar superior e inferior se produce en 0,5 a 2 minutos y 1-4 minutos, respectivamente. La anestesia pulpar se mantiene durante 10 a 17 minutos, y la anestesia de los tejidos blandos dura alrededor de 60 a 100 minutos después de dosis de adulto. Cuando se utiliza periduralmente, la mepivacaína tiene un inicio de acción de 7-15 minutos y una duración de aproximadamente 115-150 minutos.<sup>23</sup>

Distribución: la mepivacaína atraviesa la placenta por difusión pasiva y se distribuye a todos los tejidos, con altas concentraciones en órganos bien perfundidos, tales como el hígado, pulmón, corazón, y cerebro. La unión a proteínas plasmáticas de la mepivacaína es del 60 - 78% (principalmente con la alfa- glicoproteína ácida).<sup>23</sup>

Metabolismo: la mepivacaína sufre un metabolismo hepático rápido y desactivación a través de la hidroxilación y N-desmetilación. Se han identificado tres metabolitos inactivos en los adultos: dos son fenoles, que son excretados como conjugados glucurónidos, y uno es 2', 6'-pícoloxilidida.

Eliminación: aproximadamente el 50% de mepivacaína se excreta en la bilis en forma de metabolitos que se entran en la circulación enterohepática y son posteriormente eliminados. Sólo el 5-10% de mepivacaína se excreta sin cambios por la orina. Puede ocurrir algún metabolismo en los pulmones.<sup>23</sup>

Los recién nacidos pueden tener una capacidad limitada para metabolizar mepivacaína, pero que son capaces de eliminar el fármaco no modificado. La vida media de 1.9 a 3.2 horas mepivacaína es en adultos y 8,7-9 horas en neonatos.<sup>23</sup>

Indicaciones: anestésico local por infiltración y/o bloqueo nervioso para intervenciones odontológicas que requieren un efecto anestésico.<sup>22</sup>

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a anestésicos locales tipo amida.
- Disfunciones severas de la conducción del impulso cardiaco, insuf. cardiaca descompensada y shock cardiogénico e hipovolémico.
- Enf. nerviosa degenerativa activa. Defectos de coagulación.
- No inyectar en regiones infectadas, ni por vía IV. Contraindicaciones específicas de los distintos métodos de anestesia local y regional.<sup>23</sup>

Los anestésicos locales sólo deben ser administrados por un médico capacitado en el diagnóstico y tratamiento de la toxicidad relacionada con el fármaco y otras emergencias graves que pudieran surgir de la administración de un bloqueo anestésico regional. Debe estar garantizada la inmediata disponibilidad de oxígeno, equipo de reanimación cardiopulmonar y las drogas y el personal de apoyo adecuados para el tratamiento de las reacciones tóxicas o emergencias. Cualquier retraso en la gestión apropiada puede conducir al desarrollo de acidosis, paro cardíaco y posiblemente la muerte.<sup>23</sup>

Se deben evitar la administración intravenosa, la administración intraarterial, o administración intratecal de mepivacaína. La administración intravenosa o intraarterial involuntaria puede ocasionar un paro cardíaco y puede requerir reanimación prolongada. Para evitar la administración intravascular de mepivacaína durante los procedimientos anestésicos locales, debe realizarse una aspiración antes de que se inyecte el anestésico local y después de la reposición de la aguja. Durante la administración epidural, se debe administrar inicialmente una dosis de prueba y el paciente debe ser monitorizado para los sistemas CNS y toxicidad cardiovascular, así como signos de la administración intratecal inadvertida.<sup>23</sup>

Los médicos deben ser conscientes de que la falta de retorno de la sangre no garantiza que la inyección intravascular se ha evitado. Durante a anestesia de la cabeza y el cuello, incluyendo la anestesia dental y oftalmológica, pequeñas dosis de anestésicos locales pueden producir reacciones adversas similares a la toxicidad sistémica observada con inyecciones intravasculares accidentales de dosis mayores.<sup>23</sup>



Los pacientes que reciben estos bloqueos deben tener su sistema ventilatorio y circulatorio estrechamente monitorizados y las dosis recomendadas no deben ser superadas en estos pacientes.<sup>23</sup>

