



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

**EL USO DE ANESTÉSICOS LOCALES Y SU
INTERACCIÓN FARMACOLÓGICA DE LOS
INHIBIDORES DE LA MAO Y ANTIDEPRESIVOS
TRICÍCLICOS**

T E S I S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

CIRUJANO DENTISTA

P R E S E N T A:

OSWALDO VILLA CAMPOS

**DIRECTOR: C.D. GABRIEL PIÑERA FLORES
ASESOR: MTRO. VÍCTOR MANUEL DÍAZ MICHEL**



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

A mis padres felicitas y Leopoldo por su ejemplo, apoyo y esfuerzo maravilloso ya que sin ellos esto no podría realizarse, a la memoria de mis abuelos Carmen y Gonzalo.

A mi madre

Por ser mi inspiración y darme la fuerza necesaria para seguir adelante, gracias por darme la vida, y no olvides que ahora yo daría la mía por ti, gracias por todos los momentos maravillosos que me has regalado y que has estado conmigo; y recuerda que aunque no te lo digo, te quiero Mama.

A mi padre

Cuando era niño te veía como un héroe que siempre admire y ahora admiro a la persona que eres, mi padre que me ha enseñado que la vida no es fácil y que no hay problema que no tenga solución. Ahora empiezo una nueva etapa en mi vida y espero seguir aprendiendo de ti, gracias por enseñarme a trabajar y a valorar las cosas. Gracias por que siempre me has apoyado gracias papa, mi respeto y admiración con cariño.

A mis hermanos

Gracias por apoyarme, espero no defraudarlos nunca y recuerden que los apoyare siempre que me necesiten. Los quiero.

A ti

Que me has apoyado en todo momento, gracias por recordarme que existe alguien en algún lugar que nunca nos olvida. Gracias por llenarme de alegría cuando estoy triste y de tranquilidad cuando lo necesito. Gracias por darle emoción a la vida cuando simplemente le hacia falta, y recuerda que antes que todo soy tu amigo. Gracias; Susy, te quiero.

A mis asesores

Dr. Piñera Flores y Mtro. Díaz Michel. Por su amable atención y por el tiempo que me dedicaron para la realización de este trabajo muchas gracias.

A todos los profesores que en algún momento de la carrera me apoyaron, pero muy especialmente a la doctora Gabriela Fuentes por creer en mí y alentarme a seguir adelante, gracias por todo el conocimiento que tan amablemente compartió conmigo.

ÍNDICE

	Página
INTRODUCCIÓN	7
CAPÍTULO 1: DEPRESIÓN	9
1.1 Antecedentes históricos.....	9
1.2 Hipótesis de las aminas.....	10
1.3 Las bases farmacológicas de la hipótesis de las aminas.....	12
CAPÍTULO 2: ANESTÉSICOS LOCALES	17
2.1 Historia.....	17
2.2 Propiedades químicas.....	19
2.3 Mecanismo de acción.....	20
2.4 Características Farmacocinéticas.....	21
2.4.1 Absorción.....	21
2.4.2 Distribución.....	22
2.4.3 Metabolismo.....	22
2.4.4 Excreción.....	23
2.5 Características farmacológicas.....	23
2.5.1 Potencia.....	23
2.5.2 Inicio de acción.....	24
2.5.3 Duración.....	25
2.6 Lidocaína.....	26
2.6.1 Acciones farmacológicas.....	28
2.6.2 Toxicidad.....	28
2.6.3 Aplicaciones clínicas.....	28
2.7 Mepivacaína.....	28
2.7.1 Acciones farmacológicas.....	29
2.7.2 Indicaciones.....	30
2.7.3 Contraindicaciones.....	30
2.7.4 Efectos adversos.....	31
2.8 Articaina.....	31
2.8.1 Indicaciones.....	33

2.8.2	Contraindicaciones.....	33
2.8.3	Efectos Adversos.....	33
2.9	Prilocaína.....	34
2.9.1	Indicaciones.....	35
2.9.2	Contraindicaciones.....	35
2.9.3	Efectos Adversos.....	35

CAPÍTULO 3: ANTIDEPRESIVOS.....37

3.1	Historia.....	37
3.2	Inhibidores de la MAO.....	38
3.2.1	Propiedades químicas.....	39
3.2.2	Propiedades farmacológicas.....	40
3.2.3	Absorción, distribución, biotransformación y excreción.....	41
3.2.4	Reacciones toxicas y efectos adversos.....	41
3.2.5	Interacciones con otros fármacos.....	42
3.3	Fármacos inhibidores de la MAO.....	43
3.3.1	Fenelcina.....	43
3.3.2	Isocarboxacida.....	44
3.3.3	Tranilcipromina.....	45
3.4	Antidepresivos tricíclicos.....	47
3.4.1	Propiedades químicas.....	47
3.4.2	Propiedades farmacológicas.....	48
3.4.3	Absorción, distribución, biotransformación y excreción.....	48
3.4.4	Reacciones toxicas y efectos adversos.....	49
3.4.5	Interacciones con otros fármacos.....	51
3.5	Fármacos antidepresivos tricíclicos	52
3.5.1	Amitriptamina.....	52
3.5.2	Clomipamina.....	53
3.5.3	Desipramina.....	54
3.5.4	Doxepina.....	55
3.5.5	Imipramina.....	56
3.5.6	Nortriptilina.....	57
3.5.7	Protriptilina.....	58

3.5.8 Trimipramina	59
3.6 ¿Cómo funcionan los antidepresivos?.....	60
3.7 Concepto del falso transmisor	61

CAPÍTULO 4: ADRENÉRGICOS.....63

4.1 Historia.....	63
4.2 Propiedades químicas.....	63
4.3 Receptores adrenérgicos.....	64
4.3.1 Receptores α -adrenérgicos.....	65
4.3.2 Receptores β -adrenérgicos.....	66
4.4 Catecolaminas endógenas.....	66
4.4.1 Adrenalina.....	67
4.4.1.1 Presión arterial.....	67
4.4.1.2 Efectos vasculares.....	67
4.4.1.2.1 Resistencia y flujo sanguíneo.....	67
4.4.1.2.2 Membranas mucosas.....	68
4.4.1.2.3 Flujo sanguíneo renal.....	68
4.4.1.3 Efectos en el sistema nervioso central.....	69
4.4.1.4 Efectos cardíacos.....	69
4.4.1.5 Efectos metabólicos.....	70
4.4.1.6 Absorción, biotransformación y excreción.....	71
4.4.1.7 Toxicidad, efectos adversos y contraindicaciones.....	71
4.4.1.8 Aplicaciones terapéuticas.....	72
4.4.2 Noradrenalina.....	72
4.4.2.1 Propiedades farmacológicas.....	74
4.4.2.2 Absorción, biotransformación y excreción.....	74
4.4.2.3 Toxicidad, efectos adversos y excreción.....	74
4.4.2.4 Aplicaciones y utilidad terapéutica.....	75

CAPÍTULO 5: ANESTÉSICOS LOCALES ADRENÉRGICOS CON INTERACCIONES CON LOS IMAO Y ATC.....76

5.1 Interacciones farmacológicas de los inhibidores de la MAO.....	76
5.2 Interacciones farmacológicas de los antidepresivos tricíclicos.....	79

CAPÍTULO 6: MANEJO DEL PACIENTE BAJO TERAPIA CON ANTIDEPRESIVOS.....	85
6.1 Sobredosis de anestésicos locales con vasoconstrictor.....	85
6.2 Manejo odontológico del paciente depresivo.....	86
6.2.1 Alternativas de tratamientos con pacientes depresivos.....	88
 CONCLUSIONES.....	 89
 BIBLIOGRAFÍA.....	 95



INTRODUCCIÓN

En la práctica odontológica se pueden presentar problemas derivados de los patrones conductuales del paciente, más que trastornos físicos. Una buena relación odontólogo-paciente puede reducir los problemas conductuales encontrados en la consulta y modificar la intensidad de las reacciones emocionales ante muchos de ellos. El odontólogo puede enfrentarse con pacientes que presenten diversos trastornos de la conducta y mentales. La depresión y otros trastornos de la conducta son muy frecuentes en estos tiempos ya que los repetidos estados de estrés que nos enfrentamos a diario, los problemas en el trabajo, con la pareja, y económicos son las principales causas de depresión. La terapia antidepresiva consiste en medicación del paciente con medicamentos que a pesar les dan sensación de bienestar al paciente no dejan de tener muchas interacciones medicamentosas y en odontología no es la excepción. Aunque los antidepresivos son prescritos por diversas razones terapéuticas; incluyendo los desordenes psiquiátricos, el control del dolor, insomnio, desordenes de la alimentación, entre otros, la xerostomía, hipotensión ortostática, son efectos adversos relacionados con el uso de ciertas clases de antidepresivos, en especial aquellos que se toman en acompañado con otro medicamento. Los antidepresivos se prescriben para pacientes de todas las edades. Se ha reportado la alta incidencia de caries en niños en altas dosis de antidepresivos; ya que los pacientes que reciben terapia con antidepresivos comúnmente presentan, disminución de salivación y cambios en la viscosidad de la saliva, esto conlleva a una xerostomía crónica que puede contribuir a cambios en la mucosa oral incrementando la susceptibilidad a la caries coronal y radicular, candidiasis, enfermedad periodontal entre otras. La importancia clínica de conocer las interacciones farmacológicas de los antidepresivos con otras drogas y alimentos, resulta interesante cuando existen interacciones con los medicamentos usados en la consulta dental. La monografía que a



continuación se presenta trata de los diferentes aspectos que el profesional debe de tomar en cuenta al tratar odontológicamente al paciente bajo terapia antidepresiva para llevar a cabo el mejor tratamiento posible, sin modificar demasiado el plan de tratamiento original. Los avances terapéuticos en la profesión médica, la creciente utilización de medicamentos nuevos en las consultas odontológicas, a parecer nos hacen la vida más sencilla, por el contrario debemos de ser más cautelosos con las interacciones medicamentosas que no conocemos. A pesar de haberse diseñado los protocolos más meticulosos para evitar que se produzcan situaciones que amenacen la vida del paciente, estas siguen produciéndose.



CAPÍTULO 1

DEPRESIÓN

1.1 Antecedentes históricos

Las enfermedades graves de la afectividad se encuentran entre los principales síndromes psiquiátricos más frecuentes. La expectativa de vida o las tasas de riesgo para tales padecimientos son de cerca del 12% de la población general. Solo una minoría de casos son tratados por psiquiatras o en hospitales psiquiátricos y alrededor del 70% de las recetas de antidepresivos son dadas por médicos no psiquiatras. Estos y otros tratamientos médicos modernos de las enfermedades afectivas graves han contribuido a una virtual revolución en la teoría y la práctica moderna de la psiquiatría iniciada, con la introducción de los fármacos que modifican el afecto, hace 30 años. Entre estos medicamentos están las sales de litio (1949), los antimaniacos y antipsicóticos (neurolepticos), como la clorpromacina (1952), los inhibidores de la MAO (1952), y los antidepresivos tricíclicos del tipo de la imipramina (1957). El desarrollo de estos tratamientos médicos modernos ha tenido varios efectos importantes. Primero, estas sustancias han resultado una forma relativamente simple, específica, efectiva y segura de tratamiento que ha tenido un impacto profundo en los patrones corrientes o hipomaniacos pueden tratarse adecuadamente sin estar internados en hospitales, de modo que pueden evitarse los internamientos largos, costosos y perturbadores. Segundo, el entendimiento parcial de la farmacología de los recientes psicotrópicos ha permitido concebir hipótesis concernientes a la fisiopatología o la etiología de los trastornos graves de la afectividad.¹



1.2 Hipótesis de las aminas

La más importante de las hipótesis que se han considerado en el curso de las dos últimas décadas entraña la función alterada de una o más monoaminas que actúan como neurotransmisores sinápticos o neurohormonas modulares en las terminales nerviosas del sistema nervioso central (SNC). Entre las primeras formulaciones de tales hipótesis sobre la biología de los trastornos del afecto basadas en las aminas, se cuentan las de Everett y Tolman y Jacobsen en 1959, aunque, en fecha anterior, Weil-Malherbe ya había iniciado sus estudios clínicos sobre el metabolismo de las aminas en pacientes con trastornos del afecto. Las aminas más frecuentemente mencionadas han sido la catecolamina noradrenalina (NA) y la indolamina serotonina o 5-hidroxitriptamina (5-HT). Además, se ha considerado la función alterada de la acetilcolina (ACh), así como la de la catecolamina dopamina (DA), un transmisor que es además el precursor inmediato de la noradrenalina. La inactivación metabólica de las catecolaminas es similar tanto para la dopamina como para la noradrenalina; ambas son inactivadas por las enzimas monoaminoxidasa (MAO) y catecol-O-metil transferasa (COMT), dando lugar a una variedad de metabolitos que son desaminados u O-metilados o ambas cosas. Estos metabolitos inactivados incluyen notablemente la metoxitiramina, el ácido dihidroxifenilacético (DOPAC) y el ácido homovanílico (HVA) de la dopamina, y, análogamente, al noradrenalina da lugar a normetanefrina, 3-metoxi-4-hidroxifenetilenglicol (MHPG) y ácido vanililmandélico (VMA). La tiramina y la octopamina son también afectadas por la MAO. Si bien estas formas metabólicas de inactivación son importantes, seguramente el medio más importante de la inactivación de las catecolaminas y la serotonina en la sinapsis es un proceso de recaptación activa en la neurona presináptica. Este paso es un importante sitio de acción de ciertos estimulantes como las anfetaminas y la cocaína, así como de los antidepresivos similares a la



imipramina, lo cual se analizara mas adelante. La disponibilidad de los metabolitos desaminados u O-metilados de las catecolaminas ha hecho posible medir su concentración en la orina, el plasma o el liquido cefalorraquídeo en el humano, incluyendo pacientes deprimidos. Estos metabolitos ácidos como el HVA y el VMA, así como el ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA), productos de las catecolaminas o de la serotonina, respectivamente, son absorbidos a la sangre venosa en el plexo coroideo por un proceso de transporte activo que es bloqueado selectivamente por probenecid. Gracias a este mecanismo, ha sido posible medir la tasa de elevación de los metabolitos ácidos de las aminas en el liquido cefalorraquídeo. Consecuentemente a una dosis elevada de probenecid, como índice de la magnitud de producción y utilización de monoaminas en le sistema nervioso central. Otros aspectos del metabolismo que estamos tratando han sido evaluados extensamente en pacientes deprimidos. En estas evaluaciones se incluye la medición post mortem de aminas y sus metabolitos en el tejido cerebral de suicidas; medición en el liquido cefalorraquídeo de concentraciones de metabolitos con o sin tratamiento previo con probenecid; medición de concentraciones plasmáticas de noradrenalina o de la enzima dopamina-beta-hidroxilasa; actividad de la monoaminoxidasa en plaquetas y otros tejidos, y actividad de la COMT en eritrocitos. Otras mediciones incluyen valoración de mecanismos de trasporte en las aminas (principalmente serotonina) en plaquetas, transporte iónico en eritrocitos y sitios de unión de receptores de aminas o de fármacos antidepresivos en leucocitos preparados. Estos hechos son las bases de numerosos intentos de tratamiento “metabólico” de la depresión con grandes dosis de DOPA o de triptófano o 5-HTP (tanto solas como en unión de un inhibidor de la MAO para aumentar aun mas la concentración de las aminas), este creativo enfoque en la terapéutica experimental de la depresión y en la comprobación de la hipótesis de las aminas en la fisiopatología de la depresión ha tenido poco éxito. ¹



Esta hipótesis continúa siendo un tema de investigación clínica, y continúan surgiendo datos congruentes e incongruentes con la misma. Los estudios en líquido cefalorraquídeo (LCR) y en orina de noradrenalina, su metabolito 3-metoxi-4-hidroxifenetilenglicol (MHPG) y la enzima catalítica dopamina betahidroxilasa indican fluctuaciones en una dirección predecible durante un episodio maniaco. Mas recientemente, sin embargo, se han descrito aumentos de noradrenalina tanto en manía como en depresión. Se han identificado alteraciones en el metabolito de la serotonina. Se han comunicado una disminución de su metabolito, el 5-hidroxiindolacético (5-HIAA), en el LCR de los pacientes con intentos de suicidio impulsivos, agresivos y frecuentes. Las hipótesis de neurotransmisión de los trastornos del estado de animo han estimulado diversos estudios que correlacionan metabolitos de las aminas biógenas con episodios maniacodepresivos. Los datos son equívocos y no han tenido peso ni utilidad para el diagnóstico o el tratamiento. La única excepción posible es el MHPG, un metabolito de la noradrenalina. Algunos investigadores han descrito una excreción baja de MHPG como factor de predicción de una respuesta terapéutica positiva a antidepresivos =noradrenalínicos= como la desipramina y una excreción alta de MHPG como factor de predicción de una respuesta a agentes serotoninérgicos como la amitriptilina. Aunque estos datos son interesantes, y con nuevos estudios pueden llevar a la identificación de subtipos bioquímicos en la depresión mayor estos hallazgos no se han repetido con regularidad en otros laboratorios. Los investigadores que han examinado los niveles de la enzima MAO en plaquetas, describen resultados bajos en trastornos bipolares y altos en personas con ansiedad.²

1.3 Las bases farmacológicas de la hipótesis de las aminas

El apoyo a las hipótesis de las aminas se deriva principalmente de los análisis de las diferentes acciones de diversos fármacos en el comportamiento de animales de experimentación y en el cambio de afecto de



pacientes. Esta literatura farmacológica es compleja y extensa; su esencia se encuentra resumida en el cuadro 2.3-1. El tema principal proveniente de estas observaciones es que los tratamientos que agotan las monoaminas (principalmente catecolaminas), inhiben su síntesis o bloquean sus acciones tienden a inducir depresión en sujetos susceptibles, o cuando menos a inducir sedación, mengua del estado óptimo de vigilia con inhibición conductual o efectos antiautonómicos; así mismo, los tratamientos que aumentan la disponibilidad o las acciones de las catecolaminas tienen una acción estimulante o de alertamiento. Los efectos caracterizados por aumentar o disminuir las acciones de la serotonina o la acetilcolina tienden a ser opuestos a aquellos inherentes a la noradrenalina o la dopamina. Es decir, que aumentar los efectos de la serotonina a la acetilcolina tiende a ser similar a disminuir los efectos de las catecolaminas.

Función del fármaco	Fármaco	Acción	Efectos conductuales
Precursor	L-DOPA Triptófano Colina o Lecitina	Aumenta DA Aumenta 5-HT Aumenta ACh	Agitación Usualmente sedativo, antimaniaco (¿) Depresivo (¿) antimaniaco.
Inhibición De la síntesis	Alfa-Me-p-tirosina (AMPT) Alfa-Me-DOPA- (Aldomet) Disulfiran, ácido fusárico	Bloquea tirosina hidroxilasa, disminuye concentración de CA Bloquea descarboxilasa Bloquea beta- hidroxilasa, disminuye 5-HT Bloquea Triptófano hidroxilasa, disminuye	Sedativo antihipertensivo Sedativo antihipertensivo depresivo Poco efecto algo de depresión, algo de excitación Agresión,
Disminución de la retención	Alfa-Me-dopa ^a reserpina, a tetrabenacina	Transmisor falso sustituye CA endógenas Bloquea almacenaje en vesículas, disminuye concentración de aminas	Sedativo antihipertensivo depresivo Sedativo, depresivo, antihipertensivo
Alteración del paso a través de la membrana	Anfetaminas	Aumenta la liberación, disminuye la recaptación(cierta	Estimulante, anoréxico, psicogénico



	Cocaína Antidepresivos heterocíclicos (HCAs) Sales de litio	inhibición de la MAO) Disminuye la recaptación Bloquean la recaptación (débil, inhibición de la MAO), aumentan la sensibilidad de los receptores alfa-NA y 5-HT, disminuyen la sensibilidad de los receptores beta-NA Disminuyen la liberación de NA y DA	Estimulante, euforizante Antidepresivo Antimaniaco, estabilizador del afecto
Bloqueo de receptores	Neurolépticos Metisergida Atropina	Bloquean principalmente receptores de DA Bloquea principalmente Bloquea receptores muscarínicos	Antimaniaco, antipsicóticos, sedativo Antimaniaco débil Intoxicante
Inhibición del catabolismo	Inhibidores de la MAO	Bloquean MAO, aumentan concentración de aminas	Antidepresivo, euforizante

Cuadro 2.3-1 Efectos de los fármacos en el metabolismo de las aminas en el sistema nervioso central. (Tomado de Baldessarini, R. J. *Biomedical aspects of depression and its treatment*. 1ª. ed. Cd. México: Editorial Copilco, 1983. Pp. 4-88.)