Interacciones: los anestésicos locales pueden antagonizar los efectos de los inhibidores de la colinesterasa mediante la inhibición de la transmisión neuronal en el músculo esquelético, especialmente si se utilizan grandes dosis. Puede ser necesario el ajuste de la dosis del inhibidor de la colinesterasa para controlar los síntomas de la *miastenia gravis*.<sup>23</sup>

Los pacientes que reciben inhibidores de la MAO (incluyendo linezolid) y anestésicos locales pueden tener un mayor riesgo de hipotensión. Es recomendable suspender los IMAO 10 días antes de la cirugía que requiere un bloqueo subaracnoideo.<sup>23</sup>

Las dosis elevadas de anestésicos locales pueden prolongar y mejorar los efectos de los bloqueantes neuromusculares por un mecanismo desconocido.<sup>23</sup>

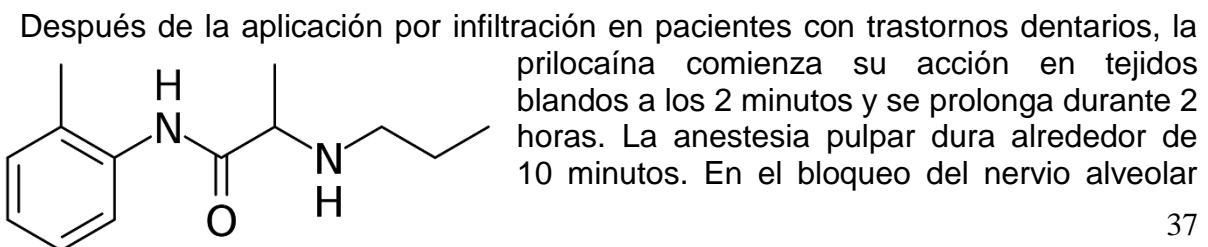
El uso concomitante de anestésicos locales en dosis bajas (0,125 a 0,25%) y de agonistas opiáceos epidurales (por ejemplo, alfentanilo, fentanilo, morfina, y sufentanilo), puede aumentar la analgesia y disminuir los requerimientos de dosis de opiáceos. Los efectos vagales y la depresión respiratoria inducida por los agonistas de opiáceos se pueden ver aumentados por los anestésicos locales.<sup>23</sup>

Los pacientes tratados con antihipertensivos pueden experimentar efectos aditivos de hipotensión durante la administración epidural de anestésicos locales debido a la pérdida del tono simpático en algunos casos. El uso de anestésicos locales con vasodilatadores de inicio rápido, como los nitratos, puede dar lugar a hipotensión.<sup>23</sup>

#### 4.4 Prilocaína

La prilocaína pertenece a la clase de las amidas de los anestésicos locales, igual que la lidocaína o la bupivacaína. Este fármaco se administra por vía parenteral para la anestesia local, sobre todo en odontología, con duración de acción intermedia.<sup>24</sup>

Farmacocinética y farmacodinámica:



inferior, la acción comienza a los 3 minutos y la anestesia se prolonga por 2,5 horas.<sup>24</sup>

Absorción: la prilocaína se absorbe totalmente luego de ser inyectada.<sup>24</sup>

Distribución: el fármaco atraviesa la barrera hematoencefálica. La acidosis y el uso de depresores del SNC afectan los niveles de prilocaína requeridos para la manifestación de efectos sistémicos. En monos se ha demostrado que 20mg/ml de prilocaína en sangre constituyen el umbral de la convulsión. la concentración plasmática generada 120 minutos.<sup>24</sup>

Metabolismo: se metaboliza en el hígado y el riñón, desde el cual es excretada en mayor medida. Su farmacocinética puede ser alterada en los pacientes con enfermedad hepática o renal.<sup>24</sup>

Eliminación: la unión a proteínas plasmáticas es de aproximadamente el 55%. La biodisponibilidad de la prilocaína en el lugar de aplicación es del 100%. Los metabolitos principales de la prilocaína son la o-toluidina y la N-n-propilalanina, ambas producidas por el hígado y los riñones por las amidasas. La o-toluidina sufre una extensiva metabolización hidrolítica in vivo, siendo la mayoría de la dosis excretada en orina dentro de las 24 horas siguientes. Como otras aminas aromáticas, se cree que sufre una activación metabólica inicial vía N-hidroxilación que lleva a un enlace covalente con las macromoléculas del tejido.