Esta tendencia reciproca parece ser confusa ya que la mayoría del apoyo desde el punto de vista metabólico para las hipótesis de las aminas en la depresión (aunque sugiere una deficiencia en las catecolaminas o un exceso en la función de ACh) también sugiere una deficiencia de serotonina en la depresión. Quizás la forma mas razonable de considerar dichas ideas es sospechar de cualquier hipótesis que incluya una amina única como causante del complejo de signos y síntomas de la depresión y la manía; esto seguramente seria una simplificación excesiva, ya que es probable que la función alterada de sistemas amínicos individuales contribuya a producir solamente características específicas del síndrome. Por ejemplo, es razonable suponer que el aumento de la función de la dopamina probablemente cause manía o psicosis, mientras que la carencia de



dopamina puede producir anhedonia y retardo psicomotor; o bien que la disminución de serotonina acentúe la agitación y el insomnio; así mismo, que el exceso de acetilcolina aumente el retardo psicomotor y la falta de ánimo; o también que la disfunción de estos sistemas pueda contribuir a desfasar los biorritmos, lo cual se ha documentado extensamente tanto en la depresión grave como en la manía. Sin embargo, este proceso inductivo, a pesar de ser atractivo y aparentemente racional, probablemente adolece de una lógica falaz si se aplica en procesos fisiopatológicos o etiológicos. Así, un enunciado típico es que si los tratamientos antidepresivos tienden a aumentar la función de la noradrenalina o la serotonina; (cuadro 2.3-2), y los tratamientos antimaniacos tienden a disminuir la función de las catecolaminas, entonces lo opuesto puede reflejar la fisiopatología de la enfermedad en tratamiento.

Agente	Acciones
Antidepresivos	Los inhibidores de la MAO impiden la inactivación de catecolaminas y serotonina (5-HT) La imipramina y otros HCAs impiden la recaptación de NA o 5-HT y pueden aumentar la liberación o alterar la sensibilidad de algunos receptores después de un tratamiento repetido
Agentes antimaniacos	Los agentes neurolépticos-antipsicóticos bloquean los receptores de DA Las sales de litio bloquean la liberación de catecolaminas (NA-DA) y pueden estabilizar algunos receptores así como tener efectos aun poco claros sobre la distribución de cationes en la neuronas

Cuadro 2.3-2 Acciones generales de los antidepresivos y los agentes antimaniacos (tomado de Baldessarini, R. J. *Biomedical aspects of depression and its treatment*. 1ª. ed. Cd. México: Editorial Copilco, 1983. Pp. 4-88.)

Aun cuando estos conceptos pueden ser experimentalmente comprobables, probablemente sean tan ilógicos como el asumir que en la parálisis general existe deficiencia de penicilina (aun cuando el antibiótico sea tan útil en esa enfermedad), o que existe un defecto tubular renal en la insuficiencia



cardiaca (aun cuando los diuréticos tiazidos mejoran el edema). Más aun, estas hipótesis se basan en un entendimiento incompleto de las acciones de las sustancias que modifican el estado de ánimo. Un entendimiento parcial de las monaminas y probablemente ha contribuido a diseñar pruebas de selección que han conducido a descubrir muchas sustancias similares, así como a un enfoque tal vez excesivamente estrecho de dichas aminas en la fisiopatología de los trastornos afectivos. El intento de examinar las hipótesis de las aminas en los trastornos del afecto en experimentación clínica ha producido interesantes estrategias en investigación clínica resumidas en cuadro 3.3-3 la mayoría de este trabajo ha implicado comprobación de una hipótesis de catecolamina o indolamina.¹

- Interpretación de diferentes respuestas a los fármacos (mejora vs. empeoramiento)
- Uso de precursores (Triptófano, 5-HTP, DOPA)
- Excreción de metabolitos vs. Estado clínico o tratamiento (especialmente 5-HIAA o MHPG urinarios)
- Metabolitos en líquido cefalorraquídeo (medición basal o después de probenecid para bloquear la remoción) vs. Diagnóstico o estado clínico (5-HIAA, MHPG, VMA, o HVA)
- Respuestas neuroendocrinas que pueden ser secundarias a la función alterada de las aminas (cortisol, hormonal del crecimiento, prolactina)
- Niveles post mortem de metabolitos cerebrales (DA, NA, 5-HT, MHPG, HVA, 5-HIAA) especialmente suicidas
- Enzimas, transporte o actividades de receptores (cerebro, plasma, plaquetas, eritrocitos) (tirosina hidroxilasa, DBH, MAO, COMT, recaptación de serotonina, receptores alfa- o beta-adrenérgicos)

Cuadro 3.3-3 Estrategias clínicas para probar las hipótesis de las aminas en los trastornos Afectivos (tomado de Baldessarini, R. J. *Biomedical aspects of depression and its treatment*. 1ª. ed. Cd. Mexico: Editorial Copilco, 1983. Pp. 4-88).



CAPITULO 2

ANESTÉSICOS LOCALES

2.1 Historia

Sin anestésicos la práctica de la medicina moderna y la odontología es virtualmente imposible. Los anestésicos locales son posiblemente la herramienta más importante para el clínico. Cuando el dentista Horace Wells descubrió la anestesia en el siglo XIX, el alteró el curso de la historia.^{7.8.10}. Se sabe que en la cultura inca, en la cordillera de los andes, se preparaban los pacientes para operaciones con anestésicos locales derivados de las hojas masticadas de la planta de coca. El cirujano dejaba gotear desde su boca hasta la herida del paciente, su saliva saturada de coca por la masticación de hojas de la planta.⁴ La historia de la anestesia local, estuvo ligada a la cocaína hasta 1904.⁴ En la medicina europea, se utilizaban los opioides cuando un austriaco, el Dr. Scherzer, trajo hojas de coca a Viena en 1859. Albert Niemann logró en 1860 la descripción química del alcaloide y 20 años más tarde Von Anrep publicó una descripción detallada de la cocaína, que incluía además de sus efectos psicoestimulantes (ya conocidos) los efectos sistémicos (aumento de la frecuencia del pulso y la frecuencia respiratoria, parálisis de la motilidad gastrointestinal) y su capacidad analgésica local.⁴ En 1884, Köller, que había estudiado el fármaco con Sigmund Freud, introdujo la cocaína como anestésico tópico en oftalmología, lo que supuso el comienzo de la primera era de la historia de la anestesia local.⁵ Esta sustancia abunda en las hojas de la coca (*Erythroxylon coca*)³. La cocaína se utilizó como anestésico y con buenos resultados en la reunión de oftalmólogos de la Sociedad Alemana de Heidelberg el 9 de septiembre de 1884 por Joseph Brettauer, ayudado por Köller, que le financió el viaje.^{4.9} A Sigmund Freud se le atribuye el mérito de ser el primero en utilizar la anestesia local en la historia de la medicina. Sin lugar a dudas, él fue quien



hizo la relación intelectual entre la insensibilidad de la lengua con la anestesia local y, junto con Leopold Königstein enucleo un ojo a un perro utilizando cocaína como anestésico local. Sin embargo este caso se publicó el 17 de octubre de 1884, exactamente un mes después de la publicación de Joseph Brettauer.⁴ La segunda era empezó en 1904 con la introducción de la procaína por Einhorn. Este fue el primer anestésico local seguro en inyección⁵. Para el desarrollo del primer anestésico local, la clásica procaína, se utilizó la cocaína como molde para su construcción. Basándose en la estructura descrita por Niemann, el químico Alfred Einhorn investigó las formas estructurales de las sustancias con efecto anestésico local, y en 1899 publicó los conceptos básicos importantes.^{4.11} Probablemente en 1904, Einhorn logró sintetizar procaína sin que se publicara un trabajo específico sobre ello. Mas tarde, en 1905 un cirujano, el Dr. H. Braun, introdujo el anestésico local procaína en el campo de la medicina con el trabajo = *Über eine neue örtliche Anästhetika (Stuvian, Alypin Novocain)*= (sobre algunos anestésicos locales nuevos) en la revista *German Medical Weekly*.^{6.4} En 1930 se logró un aumento de la duración de la acción eficaz mediante la tetracaína, que se sintetizó mediante la adición de un sustituto en el anillo aromático. La sustancia demostró ser diez veces más tóxica que la procaína. En 1943, en el éxito de Löfgren en la síntesis de la lidocaína, se introdujeron una nueva clase de sustancias en las que la cadena intermedia, que era de éster, se sustituyó por un enlace amida. Basándose en la primera sustancia anestésica local tipo ácido-amida, que posteriormente fue conocida internacionalmente, se desarrollaron el resto de los anestésicos locales (como mepivacaína, prilocaína, bupivacaína, y etidocaína) el 1973 se logró la última mejoría química con la síntesis de Articaina, en la cual la anilina se sustituyó por un residuo tiofeno.⁴

A principios de este del siglo XX, se reconoció la importancia de los aditivos vasoconstrictores para prolongar la duración y aumentar los efectos de los



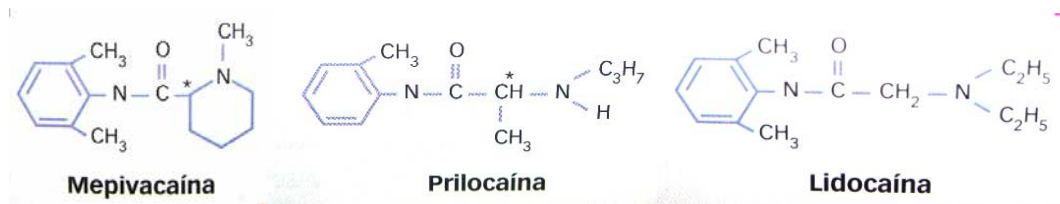
anestésicos locales. Este hecho fue descrito por Braun que lo publicó en 1903.^{4,12}

2.2 Propiedades químicas

Los anestésicos locales suelen ser ésteres o amidas. Constan de una parte aromática, una cadena intermedia y una porción de amina. La parte aromática le confiere propiedades lipófilas a la molécula mientras que la amida es hidrófila. El componente éster o amida determina si el compuesto será inactivado principalmente por hidrólisis en el plasma o destrucción en el hígado.⁵ La cocaína es un éster del ácido benzoico y del alcohol complejo. A causa de su toxicidad y sus propiedades adictivas, en 1892 se inició la búsqueda de sustitutos sintéticos de la cocaína con las investigaciones de Einhorn y col. En 1905, este esfuerzo culminó en la síntesis de la procaína, que se convirtió en el prototipo de los anestésicos locales durante cerca de medio siglo. En la figura 2.2-1 se ilustra la estructura de los anestésicos locales característicos contiene porciones hidrófilas e hidrófobas que están separadas por un éster intermedio, o enlace amídico. El grupo hidrófilo suele ser una amina terciaria, pero puede ser también una amina secundaria; la porción hidrófoba debe ser una mitad aromática. En pocas palabras la cualidad hidrófoba incrementa tanto la potencia como la duración de la acción de los anestésicos locales. Esto se debe a que la vinculación del fármaco en los sitios hidrófobos intensifica la distribución del mismo hacia sus sitios de acción, y disminuye la tasa de metabolismo por las esterases plasmáticas y las enzimas hepáticas. Además, el sitio receptor para estos fármacos sobre los canales de Na^+ se considera hidrófobo, de modo que incrementa la afinidad del receptor por los fármacos anestésicos más hidrófobos.³



Fig. 2.2-1 formulas estructurales de algunos anestésicos locales



La característica hidrófoba incrementa también la toxicidad, de modo que el índice terapéutico en realidad disminuye para todos los fármacos más hidrófobos. También el tamaño molecular influye en la velocidad de disociación de los anestésicos locales desde sus sitios receptores.^{3,15} Las moléculas más pequeñas del fármaco pueden escapar del sitio receptor con mayor rapidez, de esta característica es importante en los tejidos con activación rápida, en los cuales los anestésicos locales se fijan durante los potenciales de acción y se disocian durante el periodo de repolarización de la membrana.³

2.3 Mecanismo de acción

Los anestésicos locales previenen la generación y la conducción del impulso nervioso.³ Los estudios electrofisiológicos indican que los anestésicos locales no alteran el potencial de reposo de la membrana o el potencial de umbral de los nervios. Disminuyen la tasa de aumento de la fase de despolarización del potencial de acción al impedir el aumento inicial de conductancia de Na^+ como consecuencia, la célula no se despolariza lo suficiente, tras la excitación, como para alcanzar el umbral, y se evita que se propague el potencial de acción.⁵ Los anestésicos locales bloquean la conducción a disminuir o prevenir el gran incremento transitorio en la permeabilidad de las membranas excitables al Na^+ que normalmente se



produce por una despolarización leve de la membrana.^{16.3} Esta acción de los anestésicos locales se debe a su interacción directa con los canales de Na^+ de compuerta de voltaje.³

Los anestésicos locales alteran el flujo de entrada de Na^+ tras su unión dentro de los canales de Na^+ y además de los canales de Na^+ , los anestésicos locales pueden fijarse en otras proteínas de membrana y en particular pueden bloquear los canales de K^+ ^{5.14.3.16}

Aunque se ha propuesto diversos modelos fisicoquímicos para explicar de que manera los anestésicos locales logran bloquear la conducción¹⁵, en la actualidad se acepta en general que el mecanismo principal de acción de estos fármacos incluye su interacción con uno o mas sitios de fijación específicos dentro del canal de Na^+ .¹⁴ Por lo tanto todos los anestésicos locales inhiben la generación y conducción del potencial de acción nervioso a través de un bloqueo reversible de la entrada rápida de sodio en la célula nerviosa. Sin embargo, el potencial de reposo y el potencial umbral no se afecta.^{4.17} Se han postulado para este proceso varios mecanismos, de acuerdo con Taíman, estos pueden dividirse en categorías.^{4.18}

2.4 Características Farmacocinéticas

2.4.1 Absorción

El anestésico local, una vez inyectado en una determinada zona es absorbido por los vasos sanguíneos presentes en aquella región. El grado de absorción depende de las propiedades vasodilatadoras específicas de cada anestésico local.⁴⁹ la duración del bloqueo nervioso puede prolongarse cuando los nervios se hallan en tejido adiposo otro factor que afecta a absorción del anestésico local es la acidez que causa la vasodilatación y en consecuencia, no son susceptibles los efectos cuándo la inyecciones se aplican en tejidos ácidos.^{20.}



2.4.2 Distribución

A través del torrente sanguíneo los anestésicos locales llegan a todos los órganos en especial al cerebro corazón, etc., y todos atraviesan la barrera hematoencefalica. Persistencia de un anestésico local en el torrente sanguíneo depende esencialmente de estos factores,

- Capacidad de absorción
- Tasa de distribución por los diferentes órganos
- Velocidad de metabolización
- Velocidad de excreción

Todo esto se refleja en la vida media plasmática, que puede definirse como el tiempo que se requiere para que exista una reducción plasmática.⁴⁹

2.4.3 Metabolismo

Tiene gran importancia práctica la biotransformación metabólica de los anestésicos locales, porque su toxicidad depende, en gran medida, del equilibrio entre sus velocidades de absorción y eliminación. Como se señaló antes, la velocidad de absorción de muchos anestésicos se puede reducir en grado considerable al incorporar un vasoconstrictor en la solución, anestésica. Sin embargo, el ritmo de destrucción de los anestésicos locales varía en gran medida, y este es un factor de primera importancia en la valoración de la seguridad de una sustancia en particular.³

En general, el retículo endoplásmico hepático degrada a los anestésicos locales enlazados con amidas, y las reacciones iniciales consisten en *N*-desalquilación e hidrólisis subsecuente.^{3,19} Sin embargo en el caso de la prilocaína, la etapa inicial es hidrolítica, con formación de metabolitos de la *O*-toluidina que pueden producir metahemoglobinemia. Debe tenerse precaución con el uso amplio de los anestésicos locales ligados con amidas en los pacientes que experimentan hepatopatía grave. Los anestésicos locales enlazados con amidas se fijan en grado extenso (55 a 95%) con



proteínas plasmáticas, en particular la glucoporteína α_1 -ácida. Son muchos los factores que incrementan la concentración de esta proteína plasmática (cáncer, intervenciones quirúrgicas, traumatismos, infarto de miocardio, tabaquismo, uremia) o la disminuyen (anticonceptivos orales). Esto de por resultado cambios en la cantidad de anestésico que llega al hígado para su metabolismo, e influye así en la toxicidad general. La captación pulmonar puede desempeñar y también una función de importancia en la distribución de los anestésicos locales ligados con amidas por el cuerpo.^{3.19}

2.4.4 Excreción

La excreción de hace por vía renal. Los anestésicos tipo amida se excretan 90% serán metabolitos y el otro 10 en anestésico sin modificar, respecto al porcentaje de excreción de las formas no metabolizadas existen ligeras diferencias entre diversos anestésicos locales pero siempre oscila alrededor del 10% , por ejemplo la lidocaína se excreta el 10% sin cambios y la mepivacaína por debajo de 10%. Ya que la excreción es prácticamente en el riñón muchos autores remarcan que la insuficiencia renal debe considerarse como una contraindicación para todos los anestésicos locales.⁴⁹

2.5 Características farmacológicas

2.5.1 Potencia

El aumento de la liposolubilidad es paralelo a una mayor potencia anestésica, aunque obviamente también intervienen otros factores como la concentración aplicada, en cuanto a la liposolubilidad este incremento de la potencia se explica por la mayor facilidad que tiene el anestésico local para atravesar la vaina del nervio y otros constituyentes del nervio, tomando en cuenta a la lidocaína ; la prilocaína y la lidocaína son menos liposolubles en cambio la Articaina es mas liposoluble (tabla 2.5.1-1) Esta diferencia de liposolubilidad explica en parte, que la falta de potencia se intenta compensar



incrementando las concentraciones de los anestésicos locales hasta un límite que no comprometa al paciente. En odontología encontramos concentraciones muy dispares como en las amidas el uso parenteral son bastante parecidas lidocaína al 2% mepivacaína al 2%-3% prilocaína 3% y la Articaína al 4%.⁴⁹ Evers define la “potencia intrínseca de un anestésico local” como su concentración mínima capaz de producir la reducción del potencial de acción del nervio a la mitad de su amplitud de un plazo de 5 min.²⁰

tabla 2.5.1-1 liposolubilidad, evaluada por el coeficiente de reparto lípido/agua, de los anestésicos locales tipo amida respecto a la lidocaína	
Prilocaína	0.26
Mepivacaína	0.33
Lidocaína	1.00
Articaína	13.33

Tabla 2.5.1-1 tomada de (Berini L, Gay C. *Anestesia Odontológica*. 1ª .ed. Cd. Madrid: Editorial avances medico-dentales, 1997. Pp. 93)

2.5.2 Inicio de acción

El pKa del anestésico local influye en el tiempo de inicio de los efectos, ya que al tratarse de sustancias de carácter básico cuando más se aproximen los pKa al pH del medio orgánico mayor será la proporción de formas no ionizadas y por lo tanto más rápida es la acción a través de las capas que conforman al nervio. De igual forma el inicio de acción se puede medir como la potencia y pueden evaluarse con el calificativo – lento, intermedio, rápido- pero más exactamente según su pKa. (Tabla 2.5.2-1)

Como puede verse no hay demasiada diferencia en los pKa de los anestésicos locales tipo amida.⁴⁹



tabla 2.5.2-1 pKa de los anestésicos locales tipo amida	
Mepivacaína	7.6
Articaína	7.8
Lidocaína	7.9
Prilocaína	7.9

Tabla 2.5.2-1 tomada de (Berini L, Gay C. *Anestesia Odontológica*. 1ª .ed. Cd. Madrid: Editorial avances medico-dentales, 1997. Pp. 87-118.)