La o-toluidina es un antioxidante potente del hierro férrico de la hemoglobina. La semivida de eliminación terminal de la prilocaína es de 1,6 horas. Solamente una pequeña porción de prilocaína (menos de 5%) es excretada sin metabolizar.<sup>24</sup>

Indicaciones: se emplea en solución al 4%. Habitualmente entre 1 y 2 ml de solución son adecuados para los diversos procedimientos. Dosis máxima recomendada en adultos: 8mg/kg (en una sola aplicación); dosis máxima recomendada en niños: 6,6mg/kg.<sup>24</sup>

Contraindicaciones: la prilocaína está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad a la prilocaína y a otros anestésicos del tipo amida. También está contraindicada en pacientes con metahemoglobinemia idiopática o congénita.<sup>24</sup>

Los signos vitales deben ser vigilados luego de cada administración de anestésicos locales, ya que la confusión, las convulsiones, la depresión o el paro respiratorio pueden desarrollarse por administración en la zona de la cabeza y el cuello; estas situaciones requieren atención inmediata. Utilizar con precaución en pacientes con enfermedad hepática y renal. El amamantamiento deberá suspenderse.<sup>24</sup>

Interacciones prilocaína:

- Efectos tóxicos aditivos con: antiarrítmicos como aprindina, lidocaína, mexiletina y tocainida.
- Acentúa formación de metahemoglobina con: sulfonamidas, antimaláricos, nitroprusiato sódico y nitroglicerina.
- Precaución con antiarrítmicos de clase III (p. ej., amiodarona), no se han realizado estudios.<sup>24</sup>

**Cuadro: Farmacocinética y Farmacodinámica de los anestésicos locales**

	FD	ABSORCIÓN	DISISTRIBUCIÓN	METABOLISMO	EXCRECIÓN
LIDOCAÍNA	Estabilización de membranas mediante la inhibición de canales de Na	Cmax 60-90min	UP 66%	Hepático	90% renal
MEPIVACAÍNA	Estabilización de membranas mediante la inhibición de canales de Na	Cmax 115-150 min	UP 60-78%	Hepático	50% renal
ARTICAÍNA	Estabilización de membranas mediante la inhibición de canales de Na	Cmax 25 min	UP 60-80%	Hepático	90%renal
PRILOCAÍNA	Estabilización de membranas mediante la inhibición de canales de Na	Cmax 120 min	UP 55%	Héptico y renal	90% renal (en mayor medida)

## Capítulo 5: Interacciones de benzodiacepinas con anestésicos locales.

El tratamiento de los pacientes en odontología involucra muchas fuentes diferentes de estímulos que pueden provocar ansiedad. El ruido y vibraciones de instrumentos rotatorios, movimientos bruscos de los propios dentistas, exposición de pacientes a instrumentos afilados, informes de amigos y familiares de experiencias negativas y el nivel de conocimiento de los pacientes sobre los procedimientos que se realizan. Además de estos, también factores como la imagen del Cirujano Dentista, conocido como síndrome de bata blanca, las experiencias traumáticas previas sufridas por el paciente, los procedimientos dentales invasivos como extracciones, tratamientos restauradores, endodónticos y quirúrgicos / periodontales y entre las mayores causas de ansiedad dental se encuentra el uso y aplicación de anestésicos locales.<sup>26</sup>

Adherirse a los conceptos básicos para tratar a las personas con miedo y ansiedad puede ayudar a los pacientes a afrontar situaciones estresantes y tolerar los procedimientos dentales. Estos incluyen construir una relación de confianza entre el paciente y el dentista para permitir que los pacientes sientan que tienen el control durante el tratamiento.<sup>26</sup>

La ansiedad y los ataques de pánico impiden que muchas personas busquen atención dental; sin embargo, los profesionales de la salud capacitados en combinación con la farmacoterapia adecuada pueden ayudar a los pacientes a administrar los tratamientos y brindar experiencias dentales positivas. Sobre la base de una revisión exhaustiva del historial médico, se puede determinar qué agente anestésico local es el más apropiado para la cita programada. Para las personas con ansiedad significativa, es importante utilizar medidas efectivas de control del dolor para minimizar las molestias durante el tratamiento.<sup>26</sup>

El uso de benzodiazepinas en combinación con anestésicos locales puede tener efectos depresores aditivos, ya que ambos fármacos son depresores del SNC en ciertas condiciones. Por lo tanto, se deben vigilar a los pacientes para detectar una depresión potencialmente excesiva o prolongada y otros efectos adversos. Existen casos particulares en los que se debe tener mayor precaución, como el caso de adultos mayores que estén tomando clonazepam, porque metabolizan las benzodiazepinas más lentamente que los individuos más jóvenes y son más sensibles a sus efectos, por esto, las benzodiazepinas de acción prolongada, como el clonazepam, generalmente no se recomiendan para los adultos mayores debido al riesgo de acumulación. Tampoco se recomienda el uso de clonazepam en pacientes menores de 18 años y no debe usarse en personas con antecedentes de sensibilidad a las benzodiazepinas y en personas con enfermedad hepática.<sup>25</sup>

Los fármacos administrados para el tratamiento de diversos padecimientos sufren procesos metabólicos en el organismo que afectan directamente su capacidad terapéutica. El Citocromo P450 (CYP-450) son las enzimas responsables del metabolismo de una gran variedad de xenobióticos (fármacos, pesticidas, esteroides y alcaloides) y de la degradación de sustancias producidas por el propio organismo (esteroides, sales biliares, vitaminas liposolubles A y D, alcaloides endógenos, etc.) de las que se han identificado más de 2,000 isoformas.<sup>27</sup>

Tabla de interacciones:

	LIDOCAÍNA	MEPIVACAÍNA	ARTICAÍNA	PRILOCAÍNA
ALPRAZOLAM				
CLONAZEPAM				
DIAZEPAM				

■ Se metabolizan mediante el CYP3A4

## Conclusiones

Debido a la situación actual, es muy probable que algún paciente que se presente en el consultorio dental se encuentre bajo tratamiento con benzodiazepinas y el Cirujano Dentista tiene que ser capaz de determinar la seguridad del uso de los anestésicos locales.

Mediante el análisis y estudio de las características farmacodinámicas y farmacocinéticas de estas sustancias, se puede observar que la probabilidad de interacciones (benzodiazepinas con anestésicos locales) es baja, pero no se descarta que puedan suceder.

En particular, hablando de los anestésicos locales, cuando se exceden las dosis máximas, podrían ocurrir efectos tóxicos, lo que puede aumentar los efectos depresores de las benzodiazepinas cuando se combinan.

## Bibliografía

1. Briseño Cerda Juan Manuel, La responsabilidad profesional en odontología, Revista ADM, 2006, Vol. IXIII, No. 3, pp 111-118 [Internet] disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/adm/od-2006/od063f.pdf>
2. Gobierno de México, Recomendación sobre actividad física para personas con discapacidad psicosocial (trastornos de ansiedad) durante la pandemia COVID19 , 2020, pp 1-4[Internet] disponible en: <https://coronavirus.gob.mx/documentos-de-consulta/>
3. Benedi Juana, Gómez del Rio M.ángeles, Ansiedad Tratamiento farmacológico y fitoterapéutico,Farmacia profesional, 2007, Volumen 21,Num 1,50-55.
4. Los servicios de salud mental se están viendo perturbados por la COVID-19 en la mayoría de los países, según un estudio de la OMS [Internet] disponible en: <https://www.who.int/es/news/item/05-10-2020-covid-19-disrupting-mental-health-services-in-most-countries-who-survey>
5. Gerhard Heinze Martin, Camacho Segura Pedro,Guía clínica para el manejo de la ansiedad,guias para la atención de trastornos mentales, instituto nacional de psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz, 2010, p 14.
6. Guyton, A.C. Hall,Compendio de fisiología médica(13ª ed.), Barcelona: Elsevier. Hall, John E., y Arthur C, 2011, pp 333-340
7. Tortosa Moreno Avelina. Generalidades sistema nervioso,2015, [Internet] disponible en:<https://www.infermeravirtual.com/files/media/file/99/Sistema%20nervioso.pdf?1358605492>.
8. Dingman M. Know Your Brain: Diencephalon. Neuroscientifically Challenged. [Internet] disponible en: <https://www.neuroscientificallychallenged.com/blog/know-your-brain-diencephalon>, 2017.
9. Benner George, Craig Stevens. Farmacología Básica (5ªedición),Elsevier,2018. pp 81-83, 205-206
10. Unidad Didáctica II. Fisiología y Procesos Fisiopatológicos del Sistema Nervioso. [Internet]. Universidad de Jaen. 2017]. Disponible en: <http://www.ujaen.es/investiga/cvi296/FyPF/tema2.pdf>