2.5.3 Duración

El aumento de la fijación de las proteínas (tabla 2.5.3-1) parece ser proporcional a la duración de los efectos porque en parte quedarían más tiempo fijadas a las lipoproteínas que constituyen el axolema, por otra parte un grado elevado de la fijación plasmática representa una seguridad cuando ya el anestésico local se ha absorbido y circula por el torrente sanguíneo. Si bien en la tabla 2.5.3-1 aparece el grado de la fijación proteica con respecto a la lidocaína (=1), en términos absolutos dicha fijación es de solo un 55% para la prilocaína mientras que en el polo opuesto de un 95% para la Articaína.⁴⁹

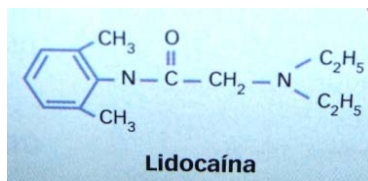
tabla 2.5.3-1 grado de fijación proteica de los anestésicos locales tipo amida en relación a la lidocaína	
Prilocaína	0.84
Lidocaína	1.00
Mepivacaína	1.15
Articaína	1.46

Tabla 2.5.3-1 tomada de (Berini L, Gay C. *Anestesia Odontológica*. 1ª .ed. Cd. Madrid: Editorial avances medico-dentales, 1997. Pp. 94)



2.6 Lidocaína

- **Clasificación:** Amida
- **Formula química:** dietilaminoacetato 2-6-xilidida



- **Potencia:** 2 (comparada con procaína) (procaína=1; hoy en día la lidocaína es usada para los estándares de comparación (lidocaína = 1) para todos los anestésicos locales)
- **Toxicidad:** 2 (Comparada con procaína)
- **Metabolismo:** en el hígado, es hidrolizado por el plasma y detoxificado.
- **Excreción:** por vía renal, aproximadamente 10% sin cambios y el 80% en varios metabolitos
- **Propiedades vasodilatadoras:** considerablemente menos que la procaína. Sin embargo mas vasodilatador que la prilocaína y mepivacaína.
- **Inicio de acción:** rápida (2 a 3 minutos)
- **Vida media:** 1.6 horas
- **Dosis máxima recomendada:** los fabricantes recomiendan la dosis máxima de lidocaína con epinefrina de 3.2 mg/lb. o 7.0 mg/Kg. de peso corporal y no excediendo 500 mg para el paciente adulto. Para niños la dosis recomendada es de 3.2 mg / lb. .También en fabricante recomienda para la lidocaína sin vasoconstrictor una dosis máxima de 2.0 mg/lb. (4.4 mg/kg.) no excediendo 300 mg de lidocaína sin vasoconstrictor. Se recomienda una dosis mas conservadora para la lidocaína por el Council on dental therapeutics of the American dental



association and the USP convention. Esta dosis es de 2.0 mg/lb (4.4 mg/kg) para la lidocaína con o sin vasoconstrictor.²²

La lidocaína es el anestésico clásico del grupo amida. Fue desarrollada en 1943 por Löfgren y Lundquist e introducida en la clínica en 1948 y llegó a ser el primer anestésico local tipo amida.^{3,4,22} Es uno de los anestésicos locales que más se usan, pues produce una anestesia más rápida, intensa, duradera y amplia que la procaína y posee unos efectos tópicos muy buenos²⁰. Es el agente de elección en pacientes sensibles a los ésteres. Además de anestésico se utiliza también en forma endovenosa como antiarrítmico. En odontología se encuentra disponible en cartuchos de 1.8 ml al 2% con adrenalina 1:80,000; la dosis máxima de lidocaína es de 5 mg/kg, si se usa vasoconstrictor es de 7 mg/kg.²¹ Para hacer la conversión de porcentaje a miligramos se debe multiplicar por 10. Por tanto, un cartucho de uso odontológico tiene $1.8 \text{ ml} \times 2\% \times 10 = 36 \text{ mg}$ de lidocaína. Para expresar la concentración de adrenalina en microgramos se realiza la conversión de la siguiente manera:

$$\begin{aligned} 1: 80,000 \\ 1=1,000 \\ 1,000/80,000=0.0125 \\ 0.0125*1000=12.5 \mu\text{g}. \end{aligned}$$

Lo anterior significa que cuando se habla de una concentración de adrenalina de 1:80,000, se encuentra por cada centímetro cúbico (= 1 ml), 12.5 μg de adrenalina. La duración de la acción de la lidocaína es aproximadamente 2 horas y es 4 veces más potente que la procaína. Se puede conseguir también lidocaína en cartuchos al 2% sin vasoconstrictor, y al 2% con vasoconstrictor 1:100,000.



2.6.1 Acciones farmacológicas

Ya se han descrito las acciones farmacológicas que la lidocaína tiene en común con otros anestésicos locales. La lidocaína produce la anestesia más rápida, más intensa, de mayor duración y más extensa que una concentración igual de procaína. A diferencia de esta última, es una aminoetilamida y es miembro prototípico de la clase amida de sustancias anestésicas locales. Es una elección alternativa en el caso de individuos sensibles a los anestésicos locales de tipo ésterico.³

2.6.2 Toxicidad

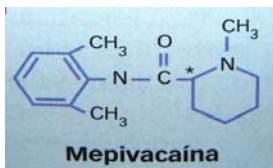
Algunos pacientes sufren un efecto sedante, aunque puede ocurrir estimulación del SNC, la depresión del mismo sin estimulación es más probable que ocurra por sobredosis. También pueden observarse síntomas combinados de estimulación y depresión.³³

2.6.3 Aplicaciones clínicas

Anestesia superficial de membranas mucosas; anestesia de infiltración; bloqueo de nervios periféricos y simpáticos; anestesia dental; anestesia espinal; anestesia regional intravenosa; arritmias.³ Otras aplicaciones en la práctica clínica son como antiarrítmico y en perfusión intravenosa en ciertos grados neurálgicos.³⁴

2.7 Mepivacaína

- **Clasificación:** amida
- **Formula química:** 1-metil 2-(6-metilpiperidino)etilidida





- **Potencia:** 2 (procaína = 1; lidocaína =2)
- **Toxicidad:** 1.5 a 2 (procaína=1 Lidocaína = 2)
- **Metabolismo:** en el hígado, hidroxilación y N-dimetilación juegan un papel importante en el metabolismo de la mepivacaína.
- **Excreción:** por vía renal, aproximadamente 1% a 16% de la dosis de anestésico es excretada sin cambios
- **Propiedades vasodilatadoras:** la mepivacaína produce solo una leve vasodilatación. La duración de la anestesia pulpar con mepivacaína sin vasoconstrictor es de 20 a 40 minutos (que con lidocaína sin vasoconstrictor es de 5 minutos y con procaína sin vasoconstrictor es de 2 minutos.)
- **Inicio de acción:** rápida (1 ½ a 2 minutos)
- **Vida media:** 1.9 horas
- **Dosis máxima recomendada:** los fabricantes recomiendan la dosis máxima de 3.0 mg/lb. O 6.6 mg/Kg. de peso corporal y no excediendo 400 mg para el paciente adulto.^{22,24} para niños la dosis recomendada es de 3.0 mg / lb. Malamed recomienda solo 2.0 mg/lb. (4.4 mg/Kg.) y no exceder los 300 mg. En adulto o niño.²²

A.F. Ekenstam, Egner y Petterson sintetizaron este anestésico local de tipo amida en 1956; fue aceptado para su uso clínico en 1960 en una solución al 2% que contenía levonordefrina vasoconstrictor sintético y en 1961 se hizo al 3% pero sin vasoconstrictor.^{4,22}

2.7.1 Acciones farmacológicas

Sus propiedades farmacológicas son similares a las de la lidocaína.³ Anestésico más potente que la procaína y semejante a la lidocaína, este tipo de agente presenta además una acción vasoconstrictora, esto se ha demostrado porque aún sin el uso del vasoconstrictor asociado, tiene mayor



efecto anestésico que la lidocaína, por tanto se recomienda para aquellos pacientes que presentan limitaciones para el uso de vasoconstrictores.²³. Parece tener un índice terapéutico ligeramente más alto en el adulto que la lidocaína. El inicio de su acción es semejante al de la lidocaína, y su duración es poco más prolongada (20% +) que la de la lidocaína en ausencia de vasoconstrictor coadministrado. La mepivacaína no es eficaz como anestésico tópico.³ La mepivacaína ha tenido aceptación por su seguridad y eficacia clínicas que se relacionan en gran medida con su propiedad vasoconstrictora y su poca toxicidad.²⁴

2.7.2 Indicaciones

Las propiedades vasodilatadoras leves de la mepivacaína proveen una anestesia de larga duración cuando la droga es administrada sin vasoconstrictor la mepivacaína provee de 20 a 40 min. de anestesia pulpar y de 2 a 3 horas en anestesia de tejido blando.²² Mepivacaína 3% sin vasoconstrictor: esta indicada para pacientes en los que estén contraindicados los vasoconstrictores. Para pacientes hipertensos, pacientes con enfermedades coronarias y los diabéticos.³¹ Mepivacaína es ampliamente usada en Odontopediatría y es altamente recomendada en el manejo de pacientes geriátricos. Mepivacaína 2% con vasoconstrictor: probé una duración profunda para anestesia pulpar (tejido duro) y tejido blando (total) se ha observado un bloqueo similar al que ofrece la lidocaína con epinefrina. La anestesia pulpar se mantiene por 60 minutos aproximadamente y en tejidos blandos de 3 a 5 horas. Disponible dos vasoconstrictores la levonordefrina (1:20,000) y epinefrina (1:100,000).²²

2.7.3 Contraindicaciones

- Alergia conocida a los anestésicos del mismo grupo químico
- Miastenia grave, baja concentración plasmática de colinesterasas,



- Trastornos hepáticos graves: cirrosis, Porfirio genética o adquirida.³¹

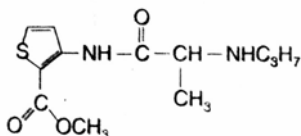
2.7.4 Efectos adversos

Las reacciones toxicas pueden aparecer bien sea inmediatamente, debido a una inyección intravascular accidental o bien mas tarde, debido a una sobredosis real provocada por la inyección de una cantidad excesiva de solución anestésica. Se puede observar

- Síntomas que revelan efectos sobre el sistema nervioso central: nerviosismo, cefaleas, Acúfenos, nauseas y vómitos, tremor, somnolencia, perdida del conocimiento, convulsiones y paro respiratorio.
- Signos cardiovasculares: hipertensión, bradicardia, colapso cardiovascular, para cardiaco.³¹

2.8 Articaína

- **Clasificación:** Amida
- **Formula química:** 4-metil-3-(2-(propylamino) propioamido)-2 thiophenecarboxylic acid, methyl éster hydrochloride.²⁸



- **Potencia:** 1.5 veces mas que la lidocaína y 1.9 veces mas que la procaína
- **Toxicidad:** similar a lidocaína y procaína
- **Metabolismo:** Los efectos tóxicos de la articaína son similares a los de la lidocaína, con la diferencia de que la articaína contiene bisulfito de sodio que sirve como conservador para la epinefrina, este componente no debe de ser administrado, a pacientes con historia de



- alergia a las sulfas, pues se pueden presentar ataques de asma o un shock anafiláctico y metahemoglobinemia.
- Entre las pocas complicaciones que se han reportado, una es la necrosis en paladar, localizada en el área de punción.²²
 - **Excreción:** por vía renal, aproximadamente 5% a 10% de la dosis de anestésico es excretada sin cambios y 90% en metabolitos
 - El articaína tiene 2 vías de eliminación, una por esterasas plasmáticas y la otra renal, además de que los metabolitos de la síntesis de la misma no interactúan con el cuerpo humano,²⁶ lo que nos permite aplicar más dosis con mayor seguridad que con otros anestésicos, pero sin olvidar que hay una dosis ponderal en adulto de 7 mg por kilo y en niños de 5 mg por kg.²².
 - **Propiedades vasodilatadoras: Inicio de acción:** rápida (1 ½ a 2 minutos)
 - **Vida media:** 1.25 horas
 - **Dosis máxima recomendada:** los fabricantes recomiendan la dosis máxima de 3.2 mg/lb. o 7.0 mg/Kg. de peso corporal para el paciente adulto. para niños la dosis recomendada entre 4 y 12 años se recomienda dosis de 2.27 mg/lb o 5.0 mg/kg.²²

La Articaína fue sintetizada en 1974 por Muschaweck y Rippel⁴⁹ e Introducida en 1976 en Alemania y suiza en 1978 holanda, 1980 en Australia y España, 1983 en Canadá, no disponible en Estados Unidos hasta el año 2000²² y en México en noviembre de 2001. La articaína está comprendida en el grupo de las amidas, pero tiene algunas diferencias con los demás anestésicos de este grupo, de las cuales resalta el hecho de que no tiene un anillo benceno, éste es reemplazado por un anillo tiofeno, el cual le confiere una alta liposolubilidad. Otra característica es que es la única amida que tiene un grupo éster, lo que le confiere la capacidad de ser metabolizada por plasma (esterasas plasmáticas) y mayor profundidad anestésica. Además, desde que



pertenece al grupo de las amidas también se metaboliza en hígado y la mayor parte de su eliminación es por vía renal. La concentración de la articaína es de 4% mientras que los demás anestésicos presentan una concentración de 2%, y esta concentración le da la ventaja de que tiene un tiempo de latencia menor.^{26.27.28.29} y es la Articaína el único anestésico tipo amida que es basado en estructura de anillo de tiofeno, la concentración alta de el agente puede acentuar el peligro en una inyección intravascular.³²

2.8.1 Indicaciones

La Articaína esta recomendada a pacientes que no presenten alergia documentada, y requieran un bloqueo más duradero.²²

2.8.2 Contraindicaciones

La Articaína esta contraindicada en paciente con metahemoglobinemia idiopatica o congénita, anemia o evidencia de falla respiratoria o cardiaca.⁴⁶ Otra contraindicación es la presencia de alergia documentada por que la droga contiene sulfuro. Los cartuchos vendidos originalmente contenían el conservador metilparabenzoico. Al cabo de la incidencia de alergia del metilparabenzeno se le fue retirado dicho conservador.²²

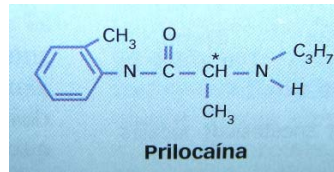
2.8.3 Efectos Adversos

Como la prilocaína la articaína tiene un potencial de producir metahemoglobinemia como efecto adverso en dosis excesivas de Articaína.²²



2.9 Prilocaína

- **Clasificación:** Amida
- **Formula química:** 2-propilamino-O-propionotoluidida



- **Potencia:** 2 (procaína =1; lidocaína = 2)
- **Toxicidad:** 1 (procaína = 1; lidocaína = 2); 40% menos toxico que la lidocaína.²² En dosis excesivas provoca metahemoglobinemia que se manifiesta por cianosis 3 o 4 horas después de su aplicación.²³
- **Metabolismo:** Metabolización en hígado y pulmones y su eliminación es renal.²³ uno e los metabolitos de la prilocaína es la ortotoluidina que produce la metahemoglobinemia.²⁴
- **Excreción:** la prilocaína y sus metabolitos son excretados primero por vía renal
- **Propiedades vasodilatadoras:** la prilocaína es un agente vasodilatador, y produce gran vasodilatación que la mepivacaína pero menos que la lidocaína y significativamente menos que la procaína.
- **Inicio de acción:** levemente mas lenta que la lidocaína (2 a 4 minutos)
- **Vida media:** 1.6 horas
- **Dosis máxima recomendada:** la dosis recomendada por los fabricantes es 2.7 mg/lb o 6.0 mg/kg. Por kilogramo de peso corporal para el paciente adulto y un maximo de 400 mg.²²

Löfgren y Tegnér produjeron este compuesto amida por primera vez en 1953. Su primera descripción en la literatura fue en 1960.^{4,22,24} la prilocaína es una amina secundaria derivada de la toluidina. y es la menos toxica de los



anestésicos tipo amida por lo cual se permite la formulación a 4% siendo segura.²

2.9.1 Indicaciones

La prilocaína tiene un efecto vasodilatador menor a la de la lidocaína y se metaboliza con mayor rapidez. Ya que es menos toxico. Puede usarse en concentraciones mayores. Su acción a 4% varía mucho en relación con la técnica anestésica usada.³³

2.9.2 Contraindicaciones

El primer factor que limita el uso clínico de la prilocaína es la metahemoglobinemia un efecto adverso causado por el metabolito ortotoluidina.^{30.31} Los efectos tóxicos de la articaína son similares a los de la lidocaína, con la diferencia de que la articaína contiene bisulfito de sodio que sirve como conservador para la epinefrina, este componente no debe de ser administrado a pacientes con historia de alergia a las sulfas, pues se pueden presentar ataques de asma o shock anafiláctico y metahemoglobulinemia.²²

2.9.3 Efectos Adversos

Efectos adversos: cuando se sobrepasa la dosis de los 400 mgrs, provoca metahemoglobinemia. En la metabolización de la prilocaína se produce propil-amida y ortotoluidina.

La metahemoglobinemia es una condición en la cual se desarrolla un estado de cianosis con problemas respiratorios y cardíacos en el cual la sangre aparece de color café achocolatado. La hemoglobina está unida a 4 átomos de fierro al estado ferroso, unido a su vez cada Fe^{++} a una molécula de oxígeno. La molécula de hemoglobina es inestable y está continuamente siendo oxidada, quedando al estado férrico (Fe^{+++}), caso en que no se



produce entrega de oxígeno. La hemoglobina oxidada con ión férrico se llama metahemoglobina.

Existe la enzima metahemoglobinemia reductasa, que continuamente reduce Fe^{+++} a Fe^{++} . En un individuo normal el 99% es Fe^{++} . Los productos de metabolización de la prilocaína bloquean la metahemoglobinemia reductasa, por lo que la hemoglobina se encuentra al estado de metahemoglobina.³⁰

Entre las pocas complicaciones que se han reportado, una es la necrosis en paladar, localizada en el área de punción, actualmente sólo se ha presentado en Estados Unidos y México y tiene que ver con la curva de aprendizaje de cualquier producto nuevo, pues esto está relacionado directamente con la velocidad y volumen de la sustancia anestésica inyectada, puesto que cualquier anestésico puede causar necrosis en paladar si se inyecta demasiado rápido, pero la articaína tiende a causar mayor cantidad de necrosis por su alta difusión en los tejidos. Para evitar esto se recomienda un tiempo de aplicación de la anestesia de un minuto por mililitro y un volumen menor que el usado con los demás anestésicos.²²



CAPÍTULO 3

ANTIDEPRESIVOS

3.1 Historia

“Los primeros antidepresivos que mostraron eficacia fueron imipramina, amitriptilina. Por su configuración estructural a estos agentes se les denominó antidepresivos tricíclicos (Frazer, 1997). Poco antes del descubrimiento de las propiedades de la imipramina a finales de la década de 1950, se observó la habilidad de los inhibidores de la monoaminoxidasa (MAO). Los primeros inhibidores de la MAO parecían tener eficacia limitada en las dosis usadas y planteaban tanto riesgos de intoxicación como interacciones potencialmente peligrosas con otros medicamentos. Lo cual limitó su aceptación a favor de los compuestos tricíclicos”.³ Actualmente se dispone de un conjunto desconcertante de fármacos antidepresivos específicos y eficaces, y a menudo aparecen nuevos medicamentos. Los medicamentos de primera generación son los antidepresivos tricíclicos (ATC) y los inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO). Los IMAO son clínicamente eficaces, pero los problemas de interacciones con otros medicamentos y con determinados alimentos los han convertido en fármacos de segunda opción en el tratamiento de los trastornos depresivos. Sin embargo los IMAO parecen ser especialmente eficaces en el tratamiento de las depresiones que presentan además crisis de angustia o que se acompañan de ansiedad importante. Los ATC imipramina y amitriptilina continúan siendo los antidepresivos estándar en cuanto a su eficacia antidepresiva, aunque los nuevos fármacos son igualmente eficaces y tienen menos efectos colaterales.³⁵

Usados originalmente como antidepresivos, los inhibidores de la MAO producen hipotensión postural que se correlaciona con el grado de inhibición

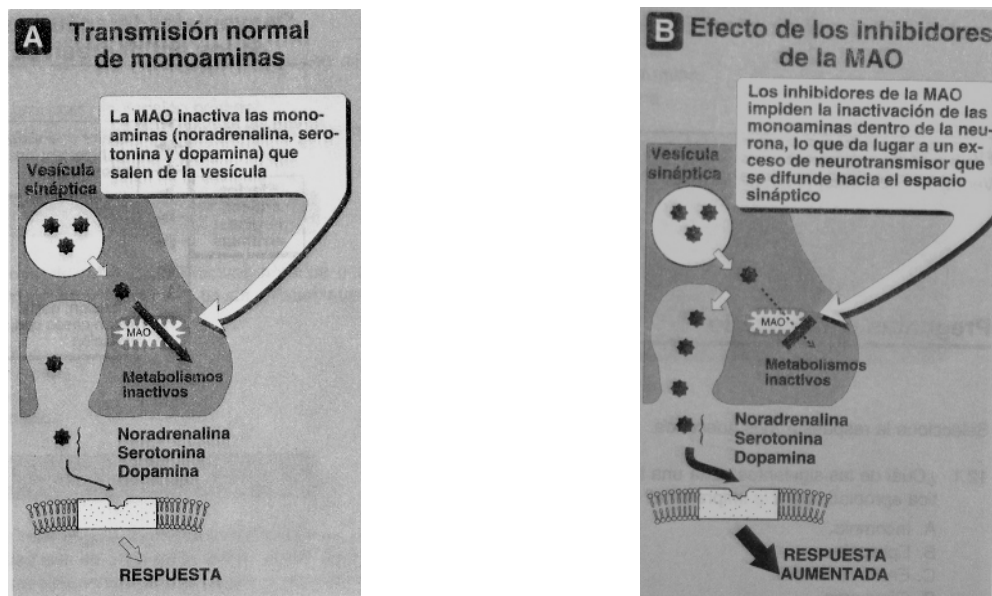


de la MAO *in vivo*. Aunque primariamente, la MAO no inactiva a las catecolaminas circulantes, metaboliza las aminas accesibles a ella en el citoplasma. Se han separado físicamente isoenzimas de la MAO se les denominó a las dos isoenzimas como MAO-A y MAO-B. cuando la MAO es bloqueada, aumenta la cantidad de noradrenalina, así como de otras aminas (e. octapamina) en el depósito de gránulos. Cuando estas aminas entran en el gránulo, se convierten en potenciales falsos neurotransmisores que podrían incluso competir con la noradrenalina para liberarse o actuar en la terminación nerviosa alterando la síntesis normal de catecolaminas, su depósito y liberación. La octapamina puede ser el falso neurotransmisor clave en la inhibición de la MAO. Se forma por la hidroxilación de la tiramina, el producto de decarboxilación de la tirosina, y es menos de un 1% potente que la noradrenalina. Normalmente, la tiramina y la octapamina se destruyen rápidamente por la MAO, pero cuando son protegidas de la oxidación durante la inhibición de la MAO, pueden acumularse ambas. Además, tras la estimulación de un nervio estándar, una cantidad finita del transmisor se dirige a la terminación del nervio, pero esta puede diluirse por el falso neurotransmisor impotente. El bloqueo simpático resultante parece explicar la acción antihipertensiva de la inhibición de MAO.³⁶

3.2 Inhibidores de la MAO

Todos los inhibidores de la MAO aprobados actualmente como antidepresivos son inhibidores irreversibles e inespecíficos de la MAO-A y MAO-B.¹³ La monoaminoxidasa es una enzima mitocondrial presente en el tejido nervioso y otros como el intestino y el hígado. En la neurona la MAO funciona como “válvula de seguridad” para desaminar mediante oxidación e inactivar cualquier exceso de moléculas de neurotransmisores (noradrenalina, dopamina, serotonina) que pueda fugarse de las vesículas sinápticas cuando la neurona está en reposo. Los inhibidores de la MAO pueden inactivar en forma reversible o irreversible la enzima, lo que permite

que las moléculas del neurotransmisor eviten la degradación y por lo tanto se acumulen dentro de la neurona presináptica lo que da lugar a su fuga hacia el espacio sináptico. Esto ocasiona activación de los receptores de noradrenalina y serotonina e induce en parte el efecto antidepresivo de estos agentes.³⁷ Estos fármacos actúan central y periféricamente para inhibir las enzimas monoaminooxidasas, que participan en el metabolismo e inactivación de serotonina, noradrenalina y dopamina centralmente y en los nervios periféricos, y en otros órganos. La inhibición enzimática origina la acumulación de estas monoaminas. Las concentraciones elevadas de serotonina y adrenalina en el SNC se relacionan con la acción antidepresora de estos medicamentos.³³



1. **Figura 4.2-1** Mecanismo de acción de los inhibidores de la MAO (Tomado de Mycek MJ Harvey R Champe P. *Pharmacology*. 2a ed. Mexico. Ed. McGraw-Hill 2004. Pp: 147)

3.2.1 Propiedades químicas

Los primeros inhibidores de la MAO que se utilizaron en el tratamiento de la depresión fueron derivados de la hidracina, sustancia muy hepatotóxica. La



fenelzina es el análogo de hidracina de la fenetilamina, sustrato de la MAO; la *isocarboxazida* es un derivado de hidrazida que probablemente sea convertido en la hidracina correspondiente para producir inhibición duradera de la MAO. A continuación se encontraron compuestos no relacionados con la hidracina que eran inhibidores potentes de la MAO. Varios de estos fármacos mostraban relación estructural con la anfetamina y se sintetizaron con la intención de intensificar las propiedades estimulantes centrales. La ciclización de la cadena lateral de la anfetamina dio por resultado *tranilcipromina*, que también produce inhibición de acción prolongada de la MAO sin formación de enlace covalente. La *selegilina* y varios inhibidores experimentales de la MAO son propargilaminas que contienen un enlace acetileno reactivo que interactúa de manera irreversible con el cofactor flavina de la MAO (Censura y Pletscher, 1992).³⁵

3.2.2 Propiedades farmacológicas

Inhibidores de la MAO. La MAO es una enzima que contiene flavina. Localizada en las membranas mitocondriales que se encuentran en terminaciones nerviosas, el hígado, la mucosa intestinal y otros órganos (cesura y pletscher, 1992). La MAO difiere desde el punto de vista bioquímico de oxidasas de amina específicas del plasma. La MAO regula la desintegración metabólica de catecolaminas y serotonina en el SNC o en tejidos periféricos. La MAO hepática tiene una función de defensa crucial en la inactivación de monoaminas circulantes o las que, como la tiramina, se ingieren o se originan en el intestino y se absorben hacia la circulación portal. De las dos principales especies moleculares de la MAO, el tipo A queda inhibido de manera selectiva por la clorgilina y prefiere a la serotonina como un sustrato; el tipo B queda inhibido por la selegilina y prefiere a la fenetilamina como sustrato. Ambos tipos se encuentran en el hígado y el cerebro de casi todas las especies. Las terminaciones de serotonina y noradrenalina contienen principalmente MAO-A; el intestino humano, MAO-



A, y las plaquetas sanguíneas, MAO-B. Salvo la selegilina (en dosis bajas), los inhibidores de la MAO que se usan en clínica (Fenelcina y tranilcipromina) inhiben la MAO tanto A como B.³

3.2.3 Absorción, distribución, biotransformación y excreción

También la mayor parte de los inhibidores de la MAO es de acción prolongada, y la recuperación de sus efectos requiere la síntesis de nueva enzima durante un periodo de una o dos semanas; diversos inhibidores experimentales de la MAO-A (p. ej., brofaromina, moclobemina) son reversibles y de acción breve (Danish University Antidepressant Grup. 1993; Delini-Stula y col., 1998; Murphy y col., 1987).

Los inhibidores de la MAO se absorben con facilidad cuando se administran por vía oral y producen inhibición máxima de la MAO en un plazo de 5 a 10 días (Murphy y col. 1987). Se tiene poca información sobre su farmacocinética. Aunque su actividad biológica es prolongada, por las características de su interacción con la enzima, su eficacia clínica parece reducirse cuando el fármaco se administra con una frecuencia menor de una vez al día. Se piensa que los inhibidores de la hidrazida de la MAO se segmentan con liberación resultante de productos activos (p. ej. Hidrazinas). Se inactivan primordialmente por acetilación.³ Los inhibidores de la MAO son rápidamente absorbidos por el tracto gastrointestinal. Pero la droga es aparentemente metabolizada rápidamente absorbida y excretada. La larga duración del efecto resulta en una activación irreversible de la MAO.³²

3.2.4 Reacciones tóxicas y efectos adversos

Los inhibidores de la MAO pueden inducir sedación o excitación del comportamiento, y plantean un riesgo alto de inducir hipotensión postural, a veces con aumentos leves y sostenidos de la presión arterial diastólica.³ Las reacciones tóxicas por sobredosis de un inhibidos de la MAO pueden



presentarse en cuestión de horas, a pesar del retraso prolongado del inicio de la reacción terapéutica. Entre los efectos de la sobredosificación se encuentran agitación, alucinaciones, hiperreflexia, hiperpirexia y convulsiones. Ocurren también tanto hipertensión como hipotensión. El tratamiento de las intoxicaciones de este tipo plantea un problema, pero a menudo da buenos resultados la terapéutica conservadora.³

Los individuos que reciben un inhibidor de la MAO no pueden degradar la tiramina proveniente de la dieta. Esta sustancia produce una gran cantidad de catecolaminas almacenadas en las terminales nerviosas, lo cual produce cefalea, taquicardia, náusea, hipertensión, arritmia cardíaca y accidente vascular cerebral. Por tanto los sujetos deben de evitar los alimentos que contienen tiramina. La fentolamina o el prazosin son útiles para controlar la hipertensión inducida por la tiramina.³⁷

3.2.5 Interacciones con otros fármacos

Los inhibidores de la recaptación de serotonina y casi cualquier fármaco con actividad potenciadora de serotonina pueden interactuar de manera peligrosa o incluso letal con inhibidores de la MAO (en particular con inhibidores de la MAO con potencial de acción prolongada). Otros fármacos también han quedado comprendidos en interacciones peligrosas con inhibidores de la MAO (entre los que destacan meparidina y quizá otros analgésicos fenilpiperidina, así como pentazolidina, dexometrofán, fenfluramina y, con frecuencia, antidepresivos tricíclicos) (White y Simpson, 1981). Las reacciones resultantes se han denominado “síndrome por serotonina” que de manera clásica comprende inquietud parecida a acatasia, concentraciones musculares espasmódicas y mioclono, hiperreflexia, sudación, erección del pene, estremecimiento y temblor, como un preludio de intoxicación más grave, con crisis convulsivas y coma (Sternbach, 1991). La reacción a menudo se limita sólo si el diagnóstico se efectúa con rapidez y se



suspenden los fármacos lesores. Los mecanismos fisiopatológicos precisos que fundamentan estos síndromes tóxicos aún están mal definidos. También debe considerarse que los inhibidores de la MAO más nuevos (p. ej., selegilina, moclobemida) plantean cierto riesgo de esas interacciones (Sternbach, 1991).^{3.13.}

3.3 Fármacos inhibidores de la MAO

3.3.1. Fenelcina

- Fenelcina, Sulfato
- Nardil
- **Presentación**
- *Tabletas* 15 mg
- **Mecanismo de acción**
- Promueve la acumulación de neurotransmisores inhibiendo la MAO.
- **Indicaciones y dosificación**
- Tratamiento de la depresión:
- **Adultos:** 45 mg PO diarios en dosis divididas, aumentando en forma rápida a 60 mg. Diarios, en seguida, suele ser posible disminuir la dosificación a 15 mg. Diarios, máximo., 90 mg/día.
- **Efectos secundarios**
- **SNC:** mareos, vértigo, cefaleas, hipercinesia, hiperreflexia, temblores, sacudidas musculares, manía, agitación, insomnio, confusión, alteración de la memoria, somnolencia, debilidad, fatiga.
- **CV:** hipertensión paradójica. Hipotensión ortostática, arritmias
- **GI:** boca seca, anorexia, náuseas, estreñimiento.
- **Otros:** edema periférico, diaforesis, cambios en el peso.



- **Interacciones**
- Alcohol, barbitúricos y otros sedantes, narcóticos, dextrometorfán, antidepresivos tricíclicos: interaccionan impredecible, úsense con cuidado y en dosificación reducida.
- También esta contraindicada en presencia de alimentos que contienen Triptófano (habas) o tiramina. Durante el tratamiento con otro inhibidor de la MAO (incluyendo paralgina, isocarboxacida, trancilpromina o en los 10 días siguientes a la suspensión de ese tratamiento; en los 10 días anteriores a la cirugía de elección que requiere anestesia general, o anestesia local a base de vasoconstrictor simpaticomiméticos; en pacientes hepercineticos, agitados o esquizofrénicos.
- El paciente debe evitar alimentos ricos en tiramina o Triptófano (queso añejo, vino chianti, cerveza, aguacates, hígado de pollo, chocolate, plátanos, salsa de soya, ablandador de carne, salami, boloña) medicamentos populares para el resfrió o preparaciones dietéticas.¹³

3.3.2. Isocarboxacida

- Isocarboxacida
- Marplan
- **Presentación:**
- *Tabletas* 10 mg.
- **Mecanismo de acción**
- Promueve la acumulación de neurotransmisores inhibiendo la MAO.
- **Indicaciones y dosificación**
- Tratamiento de la depresión:
- **Adultos:** 30 mg/día PO, diarios en dosis divididas. Reducir de 10 a 20 mg/día cuando haya mejoría. No se recomienda para menores de 16 años



- **Efectos secundarios**
- **SNC:** mareos, vértigo, debilidad, cefaleas, hiperactividad, hiperreflexia, temblores, sacudidas musculares, manía, insomnio, confusión, alteración de la memoria, fatiga.
- **CV:** hipertensión paradójica. Hipotensión ortostática, arritmias.
- Visión borrosa.
- **GI:** boca seca, anorexia, náuseas, estreñimiento.
- **Dermatológicos:** exantema.
- **Otros:** edema periférico, diaforesis, cambios en el peso, alteración de la libido.
- **Interacciones**
- Alcohol, barbitúricos y otros sedantes, narcóticos, dextrometorfán, antidepresivos tricíclicos: interactúan impredecible, úsense con cuidado y en dosificación reducida.
- También está contraindicada en presencia de alimentos que contienen Triptófano (habas) o tiramina. Durante el tratamiento con otro inhibidor de la MAO (incluyendo paralgina, fenelcina, tranilcipromina o en los 10 días siguientes a la suspensión de ese tratamiento; en los 10 días anteriores a la cirugía de elección que requiere anestesia general, o anestesia local a base de vasoconstrictor simpaticomiméticos.¹³

3.3.3. Tranilcipromina

- Tranilcipromina, sulfato
- Parnate
- **Presentación**
- Tabletas 10 mg.
- **Mecanismo de acción**
- Promueve la acumulación de neurotransmisores inhibiendo la MAO.



- **Indicaciones y dosificación**
- Tratamiento de la depresión:
- **Adultos:** 10 mg/día PO, 2/día. Aumentar a un máximo de 30 mg/día, si es necesario, después de dos semanas. No recomendable para menores de 16 años.
- **Efectos secundarios**
- **SNC:** mareos, vértigo, cefaleas, hiperactividad, hiperreflexia, temblores, sacudidas musculares, manía, confusión, alteración de la memoria, fatiga.
- **CV:** hipertensión paradójica. Hipotensión ortostática, arritmias.
- Visión borrosa.
- **GI:** boca seca, anorexia, náuseas, estreñimiento, diarrea. Dolor abdominal.
- **GU:** impotencia.
- **Dermatológicos:** exantema.
- **Otros:** edema periférico, diaforesis, cambios en el peso, cambios de la libido.
- **Interacciones**
- Alcohol, barbitúricos y otros sedantes, narcóticos, dextrometorfán, antidepresivos tricíclicos: interaccionan impredecible, úsense con precaución y en dosificación reducida.
- También esta contraindicada en presencia de alimentos que contienen Triptófano (habas) o tiramina. Durante el tratamiento con otro inhibidor de la MAO (incluyendo paralgina, Fenelcina, Isocarboxácida o en los 7 días siguientes a este tratamiento; 7 días antes de la cirugía de elección

3.4 Antidepresivos tricíclicos

Los antidepresivos tricíclicos bloquean la recaptación de noradrenalina y serotonina en la neurona.³⁷ (ver figura 4.3-1) los tricíclicos que tiene en común dos anillos bencénicos separados por uno de 7 miembros, son los agentes más usados para tratar la depresión.¹³ Estos actúan evitando la recaptación normal por neuronas del SNC. De los neurotransmisores noradrenalina, serotonina o ambos liberados por estas mismas neuronas en las uniones sinápticas. Bloqueando este mecanismo de recaptación es posible que estas sustancias químicas se acumulen en donde se liberan; esta mayor concentración de neurotransmisores se acompaña de los efectos antidepresores de estos fármacos.³³

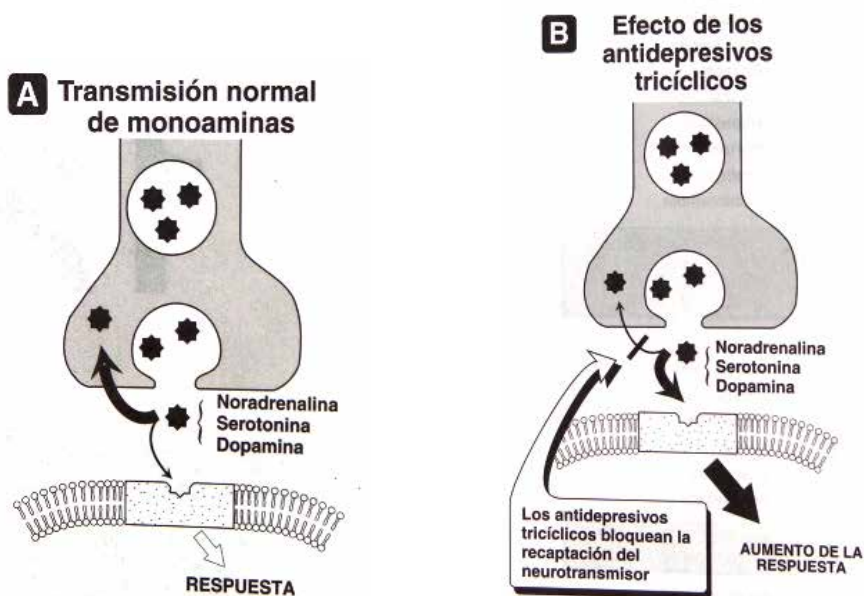


Figura 4.3-1 Mecanismo de acción de los antidepresivos tricíclicos (tomado de Mycek MJ Harvey R Champe P. *Pharmacology*. 2a ed. México. Ed. McGraw-Hill 2004. Pp.: 142)

3.4.1. Propiedades químicas

La búsqueda de compuestos relacionados desde el punto de vista químico con la imipramina ha dado por resultado múltiples análogos. Además de las



dibenzazepinas, la imipramina y su congénere amina secundaria desipramina, lo mismo que su derivado 3-clomipramina, existen amitriptilina y su metabolito N-desmetilado nortriptilina, lo mismo que la doxepina y la protriptilina. Otros compuestos relacionados desde el punto de vista estructural, son trimipramina, maprotilina y amoxapina. Como todos estos agentes tienen un centro molecular de 3 anillos y casi todos comparten propiedades farmacológicas (inhibición de recaptación de noradrenalina) y clínicas (antidepresivos, ansiolíticos) para este grupo puede usarse el nombre trivial “antidepresivos tricíclicos”³

3.4.2. Propiedades farmacológicas

Los antidepresivos tricíclicos son bastante liposolubles. Se absorben completamente tras la ingestión, pero sufren un considerable metabolismo de primer paso. La inactivación es casi totalmente hepática.¹³ el conocimiento de la propiedades farmacológicas de los antidepresivos aun es incompleto y su interpretación coherente queda limitada por la falta de una teoría psicobiologica convincente de los trastornos del estado de animo. Las acciones de los antidepresivos tricíclicos parecidos a la imipramina comprenden una gama de adaptaciones secundarias complejas a sus acciones iniciales como inhibidores del transporte (la recaptación) neuronal de noradrenalina. Los antidepresivos de tipo triciclito con cadenas laterales amina secundaria o los metabolitos N-desmetilados de fármacos con porciones de amina terciaria son inhibidores relativamente selectivos del transporte de noradrenalina.³

3.4.3. Absorción, distribución, biotransformación y excreción

Casi todos los antidepresivos se absorben bastante bien después de administración por vía oral. Con los tricíclicos, la dosificación se efectúa con mayor seguridad con dosis únicas hasta el equivalente de 150 mg de



imipramina. Las dosis altas de los tricíclicos fuertemente anticolinérgicos pueden lentificar la actividad gastrointestinal y el tiempo de vaciamiento gástrico, lo cual da por resultado absorción mas lenta y errática del fármaco, y complica el tratamiento de sobre dosificaciones agudas. Las concentraciones sericas de casi todos los antidepresivos tricíclicos alcanzan el máximo en el transcurso de varias horas. Una vez absorbidos los antidepresivos tricíclicos, fármacos relativamente lipofilos, se distribuyen ampliamente. Están muy unidos a proteínas plasmáticas y a componentes de los tejidos. Los ATC se oxidan por medio de enzimas microsomaticas hepáticas, lo cual va seguido por conjugación con acido glucuronico, la principal vía del metabolismo de la imipramina es hacia el producto activo desipramina; la biotransformación de uno u otro compuesto ocurre en gran parte por oxidación hacia metabolitos 2-hidroxi. La inactivación y la eliminación de la mayor parte de los antidepresivos se producen durante un periodo de varios días, pero hay algunas excepciones notables. En general, los antidepresivos tricíclicos de aminas secundarias tienen semi eliminaciones cercanas al doble de las de los fármacos originarios (van Harten, 1993) de todas maneras la mayor parte de los compuestos tricíclicos se han eliminado casi por completo en plazo de 7 a 10 días. Un antidepresivo tricíclico de acción excepcionalmente prolongada en la protriptilina (vida media casi 80 horas).³