11. Visual N. Neurotransmisores: todo lo que necesitas saber sobre ellos [Internet]. Nucleovisual.com. 2020 [Internet] disponible en: <https://nucleovisual.com/neurotransmisores-todo-lo-que-necesitas-saber-sobre-ellos/>
12. benzo.org.uk :Las Benzodicepinas:Mecanismo de acción y cómo suspender la ingestión, C Ashton, 2002 [Internet] disponible en: <https://www.benzo.org.uk/espman/bzcha01.htm>
13. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Psiquiatría [Internet]. SEFH. [Internet] disponible en: <https://www.sefh.es/bibliotecavirtual/fhtomo2/CAP18.pdf>
14. ALPRAZOLAM TAFIL - PLM [Internet] disponible en: [https://www.medicamentosplm.com/Home/productos/tafil\\_tabletas/131/101/9978/](https://www.medicamentosplm.com/Home/productos/tafil_tabletas/131/101/9978/)
15. DIAZEPAM VALIUM- PLM [Internet] disponible en: [https://www.medicamentosplm.com/Home/productos/valium\\_comprimidos/154/101/10310/25](https://www.medicamentosplm.com/Home/productos/valium_comprimidos/154/101/10310/25)
16. CLONAZEPAM RIVOTRIL- PLM [Internet] disponible en: [https://www.medicamentosplm.com/Home/productos/rivotril\\_comprimidos/154/101/9599/25](https://www.medicamentosplm.com/Home/productos/rivotril_comprimidos/154/101/9599/25)
17. Espinosa Meléndez, María Teresa, Farmacología y terapéutica en odontología. Fundamentos y guía práctica (1ª ed.), Ed.Médica Panamericana, 2012. Pp 201-208
18. ZEYCO, Lidocaína, [Internet] disponible en: [https://zeyco.com/descargables/insertos/fd\\_10000\\_LFDP16\\_inserto.pdf](https://zeyco.com/descargables/insertos/fd_10000_LFDP16_inserto.pdf)
19. Ministerio de sanidad, política social e igualdad, agencia española de medicamentos y productos sanitarios, lidocaína [Internet] disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/65159/65159\\_ft.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/65159/65159_ft.pdf)
20. ZEYCO, Clorhidrato de articaína [Internet] disponible en: [https://zeyco.com/descargables/insertos/turbocaina\\_inserto.pdf](https://zeyco.com/descargables/insertos/turbocaina_inserto.pdf)



21. Ministerio de sanidad, politica social e igualdad, agencia española de medicamentos y productos sanitarios, articaina [Internet] disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/68104>

22. ZEYCO, Clorhidrato de mepivacaína [Internet] disponible en: [https://zeyco.com/descargables/insertos/dentocain\\_LDEP07.pdf](https://zeyco.com/descargables/insertos/dentocain_LDEP07.pdf)

23. Ministerio de sanidad, politica social e igualdad, agencia española de medicamentos y productos sanitarios, mepivacaina [Internet] disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/69203/FT\\_69203.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/69203/FT_69203.html)

24. Prilocaina VADEMECUM [Internet] disponible en: <https://www.vademecum.es/principios-activos-prilocaina-n01bb04>

25. Efectos del clonazepam en el tratamiento dental The journal of professional excellence Dimensions of dentl hygiene [Internet] disponible en: <https://dimensionsofdentalhygiene.com/questions/effects-of-clonazepam-on-dental-treatment/>

26. Caycedo, Claudia, Cortés, Omar Fernando, Gama, Rocío, Rodríguez, Helena, Colorado, Patricia, Caycedo, Martha, Barahona, Germán, Palencia, Rafael, ANSIEDAD AL TRATAMIENTO ODONTOLÓGICO: CARACTERÍSTICAS Y DIFERENCIAS DE GÉNERO. Suma Psicológica. [2008;15(1):259-278. [Internet] disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=134212604011>

27. Hosp Jua Mex, El Citocromo P-450, Rev Hosp Jua Mex, 2014, 250-256 [Internet] disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/juarez/ju-2014/ju144j.pdf>