3.4.4. Reacciones toxicas y efectos adversos

Los antidepresivos tricíclicos producen de manera sistemática efectos adversos en el sistema nervioso autónoma relacionados en parte con sus acciones antimuscarínicas relativamente potentes. Estos comprenden boca seca y un sabor agrio o metálico, molestias epigástricas, estreñimiento, mareos, taquicardia, palpitaciones, visión borrosa, y retención urinaria. Además los efectos cardiovasculares incluyen hipotensión ostostática,



taquicardia sinusual y prolongación variable de los tiempos de conducción cardiaca, con el potencial de arritmias, en particular cuando hay sobredosis. Los antidepresivos tricíclicos se evitan después de un infarto agudo del miocardio, en presencia de defectos de la conducción por ramas del haz, o cuando se están administrando otros depresores del corazón. También sobrevienen crisis convulsivas epilépticas: esto en dosis de bupropion de más de 500 mg., de maprotilina de más de 500 mg/día, o sobredosis agudas de tricíclicos (Jonson y col., 1991).³ Los efectos tóxicos de los tricíclicos comprenden ictericia, leucopenia y exantemas, pero son muy poco frecuentes. El aumento de peso es un efecto adverso de casi todos los antidepresivos. También suele haber sudoración excesiva, pero se desconoce su fisiopatología.³

Sobredosis agudas. La intoxicación aguda por antidepresivos tricíclicos o inhibidores de la MAO pone en potencia en peligro la vida. Se han informado muertes con dosis de 2 g de imipramina y pueden esperarse intoxicaciones grave, en dosis por arriba de 1g. La intoxicación aguda por algún antidepresivo tricíclico a menudo es compleja en clínica (Nicora y col., 1981). Un modelo clásico es la excitación e inquietud breves con mioclono, crisis convulsivas tónico-clónicas o distonia, seguidas por aparición rápida de coma, a menudo con respiración deprimida, hipoxica, reflejos deprimidos, hipotermia e hipotensión. Los antidepresivos que tienen potencia antimuscarínicas relativamente fuerte por lo general inducen midriasis, piel y mucosas secas, rubor, falta de ruidos intestinales, retención urinaria y taquicardia u otras arritmias cardiacas. Un paciente con intoxicación por antidepresivos tricíclicos debe tratarse en etapas tempranas en la unidad de cuidados intensivos. A veces resulta útil lavado gástrico con carbón activado. Después son característicos la excitación y el delirio. El riesgo de arritmias cardiacas pone en peligro la vida continua durante al menos varios días, lo cual requiere supervisión médica estrecha (Boehnert y Lovejoy, 1985). El corazón por lo general muestra hiperactividad, con taquicardia supraventricular y gasto



alto, y con tiempos de conducción electrocardiográfica reducidos (intervalo QT prolongados). Los glucósidos cardiacos y los antiarrítmicos, como la quinidina o la procainamida, están contraindicados, pero se ha administrado sin riesgos la fenilhidantoína, y puede suprimir también el riesgo de crisis convulsivas, al igual que el diazepam. Además, se han recomendado antagonistas de los receptores Beta-adrenérgicos y lidocaína. Los efectos de los agonistas alfa-adrenérgicos, usados como fármacos presores, pueden ser imprevisibles y es posible que sea difícil conservar el volumen intravascular. Pueden sobrevenir hipoxia, hipertensión o hipotensión, y acidosis metabólica.³

3.4.5. Interacciones con otros fármacos

Los antidepresivos participan en diversas interacciones farmacológicas de importancia clínica (Hansten y Horn, 2000; Leipzig y Mendelowitz, 1992). La fijación de los antidepresivos tricíclicos a la albúmina plasmática puede reducirse por competencia con diversos fármacos, entre ellos fenilhidantoína, fenilbutazolona, ácido acetilsalicílico, aminopirina, escopolamina y fenotiazinas. Otras interacciones que también pueden potenciar los efectos de los antidepresivos tricíclicos se deben a interferencia de su metabolismo en el hígado. Los barbitúricos y otros muchos anticonvulsivos (en particular la carbamazepina), lo mismo en el tabaquismo, pueden incrementar el metabolismo hepático de los antidepresivos al inducir a las enzimas CYP microsómicas. Los antidepresivos potencian los efectos del alcohol, y probablemente de otros sedantes. Dada la actividad anticolinérgica de los antidepresivos tricíclicos, puede sumarse a la antiparkinsoniana, antipsicóticos de baja potencia (en especial, clozapina tioridazina) u otros compuestos con actividad antimuscarínica para producir efectos tóxicos. Los antidepresivos tricíclicos tienen interacciones relevantes y peligrosas con las amina biógenas, como noradrenalina, que normalmente se retiran de su sitio de acción por capacitación neuronal. Sin embargo los fármacos que inhiben



el transporte de noradrenalina también bloquean los efectos de las aminas de acción indirecta, como la tiramina, que debe ser captada por las neuronas simpáticas para que se libere noradrenalina. Tal vez por un mecanismo semejante, los antidepresivos tricíclicos impiden la acción hipertensiva de los compuestos de bloqueo de las neuronas adrenérgicas como guanadren. Los tricíclicos y la trazodona pueden bloquear también la acción hipertensiva de la clonidina mediada de manera central.³

3.5 Fármacos antidepresivos tricíclicos

3.5.1 Amitriptamina

- Amitriptilina, clorhidrato
- Amitil
- **Presentación:**
- *Tabletas 10, 25, 50, 75, 100, 150 mg.*
- **Mecanismo de acción**
- Aumenta la cantidad de noradrenalina, serotonina o ambas en el SNC. Bloqueando su reabsorción por las neuronas presinápticas. Esta acción permite que se acumulen estos neurotransmisores.
- **Indicaciones y dosificación**
- Tratamiento de la depresión:
- **Adultos:** 50 a 100 mg/día PO, al acostarse, aumentando a 200 mg. Al día dosificación máxima 300 mg, si es necesario o 20 a 30 mg IM 4/día. Se puede administrar la dosis total al acostarse.
- **Efectos secundarios**
- **SNC:** somnolencia, mareos, debilidad, cefaleas, hiperactividad, hiperreflexia, temblores, confusión,
- **CV:** Hipotensión ortostática, taquicardias
- Visión borrosa.
- **GI:** boca seca, anorexia, náuseas, estreñimiento. Vómito



- **GU:** retención urinaria
- **Dermatológicos:** exantema. Urticaria.
- **Otros:** diaforesis, alergia.
- **Interacciones**
- Adrenalina, noradrenalina: incrementan el efecto hipertensivo. Úsese con precaución.
- Inhibidores de la MAO; pueden causar excitación grave, hiperperexia, convulsiones por lo general con dosis grandes.¹³

3.5.2 Clomipamina

- Clomipramina Clorhidrato.
- Anafranil.
- **Presentación:**
- *Capsulas:* 25, 50, 75 mg.
- **Mecanismo de acción**
- Se desconoce; inhibe de manera selectiva la reabsorción de serotonina.
- **Indicaciones y dosificación**
- Tratamiento de trastorno obsesivo-impulsivo:
- **Adultos:** al principio 25 mg PO diarios divididos en dosis con las comidas, aumentando de manera gradual a 100 mg. Al día durante las dos primeras semanas.
- **Efectos secundarios**
- **SNC:** somnolencia, mareos, debilidad, cefaleas, hiperactividad, hiperreflexia, temblores, confusión,
- **CV:** Hipotensión ortostática, taquicardias
- Visión anormal otitis media en niños
- **GI:** boca seca, anorexia, náuseas, estreñimiento. Vómito, constipación, dolor abdominal.



- **GU:** trastorno de la micción, infección de las vías urinarias, impotencia,
- **Dermatológicos:** edema prurito, transpiración excesiva
- **Otros:** mialgia.
- **Interacciones**
- Adrenalina, noradrenalina: aumento del efecto hipertensivo. Úsese con precaución.
- Inhibidores de la MAO; pueden causar excitación grave, hiperperexia, convulsiones por lo general con dosis grandes.¹³

3.5.3 Desipramina

- Desipramina, clorhidrato.
- Norpramin
- **Presentación:**
- *Tabletas* 10,25,50,75,100,150 mg.
- *Capsulas:* 25, 50. mg.
- **Mecanismo de acción**
- Aumenta la cantidad de noradrenalina, serotonina o ambas en el SNC. Bloqueando su reabsorción por las neuronas presinápticas. Esta acción permite que se acumulen estos neurotransmisores.
- **Indicaciones y dosificación**
- Tratamiento de la depresión:
- **Adultos:** 75 a 150 mg/día PO, en dosis divididas incrementando a un máximo de 300 mg/día. La dosis total al acostarse.
- **Efectos secundarios**
- **SNC:** somnolencia, mareos, debilidad, cefaleas, hiperactividad, hiperreflexia, temblores, confusión,
- **CV:** Hipotensión ortostática, taquicardias
- Visión borrosa. midriasis
- **GI:** boca seca, anorexia, náuseas, estreñimiento. Vómito



- **GU:** retención urinaria
- **Dermatológicos:** exantema. Urticaria.
- **Otros:** diaforesis, alergia.
- **Interacciones**
- Adrenalina, noradrenalina: incrementan el efecto hipertensivo. Úsese con precaución.
- Inhibidores de la MAO; pueden causar excitación grave, hiperperexia, convulsiones por lo general con dosis grandes.¹³

3.5.4 Doxepina

- Doxepina, Clorhidrato.
- Adapin
- **Presentación:**
- *Tabletas* 10,25,50,75,100,150 mg.
- *Capsulas:* 10, 25 mg
- *Concentrado oral:* 10 mg/ml
- **Mecanismo de acción**
- Aumenta la cantidad de noradrenalina, serotonina o ambas en el SNC. Bloqueando su reabsorción por las neuronas presinápticas. Esta acción permite que se acumulen estos neurotransmisores.
- **Indicaciones y dosificación**
- Tratamiento de la depresión:
- **Adultos:** inicialmente 50 a 75 mg/día PO, al día en dosis divididas, hasta un máximo de 300 mg diarios.
- **Efectos secundarios**
- **SNC:** somnolencia, mareos, debilidad, cefaleas, hiperactividad, hiperreflexia, temblores, confusión,
- **CV:** Hipotensión ortostática, taquicardias
- Visión borrosa. Tinnitus, glositis, midriasis.



- **GI:** boca seca, anorexia, náuseas, estreñimiento. Vómito
- **GU:** retención urinaria
- **Dermatológicos:** exantema. Urticaria.
- **Otros:** diaforesis, alergia.
- **Interacciones**
- Inhibidores de la MAO; pueden causar excitación grave, hiperperexia, convulsiones por lo general con dosis grandes.¹³

3.5.5 Imipramina

- Imipramina, clorhidrato
- Amiprin.
- **Presentación:**
- *Tabletas* 10,25, mg.
- **Inyección:** 12.5 mg/ml
- **Mecanismo de acción**
- Aumenta la cantidad de noradrenalina, serotonina o ambas en el SNC. Bloqueando su reabsorción por las neuronas presinápticas. Esta acción permite que se acumulen estos neurotransmisores.
- **Indicaciones y dosificación**
- Tratamiento de la depresión:
- **Adultos:** 75 a 100 mg/día PO, o IM divididos en dosis, con incrementos de 25 a 50 mg. Hasta llegar a 200mg. , hasta un máximo de 300 mg diarios.
- **Efectos secundarios**
- **SNC:** somnolencia, mareos, excitación debilidad, cefaleas, temblores, confusión,
- **CV:** Hipotensión ortostática, taquicardias, hipertensión.
- Visión borrosa. Tinnitus, midriasis.



- **GI:** boca seca, anorexia, náuseas, estreñimiento. Vómito
- **GU:** retención urinaria
- **Dermatológicos:** exantema. Urticaria.
- **Otros:** diaforesis, alergia.
- **Interacciones**
- Adrenalina, noradrenalina: aumentan el efecto hipertensor. Úsese con cuidado.
- Inhibidores de la MAO; pueden causar excitación grave, hiperperexia, convulsiones por lo general con dosis grandes. Úsese juntos con suma precaución.¹³

3.5.6 Nortriptilina

- Nortriptilina, clorhidrato.
- Aventyl
- **Presentación:**
- *Capsulas 10, 25, 75, mg.*
- Solución oral: 10 mg/5mg (alcohol al 4 %)
- **Mecanismo de acción**
- Aumenta la cantidad de noradrenalina, serotonina o ambas en el SNC. Bloqueando su reabsorción por las neuronas presinápticas. Esta acción permite que se acumulen estos neurotransmisores.
- **Indicaciones y dosificación**
- Tratamiento de la depresión:
- **Adultos:** 25 mg/día PO, al día, aumentando gradualmente a 150 mg/día. Como alternativa, dar toda la dosis al acostarse.
- **Efectos secundarios**
- **SNC:** somnolencia, mareos, debilidad, cefaleas, hiperactividad, hiperreflexia, temblores, confusión,
- **CV:** Hipotensión ortostática, taquicardias, hipertensión



- Visión borrosa. Tinnitus, midriasis.
- **GI:** boca seca, anorexia, náuseas, estreñimiento. Vómito
- **GU:** retención urinaria
- **Dermatológicos:** exantema. Urticaria.
- **Otros:** diaforesis, alergia.
- **Interacciones**
- Adrenalina, noradrenalina: incrementan el efecto hipertensor, úsese con cuidado.
- Inhibidores de la MAO; pueden causar excitación grave, hiperpirexia, convulsiones por lo general con dosis grandes. Úsese juntos con suma precaución.
- Es un antidepresor tricíclico, con efectos anticolinérgicos semejantes a los otros tricíclicos. Tiene potencial bajo para hipotensión ortostática.
- Siempre que sea posible, el paciente debe tomar la dosis completa al acostarse.¹³

3.5.7 Protriptilina

- Protriptilina, clorhidrato.
- Triptil
- **Presentación:**
- *Tabletas 5,10 mg.*
- **Mecanismo de acción**
- Aumenta la cantidad de noradrenalina, serotonina o ambas en el SNC. Bloqueando su reabsorción por las neuronas presinápticas. Esta acción permite que se acumulen estos neurotransmisores.
- **Indicaciones y dosificación**
- Tratamiento de la depresión:
- **Adultos:** 15 a 40 mg/día PO, en dosis divididas aumentando gradualmente a un máximo de 60 mg/día.



- **efectos secundarios**
- **SNC:** somnolencia, mareos, debilidad, cefaleas, hiperactividad, hiperreflexia, temblores, confusión,
- **CV:** Hipotensión ortostática, taquicardias, hipertensión
- Visión borrosa. Tinnitus, midriasis.
- **GI:** boca seca, anorexia, náuseas, estreñimiento. Vómito
- **GU:** retención urinaria
- **Dermatológicos:** exantema. Urticaria.
- **Otros:** diaforesis, alergia.
- **Interacciones**
- Adrenalina, noradrenalina: incrementan el efecto hipertensor, úsese con cuidado.
- Inhibidores de la MAO; pueden causar excitación grave, hiperpirexia, convulsiones por lo general con dosis grandes.¹³

3.5.8 Trimipramina

- Trimipramina, meleato
- Apo-trimip
- **Presentación:**
- *Tabletas.* 25 mg.
- Capsulas: 25,50,75, mg
- **Mecanismo de acción**
- Aumenta la cantidad de noradrenalina, serotonina o ambas en el SNC. Bloqueando su reabsorción por las neuronas presinápticas. Esta acción permite que se acumulen estos neurotransmisores.
- **Indicaciones y dosificación**
- Tratamiento de la depresión:



- **Adultos:** 75 mg/día PO, al día divididas aumentando a 200 mg/día. La dosis máxima es de 300 mg diarios.
- **Efectos secundarios**
- **SNC:** somnolencia, mareos, debilidad, cefaleas, hiperactividad, hiperreflexia, temblores, confusión,
- **CV:** Hipotensión ortostática, taquicardias, hipertensión
- Visión borrosa. Tinnitus, midriasis.
- **GI:** boca seca, anorexia, náuseas, estreñimiento. Vómito
- **GU:** retención urinaria
- **Dermatológicos:** exantema. Urticaria.
- **Otros:** diaforesis, alergia.
- **Interacciones**
- Adrenalina, noradrenalina: incrementan el efecto hipertensor, úsese con cuidado.
- Inhibidores de la MAO; pueden causar excitación grave, hiperpirexia, convulsiones por lo general con dosis grandes
- La Acción farmacológica completa puede retardarse cuatro semanas o más.¹³

3.6 ¿Cómo funcionan los antidepresivos?

La difícil pregunta de cómo funcionan los antidepresivos sería de que no se sabe. Ya que es poco lo que se sabe de la base biológica de la depresión, todavía no es posible saberlo. El trabajo farmacológico resumido está seguramente influido por el redescubrimiento de más sustancias que bloquean la recaptación de noradrenalina y otras que bloquean la recaptación de serotonina. Si bien la acción sostenida de la potenciación de los efectos de la noradrenalina debido al bloqueo de la recaptación puede contribuir a las acciones de muchos antidepresivos, esto no es una característica universal de todos ellos. Dado que se pueden obtener efectos



antidepresivos mediante más de un mecanismo, tomando en cuenta que casi seguramente existen diferentes variedades de depresiones biológicamente distintas, puede ser poco razonable buscar formas de acción comunes a todos los antidepresivos.

Sin embargo, existen algunas indicaciones promisorias logradas de evaluaciones de receptores adrenérgicos beta y serotoninérgicos que parecen dar un amplio margen de datos positivos con diversas clases de sustancias. Además a habido interesantes descubrimientos de que la sensibilidad fisiológica a la serotonina aumenta o de que la sensibilidad de los receptores presinápticos adrenérgicos alfa 2 disminuye, lo cual puede incrementar la liberación de noradrenalina en el cerebro. Sería difícil concluir que una pérdida temporal e irreversible de la sensibilidad de los receptores adrenérgicos beta fuera terapéutica. Tampoco ha quedado claro como dichos receptores intervienen en el funcionamiento de SNC y cómo contribuyen a las respuestas homeostáticas a agentes químicos extraños.¹

3.7 Concepto del falso transmisor

Esta hipótesis llamada concepto del falso transmisor, es una posible explicación de algunos de los efectos de los inhibidores de la MAO. En situaciones normales, las feniletilaminas se sintetizan en el tubo digestivo, por acción de las descarboxilasa de tirosina bacteriana. La tiramina formada de esta manera suele desaminarse de manera oxidativa en el tubo digestivo y el hígado, y la amina no llega a la circulación general en concentraciones importantes sin embargo, cuando se administra un inhibidor de la MAO, la tiramina se puede absorber por vía general y transportarse hacia las terminaciones nerviosas adrenérgicas, sitios en los que se impide de nuevo su catabolismo, a causa de la inhibición de la MAO a ese nivel; por tanto, se β -hidroxila en octopamina y de esta forma se almacena en las vesículas. Como consecuencia, la noradrenalina se desplaza de manera gradual, y la



estimulación de la terminación nerviosa da por resultado descarga de una cantidad relativamente pequeña de noradrenalina, junto con una fracción de la octopamina. Esta última amina tiene una capacidad relativamente pequeña para activar a los receptores α -adrenérgicos o β -adrenérgicos. Por tanto la administración prolongada de inhibidores de la MAO produce un trastorno funcional paralelo de la administración simpática. A pesar de este trastorno funcional, los pacientes que han recibido inhibidores de la MAO pueden mostrar crisis hipertensivas graves si ingieren queso, cerveza o vino rojo. Estos y los alimentos relacionados, que se producen por fermentación, contienen gran cantidad de tiramina y, en menor grado otras feniletilaminas. Cuando inhiben las MAO gastrointestinal y hepática, la gran cantidad de tiramina que se ingiere se absorbe con rapidez y llega a la circulación general a concentración alta. Ocurre a veces una descarga masiva y precipitada de noradrenalina, con hipertensión consecutiva, que puede ser de gravedad suficiente para producir infarto al miocardio o accidente apopléjico.³



CAPÍTULO 4

ADRENÉRGICOS

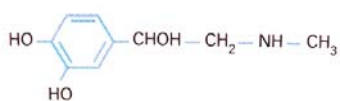
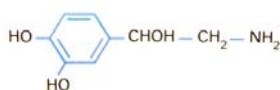
4.1 Historia

Durante los últimos 5000 años la hierba *ma huang* ha sido usada en China para el tratamiento de enfermedades respiratorias, entre otras cosas. Aún antes de que fuera descubierto el principio activo de la medula suprarrenal, la adrenalina, fue aislada del *ma huang* un alcaloide, la efedrina. En 1895, Oliver y Schäfer demostraron la acción presora de los extractos suprarrenales. Esto fue seguido por la purificación del extracto y por la identificación y síntesis de la adrenalina por Abel, Von Fürth, Takamine y Stolz entre otros. En 1910, en el estudio clásico de Berger y Dale se describieron muchas de las relaciones básicas entre la estructura química y la actividad adrenérgica. Aproximadamente en 1925, Chen y Schmidt redescubrieron la adrenalina y la introdujeron en la práctica médica occidental. En 1948, Ahlquist describió un método de clasificación de los agentes adrenérgicos según su capacidad para activar un mecanismo receptivo adrenérgico dual. Esta clasificación tenía implícito el concepto de que hay dos receptores adrenérgicos diferentes llamados *alfa* y *beta*³

4.2 Propiedades químicas

Químicamente la mayor parte de las drogas adrenérgicas están relacionadas con la β -feniletilamina; farmacodinámicamente, la adrenalina es el prototipo.³

La β -feniletilamina se puede considerar como el compuesto originario de las aminas simpaticomiméticas y consiste en un anillo de benceno y una cadena lateral de etilamina.

**Adrenalina****Noradrenalina**

La estructura permite que se efectúen sustituciones en el anillo aromático, los átomos carbono alfa y beta y el grupo aminoterminal, para producir diversos compuestos con actividad simpaticomimético. Noradrenalina, adrenalina, dopamina y algunos otros compuestos tienen grupos hidroxilo sustitutivo en la posiciones 3 y 4 del anillo de benceno. Como el o-dihidroxibenceno con estas sustituciones hidroxilicas en el anillo aromático se denominan catecolaminas.³

La adrenalina y la noradrenalina (levarterenol) están íntimamente asociados con la transmisión neuroefectora adrenérgica. La adrenalina es conocida con varios nombres: suprarrenina, epinefrina. La noradrenalina también se conoce como levarterenol, norepinefrina.^{34.3}

4.3 Receptores adrenérgicos

En 1948, Ahlquist, basándose en las acciones observadas por él en cuanto a tres catecolaminas (Adrenalina, Noradrenalina e Isoproterenol, un derivado sintético), concluyó que las diferencias encontradas no podían explicarse sino a través de la existencia de al menos dos tipos diferentes de receptores adrenérgicos, que denominó α y β .

La diferencia entre ambos tipos se refiere al orden de potencia con el cual las catecolaminas mencionadas actuarían:



Receptores α : Adrenalina Noradrenalina Isoproterenol

Receptores β : Isoproterenol Adrenalina Noradrenalina.⁵⁰

4.3.1 Receptores α -adrenérgicos

Algunos tejidos poseen únicamente receptores postsinápticos α_1 , otros poseen receptores postsinápticos α_2 y algunos órganos tienen una mezcla de los dos. Las consecuencias fisiológicas de los dos tipos de receptores α en el cerebro no están claras actualmente.

Es llamativo que la especificidad a los fármacos de los receptores α_2 se parezca muchísimo a la de los autorreceptores adrenérgicos, lo cual también hace referencia a los receptores α_2 .³⁸

Los receptores del subtipo α_1 se encuentran tanto en el SNC como en el sistema nervioso periférico, en el SNC desempeñan una función excitadora y su localización es principalmente postsináptica. En el sistema nervioso periférico su función es mediar la contracción y se encuentran en músculo liso vascular como no vascular. En el músculo liso vascular su localización es intrasináptica y funcionan en respuesta a la liberación de neurotransmisores, en el músculo liso no vascular median diferentes funciones.

Los receptores del subtipo α_2 se encuentran tanto en el SNC como en el sistema nervioso periférico y, en ambos casos, su localización es presináptica y postsináptica. Están involucrados en funciones inhibitorias, los presinápticos se activan por la noradrenalina liberada, lo que ocasiona la inhibición de más neurotransmisor.

Los postsinápticos se localizan en células hepáticas, plaquetas y músculo liso vascular. Su activación causa agregación plaquetaria y vasoconstricción.

34.38



4.3.2 Receptores β -adrenérgicos

Los receptores del subtipo β_1 son en su mayoría postsinápticos. Se localizan principalmente en el corazón. Pero también en las plaquetas, las glándulas salivales y el aparato gastrointestinal. Su activación provoca incremento de la fuerza y la velocidad del corazón. Relajación del tubo gastrointestinal, a agregación plaquetaria y secreción de amilasas por las glándulas salivales.

Los receptores del subtipo β_2 son también en su mayoría postsinápticos. Se localizan en diversos tejidos: vasos, bronquios, aparato gastrointestinal músculo esquelético, hígado y mastocitos y su activación provoca vasodilatación, broncodilatación, relajación del tubo gastrointestinal, glucogenólisis hepática, temblor muscular e inhibición de la liberación de la histamina de los mastocitos.

Los β_2 presinápticos facilitan la liberación de noradrenalina, un efecto opuesto a los α_2 presinápticos.

Los receptores del subtipo β_3 se expresan principalmente en el tejido adiposo. Su activación está relacionada con los cambios en el metabolismo energético inducidos por la noradrenalina, vía lipólisis y termogénesis.

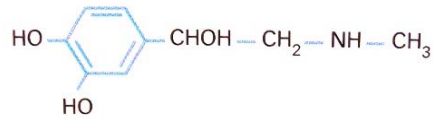
Los receptores del subtipo β_4 , se localizan en el tejido cardíaco y su activación determina un incremento en la fuerza y la velocidad de contracción del corazón.³⁴

4.4 Catecolaminas endógenas

Las catecolaminas de referencia son la adrenalina y la noradrenalina por ello se describen con mayor detalle.³⁴



4.4.1 Adrenalina



Adrenalina

La adrenalina es un estimulante poderoso de los receptores tanto alfa como beta adrenérgicos; por lo cual son complejos sus efectos en los órganos blanco. Después de la inyección de adrenalina, aunque la manifestación de sudoración, piloerección y midriasis depende del estado fisiológico del sujeto.^{3,37,39}

4.4.1.1 Presión arterial

La adrenalina es uno de los vasopresores más potentes que se conocen. Si se administra con rapidez una dosis farmacológica por vía intravenosa, desencadenará un efecto característico en la presión arterial, que se incrementa con rapidez. El aumento de la presión sistólica es mayor que en el de la presión diastólica, de modo que la presión del pulso se incrementa.³ Dosis pequeñas de adrenalina (0.1 ug/Kg.) Pueden hacer disminuir la presión arterial. El efecto depresor de las pequeñas dosis y la reacción bifásica con dosis mayores se deben a mayor sensibilidad de los receptores β_2 vasodilatadores a la adrenalina que de los receptores α constrictores.^{3,38}

4.4.1.2 Efectos vasculares

4.4.1.2.1 Resistencia y flujo sanguíneo

La adrenalina y la noradrenalina constriñen la mayor parte de las arterias y las venas. Los vasos "grandes", sin embargo, no tienen un control significativo sobre el flujo periférico o sobre la resistencia. Únicamente las porciones terminales del árbol arterial, las arterias pequeñas, las arteriolas o los esfínteres precapilares, debido a su tamaño pequeño y gran número,



controlan el flujo sanguíneo periférico. La adrenalina puede producir vasoconstricción, vasodilatación, o ambas cosas, dependiendo del lecho vascular de que se trate. La respuesta de cada lecho vascular es propia del mismo y cada uno de ellos será considerado por separado^{3,38}

4.4.1.2.2 **Membranas mucosas**

La adrenalina produce vasoconstricción en las membranas mucosas. Esta es la base del conocido efecto descongestionante nasal de la droga. La constricción primaria producida por la adrenalina es seguida usualmente por un periodo de congestión. Esto es debido en parte a una hiperemia reactiva y en parte a vasodilatación directa residual.³⁸

4.4.1.2.3 **Flujo sanguíneo renal**

La adrenalina y la noradrenalina aumentan la resistencia total al flujo a través del riñón por una acción directa. Cuando se inyectan en la arteria renal estas dos catecolaminas producen una disminución marcada en el flujo sanguíneo renal. Con dosis suficiente, ocurre un cese del flujo sanguíneo renal total; esto puede ocurrir por minutos o por horas debido a que las drogas se ven atrapadas por la vasoconstricción. Después de la inyección intravenosa, aún tiene lugar la reducción en el flujo sanguíneo a través del riñón a pesar del alza en la presión arterial sistémica. El riñón es capaz de mantener un flujo sanguíneo muy constante en presencia de cambios en la presión arterial desde 80 hasta 200 Mm. Hg. Este fenómeno de autorregulación puede implicar una constricción activa de arteriolas glomerulares. La constricción producida por la difusión intravenosa de adrenalina y noradrenalina desaparece pronto, dejando sujeto el flujo renal a la presión arterial elevada. El lecho vascular renal parece no poseer mecanismo receptor para la vasodilatación adrenérgica. Los cambios en el flujo sanguíneo renal se reflejan en el gasto urinario. Durante el efecto constrictor agudo, el flujo



urinario cesa. Cuando el flujo aumenta, debido a la presión elevada, el gasto urinario aumenta. Se ha visto que la desnervación incrementa la sensibilidad vascular renal a la adrenalina.

En el hombre, la adrenalina reduce el flujo sanguíneo renal desde 1,500 hasta 90 ml por minuto, mientras que la noradrenalina lo reduce hasta 1,200 ml por minuto. Cuando se administra la droga por inyección intramuscular o intravenosa continua, aumenta la resistencia renal, lo cual se manifiesta por la disminución en el flujo plasmático renal. La fracción de filtración primero aumenta, probablemente por constricción de las arteriolas eferentes, y luego disminuye, debido al cierre de nefronas activas.

Además, hay cambios en la excreción de sodio y potasio, siendo disminuidas ambas. También hay datos de que la adrenalina puede producir antidiuresis por un efecto central mediado por la hipófisis posterior. Esta acción aparece después de que la circulación renal ha regresado a un estado normal.³⁸

4.4.1.3 Efectos en el sistema nervioso central

Con dosis pequeñas los efectos son escasos. Con dosis mayores hay efectos estimulantes de la corteza cerebral y la medula pudiendo provocar excitación, aprensión, cefalea y temblores.^{3,38}

4.4.1.4 Efectos cardiacos

La adrenalina provoca tres respuestas distintas en el corazón: 1) aceleración cardiaca a través del nodo senoauricular (efecto cronotrópico); 2) aumento en la fuerza de contracción (efecto inotrópico); 3) alteraciones en la función rítmica del ventrículo (extrasístoles ventriculares, taquicardia y fibrilación potencial), la principal prueba de que estas respuestas son separadas y distintas, es el hecho de que otras drogas las afectan diferentemente.³



Bajo la influencia de la adrenalina, la sístole ventricular se vuelve más rápida y de mayor fuerza, la duración de la sístole se acorta y la relajación diastólica se hace más rápida. Este tipo de acción inotrópica es independiente de la frecuencia cardíaca y es un efecto adrenérgico específico.³⁸

El efecto de la adrenalina sobre el gasto cardíaco no puede establecerse categóricamente. Tanto la acción inotrópica como la cronotrópica tenderán a aumentar el gasto. Sin embargo, si la frecuencia aumenta demasiado, el gasto puede disminuir debido a un tiempo insuficiente para el llenado ventricular. Además de reflejar la acción impulsora del corazón, el gasto cardíaco depende del retorno venoso y de la resistencia del sistema arterial periférico. En el hombre, la adrenalina aumenta el gasto y la noradrenalina puede disminuirlo. La relación entre la adrenalina y el gasto cardíaco puede resumirse de la siguiente manera: La acción inotrópica y hasta cierto punto la acción cronotrópica de la adrenalina tiende a aumentar el gasto cardíaco, la respuesta vascular periférica a la adrenalina determina ulteriormente el gasto, con la vasoconstricción tendiendo a disminuirlo y la vasodilatación tendiendo a aumentarlo. El volumen sanguíneo y el estado físico también modifican el gasto.³⁸

4.4.1.5 Efectos metabólicos

La estimulación adrenalítica resulta costosa en términos de requerimientos hísticos de oxígeno, ya que puede aumentar el consumo total del organismo en un 20-30 %; la eficacia cardíaca probablemente este disminuida, a pesar de que el gasto cardíaco está elevado, pues la captación de oxígeno extra esta desproporcionada al aumento de trabajo inducido.

En el organismo como un todo, la adrenalina tiene una acción calorígena. hay tres formas en las puede obtenerse esta respuesta: 1) acción estimulante sobre el metabolismo celular; 2) una acción que resulta de, o está asociada



con, la glucogenólisis y la hiperglucemia, y 3) un efecto secundario resultante de la acción cardiovascular de la adrenalina.³⁸

4.4.1.6 **Absorción, biotransformación y excreción.**

La adrenalina se inactiva rápidamente por la enzima catacol-O-metil transferasa (COMT) que reemplaza el átomo de hidrogeno del grupo hidroxilo en la posición meta por un grupo metilo. La deaminación oxidativa por la monoaminoxidasa (MAO) juega un papel secundario en su inactivación.^{3.}

4.4.1.7 **Toxicidad, efectos adversos y contraindicaciones**

Las dosis terapéuticas usuales de adrenalina pueden producir lo que pudiera llamarse efectos tóxicos menores. Los síntomas usuales son ansiedad, temblor, cefalea, miedo y palpitaciones. Estos son transitorios y no se consideran de peligro. En el hipertiroidismo el paciente es sensible a la adrenalina.

Los efectos tóxicos de la sobredosificación o de la inyección intravenosa inadvertida son de tres clases.

1. La presión arterial elevada puede causar hemorragia cerebrovascular.
2. A causa de la constricción periférica y de la estimulación cardiaca, el edema pulmonar debido a hipertensión pulmonar arterial puede ser la respuesta tóxica mortal a la adrenalina.
3. La tercera causa de muerte es la hiperirritabilidad ventricular.

Utilizar con mucha precaución en presencia de hipertensión, hipertiroidismo y enfermedad cardiaca grave. No se debe utilizar por vía intravenosa en concentraciones mayores de 1:250,000, y cuando se utiliza para el tratamiento del asma y reacciones al suero así como en combinación con anestésicos locales, la dosis total en una administración no debe sobrepasar los 0.6 mg.



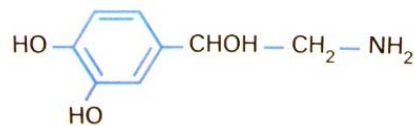
Tampoco se debe usar para el bloqueo anular del dedo porque la vasoconstricción subsiguiente es posible que provoque gangrena en los tejidos dístales a la inyección. El peligro de deteriorar el aporte sanguíneo a la medula también contraindica su uso en la analgesia espinal.

la sobredosificación de adrenalina puede ocasionar sensación de ansiedad y aprensión, palidez y taquicardia a lo que puede seguir colapso circulatorio y síncope.

4.4.1.8 Aplicaciones terapéuticas

La adrenalina se usa para producir vasoconstricción en los anestésicos locales, broncodilatación en el asma, en el tratamiento de la fiebre del heno y en diversas formas de alergia, incluidas las que siguen a la transfusión de sangre incompatible y shock anafiláctico.³

4.4.2 Noradrenalina



Noradrenalina

La noradrenalina es, por tanto, la catecolamina que se utiliza como neurotransmisor en el sistema nervioso central (SNC), y podemos decir que la masa más compacta y densa de neuronas adrenérgicas la constituye el locus ceruleus, el cual está perfectamente identificado en el tronco cerebral. Es el neurotransmisor liberado desde las terminaciones nerviosas adrenérgicas postganglionares.^{3,34,38}

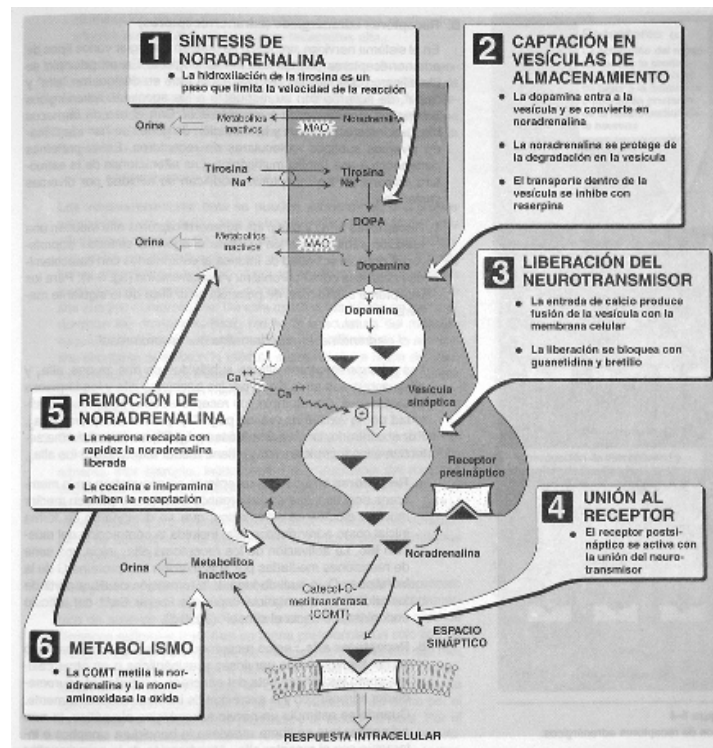


Figura 5.4.2-1 Síntesis de noradrenalina de la neurona adrenergica (tomado de Mycek MJ Harvey R Champe P. *Pharmacology. 2a ed. Mexico. Ed. McGraw-Hill 2004. Pp:67*).

Precisamente es desde el locus ceruleus, y también desde otras áreas noradrenérgicas inferiores como el núcleo del tracto solitario o los núcleos reticulares laterales, desde donde surgen dos grandes fascículos de proyección ascendente: el fascículo noradrenérgico dorsal y el fascículo noradrenérgico ventral. Ambos fascículos tienen una especial implicación en el nivel de actividad córtico-subcortical precisamente por su proyección al córtex, al sistema límbico (hipocampo, amígdala y septum) y al diencefalo, tálamo e hipotálamo. Asimismo, se proyectan descendentemente a la formación reticular de la médula, con lo que su principal papel estriba en la regulación de los niveles de vigilancia y, particularmente, en la actividad mínima de la vigilia, definiendo claramente los niveles de atención, emoción e hiperexcitabilidad; por lo que su repercusión conductual es tremendamente



significativa, si bien es cierto que la división simpática del sistema nervioso autónomo también tiene una especial relevancia.³⁸

4.4.2.1 **Propiedades farmacológicas**

Se ha comprobado con amplitud in vivo las acciones farmacológicas de noradrenalina y adrenalina. Ambos fármacos son agonistas directos en las células efectoras, y sus acciones difieren sobre todo en su eficacia para estimular a los receptores α y β_2 ; sin embargo es un tanto menos potente que la adrenalina en los receptores α de casi todos los órganos.³

4.4.2.2 **Absorción, biotransformación y excreción**

La noradrenalina al igual que la adrenalina, es ineficaz administrada por vía oral y se absorbe mal cuando se administra por vía subcutánea. Es metabolizada por las enzimas MAO y COMT y en condiciones normales se encuentran cantidades mínimas en orina. Sin embargo en pacientes con feocromocitoma se pueden encontrar en cantidades aumentadas, tanto de sus principales productos finales que son ácido vanililmandélico y metanefrinas.^{3,34,39}

4.4.2.3 **Toxicidad, efectos adversos y excreción**

Los efectos indeseables de la noradrenalina son semejantes a los de la adrenalina aunque de manera característica hay mayor aumento de la presión arterial con noradrenalina. Las dosis excesivas pueden causar hipertensión grave, de modo que durante administración de este fármaco por vía sistémica regularmente esta indicada la vigilancia cuidadosa de la presión arterial.³



4.4.2.4 Aplicaciones y utilidad terapéutica.

La noradrenalina se indica para tratar el choque puesto que acentúa la resistencia vascular y, con ello, la presión sanguínea; no obstante, es preferible la dopamina, dado que reduce el flujo sanguíneo al riñón, como lo hace el primer fármaco.³⁷ para tratar la presión arterial bajo, la dosis se calcula de conformidad con la reacción presora deseada.³



CAPITULO 5

ANESTÉSICOS LOCALES ADRENÉRGICOS CON INTERACCIONES CON LOS IMAO Y ATC

5.1 Interacciones farmacológicas de los inhibidores de la MAO

Los inhibidores de la monoaminoxidasa (MAO) fueron los primeros fármacos eficaces para tratar la depresión. En la actualidad solo se comercializan tres inhibidores de la MAO: la fenelcina (Nardil, Parke-Davis) la isocarboxacida (Maplan, roche laboratorios)Y tranilcipromina(parnate, smithkline)⁴³ estos fármacos actúan inhibiendo las dos formas de la MAO tipo A y tipo B. la inhibición de la MAO-A produce los efectos antidepresivos, para que el efecto antidepresivo se manifieste clínicamente, debe ligarse fármaco a mas del 80% de la MAO. La resíntesis de la nueva enzima requiere de 10 a 14 días. Los inhibidores de la MAO presentan interacciones farmacológicas importantes con los opiáceos y las aminas simpaticomimeticas, y potencian la actividad depresora de los opiáceos si se combinan con ciertas aminas simpaticomimeticas pueden producir una crisis hipertensiva (tabla 5.1-1)⁵¹ los dentistas han tenido extremada precaución con el uso de anestésicos locales con vasoconstrictor como adrenalina, noradrenalina y levonordefrina con el potencial de interacción con los IMAO. Sin embargo estudios en animales y humanos han fallado al demostrar alguna interacción, y expertos en anestesia local han confirmado que la anestesia local con adrenalina, noradrenalina o levonordefrina pueden ser utilizados sin especial reserva en pacientes que estén tomando IMAO.^{25.41.10}

Pero como se indico anteriormente, los pacientes tratados con inhibidores de la monoaminoxidasa pueden recibir pequeñas dosis de adrenalina con el



anestésico local.⁵¹ a pesar de que se haya dicho lo contrario los anestésicos locales que contengan catecolaminas pueden usarse con tranquilidad en el paciente bajo tratamiento con IMAO; prueba de ello es que no han podido demostrar ningún trastorno sobre el ritmo cardiaco ni sobre la tensión arterial cuando se administra noradrenalina por vía intravenosa. En cambio el uso de fenilefrina no comercializada como vasoconstrictor en los anestésicos de uso odontológico en México si estaría contraindicada; ello se explica porque las catecolaminas son degradadas en los tejidos y en el plasma por la catecol-Orto-metiltransferasa (COMT) y a nivel de las sinapsis por la monoaminoxidasa (MAO), escapando a esta norma la fenilefrina que solo es catabolizada por la MAO.⁴⁹

Sin embargo los vasoconstrictores administrados endogenamente son preferentemente inactivados por la enzima catecol O-metiltransferasa (COMT). Repetidos estudios con adrenalina y noradrenalina en humanos²⁵ y animales no han mostrado interacción con los IMAO.^{43.40.42.}

Los pacientes que estén tomando IMAO pueden recibir anestesia local con epinefrina porque los IMAO no potencian el efecto presor o efectos cardiacos.^{43.44.45} otros autores dicen que los anestésicos locales con vasoconstrictor adrenérgico interacciona produciendo crisis hipertensivas agudas, para lo cual recomiendan el uso de fármacos como clorpromazina 25 mg o la nifedipino de 10 a 20 mg. Sublingual que son efectivos para el manejo de la urgencia por sus efectos adrenolíticos.



Tabla 5.1-1
Inhibidores de la MAO: efectos secundarios
e interacciones farmacológicas

- 1. Ejemplos de los fármacos empleados**
 - *Fenelcina*
 - *Isocarboxácida*
 - *Trancipromina*
- 2. Efectos secundarios importantes**
 - *Hipotensión*
 - *Xerostomía*
 - *Reacciones maníacas*
 - *Nauseas, estreñimiento, anorexia*
 - *Crisis hipertensivas (alimentos con tiramina)*
 - *Disfunción sexual (anorgasmia)*
- 3. Interacciones farmacológicas importantes**
- 4. Prolongación e intensificación de los efectos de los siguientes fármacos, pudiendo causar Depresión respiratoria grave.**
 - *Anestésicos generales*
 - *Sedantes*
 - *Antihistamínicos*
 - *Narcóticos*
 - *AINES*
 - *Atropina*
- 5. Crisis hipertensiva: infarto de miocardio etc.**
 - *Adrenalina (riesgo muy bajo)*
 - *Levonordefrina (riesgo muy bajo)*
 - *Fenilefrina (riesgo importante)*

Tabla tomada de (Little. JW Falace DA, Millar CS. Dental management of the medically compromised patient. 5a.ed. Ediciones Harcourt, Madrid.1998. Pp. 560)

Y cabe destacar que por si mismos no producen HTA, el la interacción dietética y farmacológica la que desencadena la crisis hipertensiva aguda.⁴⁶ sin embargo como sabemos los IMAO se potencializan por la acción indirecta de las aminas simpaticomiméticas (la tiramina p. ej.), pero no por las catecolaminas (adrenalina y noradrenalina). En consecuencia, los anestésicos locales de uso en odontología pueden administrarse con seguridad a pacientes que reciben tratamiento con inhibidores del tipo mencionado.²⁰ Los IMAO ocasionalmente provocan xerostomía pero en un menor grado que los antidepresivos tricíclicos. (Tabla 5.1-2)



REACCIONES OROFACIALES ADVERSAS DE LOS INHIBIDORES DE LA MONOAMINOOXIDASA						
Medicación	REACCIONES OROFACIALES ADVERSAS					
	Xero- stomia	Esto- matitis	Gingi- vitis	Glositis	Edema lingual	Bruxism- o
Fenelcina	+	0	0	0	0	0
Tranilcipromina	+	0	0	0	0	0

*signo de mas indica "si" y cero "no"

Tabla 5.1-2 tomada de (Friedlander AH, Mahler ME. Major depressive disorder psychopathology, medical management and dental implications. JADA, 2001; 132:636).

Algunas escuelas medicas y dentales y fabricantes de anestésicos sostienen el potencial de hipertensión severa como resultado de la administración de anestesia con vasoconstrictor (adrenalina, noradrenalina o levonordefrina) en pacientes que toman IMAO. Sin embargo lo que debe recordar el clínico es que las catecolaminas incluyendo adrenalina y levonordefrina pueden causar crisis hipertensiva en pacientes que estén tomando beta-bloqueadores y en estos pacientes se debe de tener cuidado al administrar anestesia con vasoconstrictor.¹¹

5.2 Interacciones farmacológicas de los antidepresivos tricíclicos

Los ATC. Por ejemplo amitriptilina (Evalil, AstraZeneca), imipramina (tofranil, Novartis Pharmaceuticals) su principal funciones que bloquean la recaptación de noradrenalina y serotonina en la neurona. Esto hace que la concentración de estos dos neurotransmisores sea elevada y la actividad neuronal sea incrementada.^{43.41.42.}

El primer tricíclico que se utilizo para tratar la depresión fue la imipramina. Los tricíclicos inhiben la recaptación de la noradrenalina y 5-hidroxitriptamina (5-HT), causando desensibilización de sus receptores respectivos. Todos los



tricíclicos son igualmente eficaces para tratar la depresión, aunque difieren en los efectos secundarios. Los mas sedantes son la amitriptilina y doxepina, y la sedación se incrementa si se administran antes de acostarse. Los efectos secundarios adversos asociados con los tricíclicos son sequedad de boca, estreñimiento, visión borrosa, disritmias cardiacas, hipotensión, reacciones alérgicas e interacciones farmacológicas importantes.⁵¹

En la. Tabla 5.2-1 se recogen algunos de los efectos colaterales mas frecuentes de los antidepresivos tricíclicos. Los tricíclicos especialmente la imitriptalina la imipramina y la doxepina, potencia los efectos de otros fármacos depresores de SNC. Por lo que los pacientes deben ser advertidos sobre el uso concomitante de alcohol mientras toman ATC. A pesar de estos problemas, la relación riesgo-beneficio es abrumadoramente favorable a los antidepresivos y literalmente cientos de miles de pacientes han sido tratados con estos compuestos de manera segura y eficaz.²

Recientes investigaciones han demostrado que los antidepresivos tricíclicos potencializan los efectos arritmioyénicos y presores (elevación de presión venosa central y arterial) de levonordefrina y noradrenalina producen una potencialización en niveles peligrosos, pero la interacción de tricíclicos con adrenalina es mas modesta en magnitud.⁴¹

Tabla 5.2-1 efectos colaterales comunes de la antidepresivos tricíclicos.

Respuestas anticolinérgicas
<ul style="list-style-type: none">• Sequedad de boca (Xerostomia)• Nauseas y vómitos• Estreñimiento• Retención urinaria• Visión borrosa
Efectos cardiovasculares
<ul style="list-style-type: none">• Hipotensión postural• taquicardia

Tomado de (Isselbacher, K. *Harrison Principles of Internal Medicine*.13 ed. U.S.A. Ed. McGraw Hill 1994. Pp. 275-277, 2769-2786)



Por lo tanto los anestésicos locales para los pacientes que reciben antidepresivos tricíclicos deben ser limitadas a todas las formulaciones las cuales contengan adrenalina como vasoconstrictor.⁴⁰ Pero es controversial por el miedo de precipitar una crisis hipertensiva o arritmia cardiaca y se recomienda el uso de anestesia local sin adrenalina por ejemplo mepivacaína al 3%. Sin embargo otros no reportan ninguna reacción con el uso de epinefrina en pacientes que estén tomando ATC.⁴⁴

Se han encontrado casos de respuesta de potenciación de la presión arterial en pacientes a los que se administraba noradrenalina, aun en pequeñas dosis, al mismo tiempo que estaban sometidos a una medicación con ATC. Y se ha comprobado que la felipresina (octapresin) no potencia los fármacos tricíclicos.²⁰ Los ATC bloquean los receptores muscarnicos y α_1 -adrenérgicos y directamente deprimen el miocardio. Varios estudios experimentales en humanos y animales han revelado significativamente la interacción entre los ATC y los vasoconstrictores adrenérgicos. Por ejemplo la figura 5.2-2 que ilustra los efectos potencializadores de la adrenalina infundada intravenosa en 1 de 4 voluntarios jóvenes sanos antes y después de la administración de imipramina. La cual altera gravemente la presión sistólica en rangos de infusión alta. La potencialización de la epinefrina con imipramina es solamente tres veces más mientras que la noradrenalina es de 6 a 8 veces más potente y con la levonordefrina la cual es el vasoconstrictor de la mepivacaína. Se revisaron 15 reportes de reacciones adversas con anestésicos locales con noradrenalina como vasoconstrictor. 5 de estos casos involucraban pacientes que tomaban ATC.⁴³ Otros autores mencionan que el uso de ATC. Con adrenalina y noradrenalina como vasoconstrictor incrementan el efecto hipertensivo grave^{13.5}



Persson y Siwers estudiaron los efectos de 1 a 3 cartuchos de lidocaína al 2% con 1:80000 de adrenalina en 21 pacientes que tomaban antidepresivos tricíclicos. Un paciente recibió un total de 45 microgramos de adrenalina (el contenido de adrenalina en 2.5 cartuchos de solución de 1:100,000) experimentando una creciente y concomitante incremento de la presión diastolita por arriba de 45 Mm. de mercurio sobre la base después de 4 minutos de la infiltración. Cawson y cols. Revisaron la literatura disponible en 1983 y concluyeron que “no existían evidencias clínicas de interacciones significantes entre antidepresivos tricíclicos y la anestesia local con adrenalina”.

Factores importantes contribuyen a la discrepancia entre la clara interacción de tricíclicos y adrenalina y la verificación de reportes clínicos en odontología. Primero, la adrenalina produce efectos vasoconstrictores mediados por receptores α -adrenérgicos y vasodilatadores mediados por los receptores β_2 adrenérgicos. Normalmente para dosis utilizadas en odontología puede resultar en moderados cambios en la presión arterial porque el receptor opuesto influye en el balance de cada una.

Segundo es estado cardiovascular de los pacientes tratados en el consultorio es raramente monitoreado estos cambios en el rango del corazón o ritmo pueden no ser detectados solo que el paciente nos avise de su estado general.

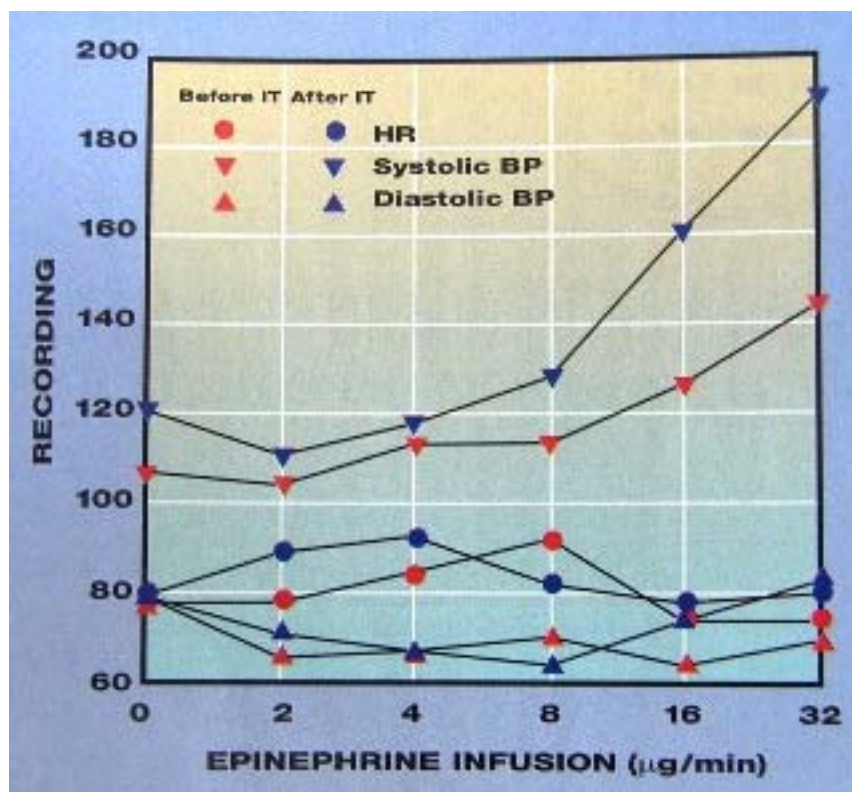
Tercero las interacciones severas han sido identificadas pero no se han publicado

Cuarto los estudios se han hecho con administraciones a corto plazo de antidepresivos tricíclicos. Brown y Lewis apoyados por estudios de laboratorio administraron estos agentes a largo plazo y resulto en desensibilización de vasoconstrictor adrenérgico y disminución de la interacción.



Las precauciones con los pacientes que estén tomando tricíclicos es por la existencia de posibles interacciones, sin embargo no se debe de administrar levonordefrina porque una inyección intravascular puede producir hipertensión aguda y arritmias cardíacas. En casos de soluciones de anestesia local con adrenalina la posibilidad de la rápida absorción por el tejido crevicular. En ese caso la adrenalina no debe sobrepasar a 1:100,000 concentración en dosis no mayores a 1-3 cartuchos. Inyecciones adicionales por seguridad darlas 30 minutos después.⁴³

Figura 5.2-2



Tomado de Yagiela JA. Adverse drug interactions in dental practice: interactions associated with vasoconstrictors Part V of a series. JADA. 1999; p.702



Tabla 5.2-3

INTERACCIONES MEDICAMENTOSA ADVERSAS EN ODONTOLOGÍA : VASOCONSTRICTORES		
Droga con interacción posible	Severidad	Mecanismo y presentación clínica
Vasoconstrictor con antidepresivos tricíclicos (levonordefrina con imipramina)	Mayor	La adrenalina debe ser utilizada con cautela; el uso de levonordefrina debe de ser evitado
Vasoconstrictor con inhibidor de la monoaminoxidasa (adrenalina con fenelcina)	Menor	No hay sustancial evidencia para la interacción

Tomado de (Yagiela JA. Adverse drug interactions in dental practice: interactions associated with vasoconstrictors Part V of a series. JADA. 1999; 130:701-709.)



CAPÍTULO 6

MANEJO DEL PACIENTE BAJO TERAPIA CON ANTIDEPRESIVOS

6.1 Sobredosis de anestésicos locales con vasoconstrictor

La reacción por sobredosis (reacción tóxica) puede definirse como un proceso que es consecuencia de la exposición a una cantidad tóxica de una sustancia que en menor cantidad, no produce efectos adversos.⁴⁷ define los signos y síntomas clínicos resultantes de la sobre administración absoluta o relativa de un fármaco que produce una elevación de los niveles de el mismo en los órganos y los tejidos diana.⁴⁸ la sobredosis de un anestésico local produce síntomas tóxicos, que pueden aparecer también con dosis normales en muy raros casos de disminución de la tolerancia (hiperreacción). En algunos casos estas reacciones se manifiestan por los efectos tóxicos sobre el sistema nervioso central con convulsiones, pérdida de conciencia y depresión respiratoria.²⁰ Pero los signos y síntomas aparecerán solamente que el nivel en sangre del anestésico local en un órgano por ejemplo el cerebro, se eleve a un nivel en el que puedan producirse efectos adversos. Los signos y síntomas de sobredosis de anestésicos locales derivados de una dosis total excesiva o de una adsorción extraordinariamente rápida del agente al sistema cardiovascular no se producen tan rápidamente como lo hacen en la inyección intravascular. En esta circunstancia los efectos aparecen de 3-5 min. Después de administrar el fármaco.⁴⁸

Las manifestaciones clínicas de la sobredosis de adrenalina son en muchos casos aspectos similares a las de una reapesta de ansiedad aguda. Mas aun, en la respuesta de ansiedad aguda, la mayoría de los signos y síntomas están producidos por un aumento de la liberación de catecolaminas



endógenas por la medula suprarrenal. Los síntomas de la sobredosis de la adrenalina se relacionan en la tabla 6.1-1. El paciente puede indicar que su corazón salta o que se siente nervioso. Los signos de sobredosis de la adrenalina comprenden un rápido aumento de la tensión arterial especialmente sistólica y la frecuencia cardiaca, la elevación de la tensión arterial, especialmente la sistólica y de la frecuencia cardiaca. Una sobredosis de adrenalina puede producir hemorragia cerebral o arritmias.⁴⁸

Tabla 6.1-1 manifestaciones clínicas de la sobredosis de adrenalina

Síntomas	Signos
Miedo Ansiedad Inquietud Cefalea pulsátil Temblor Sudoración debilidad Mareo Palidez Dificultad respiratoria Palpitaciones	Aumento de la tensión arterial Aumento de la frecuencia cardiaca

Tomado de (Malamed SF. Medical emergencies in the dental office. 4a.ed. España: Editorial Mosby, 1994. Pp. 333)

6.2 Manejo odontológico del paciente depresivo

En este tipo de pacientes se prefiere dar prioridad a su condición sistémica, ya que puede resultar peligroso para el personal clínico y el propio paciente la atención ambulatoria de rutina en padecimientos de este tipo, en los cuales están asociados aspectos de tipo farmacológico y conductual, aunque el diagnóstico de base haga al paciente candidato a ser atendido bajo estas circunstancias pudiera ser que el estado animo y la colaboración del paciente ante el tratamiento dental no sea el mas adecuado, dejando su tratamiento electivo y por fases para periodos o temporadas mas adecuados de estabilidad y salud mental. Son pacientes que muestran poco interés al tratamiento dental y por lo general acuden solo bajo circunstancias de dolor y



casi nunca vuelven con el mismo medico; a la hora de la revisión clínica es el típico paciente renuente a abrir la boca. Estos pacientes son tratados con medicamentos de tipos ansiolíticos, sedantes y antidepresivos, entre otros, para lo cual debemos tener en cuenta posibles interacciones farmacológicas: por lo anterior se recomienda implementar un adecuado protocolo de estrés que incluya:

- Trato cordial y paciente en actitud, dedicar el tiempo adecuado a cada sesión.
- Citas cortas en operatoria y por la mañana
- Anestesia eficaz y profunda.⁴⁶

Tomar en cuenta la historia clínica y dental con regularidad y prescripciones de medicamentos esto de extrema importancia por los potenciales efectos adversos e interacciones medicamentosas.

Es importante que el clínico conozca acerca de los medicamentos que incrementan el riesgo a xerostomia y la necesidad de un programa preventivo. Este programa preventivo debe incluir educación para el paciente en técnicas de higiene y cepillado dental aplicaciones de flour y el uso terapéutico de agentes que estimulen la salivación.⁴⁵

El tratamiento dental estará conformado de raspados y alisados radiculares control de caries y restauraciones, el bloqueo debe de ser profundo y duradero para el tratamiento de estos pacientes los estudios nos indican que las interacciones de los antidepresivos tricíclicos con la adrenalina en concentraciones bajas no excediendo 0.05 mg (equivalente a 3 cartuchos de 1:100000) y solo deben ser hechas con jeringa tipo carpule. Como ya se observo los IMAO no potencializan el efecto presor de los vasoconstrictores. La interacción con otros medicamentos también se deben de tomar en cuenta ya que la prescripción de meperidina para pacientes que estén tomando IMAO debe de ser evitada por su potente interacción toxica en la cual el paciente cae en hipertensión severa taquicardia, e hipertermia.⁴⁰



6.2.1 Alternativas de tratamientos con pacientes depresivos

Las alternativas para el tratamiento del paciente depresivo no es muy complicada solo hay que conocer la fisiopatología de la enfermedad para poder realizar el plan de tratamiento acorde las necesidades del paciente como la creación de un programa preventivo que incluya técnica de cepillado e hilo dental para la remoción total de la placa, se prescribirán productos de saliva artificial para todos los pacientes con signos y síntomas de xerostomía. El tratamiento dental consiste en raspado y alisado radicular y curetajes si es necesario, control de caries y colocación de restauraciones. Es prioridad una anestesia local profunda y duradera para poder realizar los procedimientos adecuadamente; por lo tanto, la anestesia local que se va a administrar al paciente que está recibiendo antidepresivos triciclicos debe ser limitado. La máxima dosis de adrenalina no debe de exceder 0.05 mg. (que equivalen a 3 cartuchos de 1:100 000 de adrenalina) y las infiltraciones deben ser con jeringa carpule, de ser necesaria más anestesia se suspenderá el tratamiento si es posible y se continuará la siguiente cita.

Los pacientes que estén tomando IMAO no presentan riesgos con el uso de vasoconstrictores derivados de las catecolaminas; sin embargo, la levonordefrina no se debe de administrar ya que sólo la MAO la cataboliza. En algunas ocasiones el dentista puede observar los signos del paciente depresivo y así ajustar el plan de tratamiento durante las citas subsecuentes, cada signo puede incluir evidencias de abuso o deterioro de la higiene oral. En esos casos el psiquiatra responsable nos puede dar aviso de la intervención apropiada que puede ser realizada.



CONCLUSIONES

La depresión clínica es una de las categorías más comunes de las enfermedades mentales. A diferencia de las experiencias de tristeza, aflicción o cambios de humor que todos experimentamos, en la depresión éstas situaciones se presentan de manera extrema y persistente. Interfiere con las habilidades y funciones del paciente y altera su vida cotidiana. En odontología el manejo del paciente depresivo parece ser que no es de importancia clínica, ya que la literatura no muestra una basta información sobre el tema, a excepción de algunos autores que ha llevado a la tarea de ahondar en el tema tanto en el manejo del paciente en odontología como en las interacciones de los antidepresivos tricíclicos y los inhibidores de la MAO con los anestésicos locales, los AINES, barbitúricos, vasoconstrictores, opioides, entre otros. El tratamiento con antidepresivos debe de ser de gran importancia clínica ya que existen muchas interacciones farmacológicas de interés para el odontólogo, de acuerdo con la literatura y las recientes investigaciones se sabe que los antidepresivos tricíclicos actúan en la recaptación de neurotransmisores y esto provoca el efecto antidepresivo, mientras que los inhibidores de la MAO solo destruyen o inhiben la enzima MAO que es la encargada junto con la catecol o-metiltransferasa en la eliminación de las catecolaminas en la sinapsis. El estudio a fondo de las causas que causa la depresión no es suficiente para saber la etiología real y sustentada científicamente, pero hasta que no se encuentren medicamentos con menores interacciones farmacológicas y sean probados por años de investigación no se dejaran de utilizar estos medicamentos que se consideran de primera generación ya que la utilización de los nuevos antidepresivos selectivos también representa un peligro inminente para el paciente y el clínico. Sin embargo estos medicamentos se han utilizado por décadas y con cientos de miles de pacientes controlados satisfactoriamente y



difícilmente la actualidad llegara al mercado un nuevo medicamento que no tenga interacciones tan severas y ofrezca el tratamiento óptimo para el paciente. El paciente depresivo requiere de un trato especial no es como cualquier otro paciente, ya que implica una serie de complicaciones neurológicas difícilmente controlables y con complicaciones farmacológicas tan severas que ponen en riesgo la vida del paciente si no se maneja con los protocolos adecuados para llevar al éxito el tratamiento.

Las consideraciones mas importantes que el clínico debe de conocer acerca del paciente bajo terapia antidepresiva y su manejo odontológico se resume a continuación.

Pacientes bajo terapia con IMAO

- Existen dos formas de la MAO tipo A y tipo B. la inhibición de la MAO-A produce los efectos antidepresivos, para que el efecto antidepresivo se manifieste clínicamente, debe ligarse fármaco a mas del 80% de la MAO. La resíntesis de la nueva enzima requiere de 10 a 14 días.
- Los inhibidores de la MAO presentan interacciones farmacológicas importantes con los opiáceos y las aminas simpaticomimeticas, y potencian la actividad depresora de los opiáceos si se combinan con ciertas aminas simpaticomimeticas pueden producir una crisis hipertensiva
- Estudios en animales y humanos han fallado al demostrar alguna interacción, y expertos en anestesia local han confirmado que la anestesia local con adrenalina, noradrenalina o levonordefrina pueden ser utilizados sin especial reserva en pacientes que estén tomando IMAO.
- Los pacientes que estén tomando IMAO pueden recibir anestesia local con adrenalina porque los IMAO no potencian el efecto presor o efectos cardiacos.



- Uso de fenilefrina no comercializada como vasoconstrictor en los anestésicos de uso odontológico en México si estaría contraindicada; ello se explica porque las catecolaminas son degradadas en los tejidos y en el plasma por la catecol-Orto-metiltransferasa (COMT) y a nivel de las sinapsis por la monoaminoxidasa (MAO), escapando a esta norma la fenilefrina que solo es catabolizada por la MAO.
- La interacción con otros medicamentos también se deben de tomar en cuenta ya que la prescripción de meperidina para pacientes que estén tomando IMAO debe de ser evitada por su potente interacción toxica en la cual el paciente cae en hipertensión severa taquicardia, e hipertermia.

Pacientes bajo terapia con ATC.

- La interacción de los anestésicos locales con vasoconstrictor y los antidepresivos tricíclicos, es solo con el vasoconstrictor en su caso adrenalina, noradrenalina o levonordefrina y fenilefrina este último no se encuentra en los anestésicos en México.
- La interacción de los tricíclicos solo se da en dosis elevadas de adrenalina y pueden provocar los efectos indeseables mientras que los IMAO no producen hipertensión grave solo en dosis extremadamente elevadas pero no se han reportado casos evidenciales.
- Los anestésicos locales para los pacientes que reciben antidepresivos tricíclicos deben ser limitadas a todas las formulaciones las cuales contengan adrenalina como vasoconstrictor.
- Se ha comprobado que la Felipresina (octapresin) no potencia los fármacos tricíclicos.



- Persson y Siwers estudiaron los efectos de 1 a 3 cartuchos de lidocaína al 2% con 1:80,000 de adrenalina en 21 pacientes que tomaban antidepresivos tricíclicos. Un paciente recibió un total de 45 microgramos de adrenalina (el contenido de adrenalina en 2.5 cartuchos de solución de 1:100,000) experimentando una creciente y concomitante incremento de la presión diastólica por arriba de 45 mm. de mercurio sobre la base después de 4 minutos de la infiltración.
- Por lo tanto la dosis recomendada de anestésico local con vasoconstrictor: adrenalina 1:100,000 concentración en dosis no mayores a 1-3 cartuchos. Inyecciones adicionales por seguridad darlas 30 minutos después. Por lo tanto la máxima dosis de adrenalina no debe de exceder 0.05 mg. (que equivalen a 3 cartuchos de 1:100 000 de adrenalina)
- Sin embargo existen Factores importantes contribuyen a la discrepancia entre la clara interacción de tricíclicos y adrenalina y la verificación de reportes clínicos en odontología como los siguientes:
 1. La adrenalina produce efectos vasoconstrictores mediados por receptores α -adrenérgicos y vasodilatadores mediados por los receptores β_2 adrenérgicos. Normalmente para dosis utilizadas en odontología puede resultar en moderados cambios en la presión arterial porque el receptor opuesto influye en el balance de cada una.
 2. El estado cardiovascular de los pacientes tratados en el consultorio es raramente monitoreado estos cambios en el rango del corazón o ritmo pueden no ser detectados solo que el paciente nos avise de su estado general.
 3. las interacciones severas han sido identificadas pero no se han publicado.
 4. Los estudios se han hecho con administraciones a corto plazo de antidepresivos tricíclicos. Brown y Lewis apoyados por estudios de laboratorio administraron estos agentes a largo plazo y resultado en



desensibilización de vasoconstrictor adrenérgico y disminución de la interacción.

- Las precauciones con los pacientes que estén tomando tricíclicos es por la existencia de posibles interacciones, sin embargo no se debe de administrar levonordefrina porque una inyección intravascular puede producir hipertensión aguda y arritmias cardiacas.
- Por ultimo el plan de tratamiento debe de incluir un programa preventivo y conocer acerca de las interacciones medicamentosas y los fármacos que aumenten el riesgo a xerostomia Este programa preventivo debe incluir educación para el paciente en técnicas de higiene y cepillado dental aplicaciones de fluor y el uso terapéutico de agentes que estimulen la salivación.
- Igualmente no olvidar que algunos AINES provocan interacciones con los antidepresivos. Y se debe evitar la prescripción de estos tomando otra alternativa en el tratamiento del dolor postoperatorio.
- Sin olvidar que es prioridad una anestesia local profunda y duradera para poder realizar los procedimientos adecuadamente; por lo tanto, la anestesia local que se va a administrar al paciente que está recibiendo antidepresivos tricíclicos debe ser limitado. La máxima dosis de adrenalina no debe de exceder 0.05 mg. (que equivalen a 3 cartuchos de 1:100 000 de adrenalina) y las infiltraciones deben ser con jeringa carpule, de ser necesaria más anestesia se suspenderá el tratamiento si es posible y se continuará la siguiente cita.
- Los pacientes que estén tomando IMAO no presentan riesgos con el uso de vasoconstrictores derivados de las catecolaminas; sin embargo, la levonordefrina no se debe de administrar ya que sólo la MAO la inactiva.

No debemos olvidar que pueden ocurrir en la practica odontológica, interacciones medicamentosas severas involucrando los vasoconstrictores adrenérgicos por tal motivo debemos estar preparados



para cualquier emergencia que pueda presentarse en el consultorio dental. Es importante monitorear al paciente constantemente tomando los signos vitales, especialmente en pacientes con complicaciones sistémicas y en este caso pacientes que estén tomando antidepresivos, tomando en cuenta los parámetros establecidos de dosificación y selección de los anestésicos locales que contienen vasoconstrictor, en este tipo de pacientes no olvidando las prioridades de tratamiento ya que el tratamiento sistémico en especial en el paciente depresivo es de mas prioridad que el tratamiento dental en dado momento.

La depresión mayor puede ser asociada con una extensa enfermedad dental, y el paciente puede comenzar su tratamiento dental antes de empezar su tratamiento psiquiátrico. La depresión frecuentemente es asociada con desinterés en una apropiada técnica de higiene oral, dieta cariogénica, y disminución de la salivación. Caries rampante, y enfermedad periodontal avanzada. Muchos medicamentos utilizados en el tratamiento antidepresivo provocan xerostomia e incrementar la incidencia de caries dental. Un manejo apropiado requiere de un vigoroso programa de educación, el uso de substitutos de saliva y agentes anticaries que contengan fluoruro. Y precaución especial cuando prescribimos o administramos AINES y anestésicos locales con vasoconstrictor adrenérgico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Baldessarini, R. J. *Biomedical aspects of depression and its treatment*. 1ª. ed. Cd. Mexico: Editorial Copilco, 1983. Pp. 4-88.
2. Isselbacher, K. *Harrison Principles of Internal Medicine*. 13 ed. U.S.A. Ed. McGraw Hill 1994. Pp. 275-277, 2769-2786
3. Hardman J, Limbird. L, Goodman A. *Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*. 10ª ed. U.S.A. Editorial McGraw Hill, 2001 Pp. 123-161, 223-276, 455-491.
4. Lipp M. *Local anesthesia in dentistry*. 1a ed. Barcelona Ed. Expaxs. 1998. Pp. 15-60 66-76
5. Clark W. Craig. B. *Goth's Medical Pharmacology España* Ed. Mosby 1992. Pp.
6. Braun h. *Über einige örtliche Anästhetika* (stovain, Alypin, Novocain). Dtsch Med Wschr 2: 1667-1671 (1905)
7. Malamed SF. *Local anesthetics: Dentistry's most important drugs*. JADA 1994;125:1571-1576.
8. Jacobsohn PH. Dentistry's answer to "the humiliating spectacle ": Dr Wells and his discovery. JADA 1994; 125:1576-1581.
9. Köller k. vorläufige mitteilung über locale anästhesierung am auge . berichte dtsh ophthalm ges: 60-63 (1884)
10. Wahl MJ. *Local anesthetics and vasoconstrictors: myths and facts*. PP&A. 1997;9: 649-652.
11. Einhorn A. On the chemistry of local anesthetics. MMW 46: 1218-1220 (1899)
12. Braun H. *Über den Einfluß der Vitalität der Gewebe auf die örtlichen und allgemeinen Gifwirkungen lokaler anästhesierender Mittel und über die Bedeutung des Adrenalins Für die Lokalanästhesie*. Arch Klin Chr 69: 541-591 (1903)
13. *Nursing 91 drug handbook*. 1991 el manual moderno 4a edición.
14. Butterworth JF IV, Strichartz GR. Molecular mechanisms of local anesthesia: a review, *Anaesthesiology* 1990;72: 711-734.
15. Courtney, K.R and Strichartz, G.R. Structural Elements which determine local anesthetic activity. In, *Local Anesthetics*. (Strichartz, G.R. ed.) *Handbook of experimental pharmacology*. Vol. 81. Springer-Verlag, Berlin, 1987, Pp. 53-94.
16. Strichartz, G.R. and Ritchie J.M. The action of local Anesthetics on ion channels of excitable tissues. In *Local Anesthetics* (Strichartz, G.R. ed.) *Handbook of experimental pharmacology*. Vol. 81. Springer-Verlag, Berlin, 1987, Pp. 21-53.
17. Ahnefeld FW, Bergmann H, Burri C, Dick W, Halmagyi M Hossli G, Rügheimer E: Lokalanästhesie. Klinische Anästhesiologie und

- Intensivtherapie. Vol.18 Springer Verlag, Berlin-Heidelberg—New York (1978)
18. Vandam D: Some Aspects of the history of local anesthesia, In: Strichartz G. (ed.): Local anesthetics. Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York-London-Paris-Tokyo (1987)
 19. Arthur, GR. Pharmacokinetics. In, local anesthetics, (Strichartz, G.R. ed.) *Handbook of Experimental Pharmacology*. Vol. 81. Springer-Verlag, Berlin, 1987, Pp. 165-186.
 20. Evers H, Haegerstam G. Handbook of dental local anaesthesia 1a.ed.. Barcelona: Salvat Editores, S. A., 1983. Pp. 10-13. 49 195-198
 21. Álvarez T, Restrepo J, Noreña A. Manual básico de anestesia y reanimación. 3ª ed. Medellín: Editorial Por Hacer Ltda., 1989. Pp. 3-18.
 22. Malamed SF. Handbook of local anesthesia. 4a. ed. ST Louis.: Editorial Mosby-year book, 1997. Pp. 15,63: 64,91, 92,120-265.
 23. Otero G, Otero. C, Otero F. La anestesia para el cirujano dentista. 1ª ed. México DF. Editorial Prado. 2003 Pp.: 51-55
 24. Allen G. Dental anesthesia and analgesia 2ª ed. México. Editorial Limusa 1989. Pp.87-102
 25. Jastak. J. T. Yagiela J. Donalson D. Local anesthesia of the oral cavity. 1ª ed. U.S.A. Editorial W.B. Saunders Company 1995 Pp. 78-133
 26. Isen AD. Articaine: pharmacology and clinical use of a recently approved local anesthetic. *Dentistry Today* 2000: 19(11).
 27. Malamed SF Gagnon S. Efficacy of articaine: A new amide local anesthetic. *JADA* 2000;131:635-642.
 28. Malamed SF. Articaine hydrochloride: a study of the safety of a new amide local anesthetic.. *JADA*, 2001; 132:177-185.
 29. Roberts DH, Sowray. Analgesia local en odontología. 2ª Ed. Editorial El Manual Moderno, México D.F. 21-39.
 30. Warren RE, Van de Mark TB and Weinberg S. Methemoglobinemia induced by high doses of prilocaine . *Oral Surg. Oral Med. Oral pathol.* 1974; 37:866-871.
 31. Scandonest 3% without vasoconstrictor: drug prescribing information, Septodont, 58, rue du Pont de Créteil 94107 Saint-Maur-des-Fosses Cedex, France.
 32. Yagiela J Neidle E. Dowd. F. Pharmacology and therapeutics for Dentistry. 4a ed. ST. Louis Editorial Mosby-year book. 1998. Pp: 217-234
 33. Ciancio S. Clinical pharmacology for dental professionals. 3ª ed. Editorial El Manual Moderno. México DF 1999. Pp. 144-159
 34. Lorenzo P, Moreno A, Leza JC, Lizasoain I, Moro MA. Velásquez Farmacología Básica y clínica. 17ª ed. Buenos aires, Madrid. Editorial Médica Panamericana. 2004. Pp.: 145-162 181-191.
 35. Isselbacher, K. Harrison Principles of Internal Medicine.13 ed. U.S.A. Ed. McGraw Hill 1994. Pp. 275-277

36. Williams R. H. Textbook of Endocrinology. 6^a.ed. Madrid España: Editorial Interamericana, 1985. Pp. 561-562.
37. Mycek MJ Harvey R Champe P. Pharmacology. 2a ed. Mexico. Ed. McGraw-Hill 2004. Pp: 141-150.
38. www.biopsicologia.net
39. Berne RM Levy MN. Principles of physiology, 3a ed. 2000. Ediciones Harcourt. España. Pp: 559-578.
40. Friedlander AH, Jolyon L. Dental management of the patient with major depression. Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. 1991; 71:573-578.
41. Yagiela JA, Duffin SR, Hunt LM. Drug interaction and vasoconstrictors used in local anesthetic solutions. Oral Surg Oral Med. Oral Pathol. 1985; 59:565-571.
42. Friedlander AH, Mahler ME. Major depressive disorder psychopathology, medical management and dental implications. JADA, 2001; 132:629-638.
43. Yagiela JA. Adverse drug interactions in dental practice: interactions associated with vasoconstrictors Part V of a series. JADA. 1999; 130:701-709.
44. Friedlander AH. Norman DC. Late-life depression: psychopathology, medical interventions, and dental implications, Oral Surg Oral Med. Oral Pathol Oral Radiol Endod 2002; 94:404-412.
45. Keene JJ, antidepressant use in psychiatry and medicine importance for dental practice. JADA. 2003; 134:71-79.
46. Castellanos JL, Díaz LM. Medicina en odontología manejo dental de pacientes con enfermedades sistémicas. 2^a .ed. Mexico: editorial El Manual Moderno, 2002. Pp. 235-259
47. Mosby`s Medical Nursing Diccionario, St Louis, 1983, Mosby Year Book.
48. Malamed SF. Medical emergencies in the dental office. 4a.ed. España: Editorial Mosby, 1994. Pp. 299-346
49. Berini L, Gay C. Anestesia odontológica. 1^a .ed. Cd. Madrid: Editorial avances medico-dentales, 1997. Pp. 87-118.
50. http://bibmed.ucla.edu/ve/edocs_bmucla/MaterialDidactico/farmacologia/Adrenergica.htm
51. Little JW Falace DA, Millar CS. Dental management of the medically compromised patient. 5a.ed. Ediciones Harcourt, Madrid.1998. Pp. 546-575