



256
2y.

Universidad Nacional Autónoma de México

FACULTAD DE ODONTOLOGIA

CRISIS HIPERTENSIVA POR EL USO DE
VASOCONSTRICTORES EN PACIENTES BAJO
TRATAMIENTO CON ANTIDEPRESIVOS TRICICLICOS

T E S I S A

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE

CIRUJANO DENTISTA

P R E S E N T A N :

EDGAR LAID MONTEERRUBIO FLORES
SOFIA MAIYA RODRIGUEZ BECERRIL

ASESORA: C. D. IRMA ESTELA VILLALPANDO GALINDO



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas

Tesis Digitales

Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©

PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Agradecimientos

A nuestros padres, por que no tenemos forma de agradecerles todo lo que han sido para nosotros y nos han dado...

A todas aquellas personas especiales para nosotros que nos ayudaron incondicionalmente en todo momento para llegar a alcanzar las metas que nos fijamos...

... Solo queremos decirles que nuestro esfuerzo es inspirado en ustedes y que nuestro logro es también suyo.

***Crisis hipertensiva por el uso de vasoconstrictores en
pacientes
bajo tratamiento con antidepresivos tricíclicos***

INDICE

1	Organización del sistema nervioso autónomo	1
1.1	Sistema simpático	2
1.2	Sistema parasimpático	3
1.3	Características funcionales del sistema nervioso autónomo	4
1.4	Control autónomo de la función cardiovascular	5
1.5	Mecanismos de regulación simpática de la función cardiovascular	6
1.6	Mecanismos de regulación parasimpática de la función cardiovascular	7
1.7	Receptores simpáticos y parasimpáticos	8
1.8	Transmisión química de la actividad sináptica	9
1.8.1	Sistemas Neurotransmisores simpáticos: noradrenalina y adrenalina (Catecolaminas)	10
1.8.2	Sistema neurotransmisor parasimpático. Acetilcolina	10
1.8.3	Degradación y catabolismo de adrenalina y noradrenalina	11
1.8.4	Degradación y catabolismo de la acetilcolina. Colinesterasas	12
1.8.5	Serotonina	13
1.8.6	Dopamina	15
1.9	Efecto de los neurotransmisores sobre Sistema Nervioso Central y Periférico	15
1.9.1	Catecolaminas (adrenalina)	15
1.9.2	Noradrenalina (levarterenol)	17
1.9.3	Serotonina	17
1.9.4	Dopamina	18
2	Trastornos del estado de ánimo	19
2.1	Clasificación	19
2.2	Evolución de la enfermedad	20
2.2.1	Trastorno depresivo mayor	20
2.2.2	Trastorno bipolar	21

2.2.3	Trastorno distímico	22
2.3	Etiología y fisiopatología de los trastornos del estado de ánimo	22
2.3.1	Factores genéticos	22
2.3.2	Trastornos de la regulación de neurotransmisores	23
2.3.3	Factores ambientales	24
2.3.4	Ritmos biológicos	24
2.4	Signos y síntomas	25
2.4.1	Trastorno bipolar	25
2.4.2	Depresión mayor	26
2.4.3	Trastorno distímico	27
3	Antidepresivos tricíclicos	29
3.1	Historia	29
3.2	Mecanismo de acción	29
3.3	Clasificación.	31
3.4	Farmacocinética	33
3.5	Aplicaciones terapéuticas	35
4	Ventajas de los vasoconstrictores en anestesia local	36
4.1	Vasoconstrictores adrenérgicos (simpaticomiméticos) de uso odontológico	36
5	Crisis hipertensivas	42
5.1	Complicaciones de crisis hipertensivas	44
5.2	Manifestaciones clínicas de las crisis hipertensivas	46
5.3	Manejo de las crisis hipertensivas en el consultorio	48
5.4	Tratamiento farmacológico de las crisis hipertensivas	49
6	Conclusiones	51
7	Glosario	54
	Bibliografía	56

Introducción

Los antidepresivos tricíclicos son drogas usadas ampliamente en la actualidad en el tratamiento de la depresión mayor y su eficacia para tratar la depresión esta bien establecida, así para el tratamiento de ciertos estados de dolor crónico incluyendo los desórdenes dolorosos orofaciales.

Los antidepresivos actúan inhibiendo la recaptación y así inactivando la función fisiológica de ciertos neurotransmisores en la unión neuroefectora. Durante la interacción de la droga que envuelve a los antidepresivos tricíclicos, los cirujanos dentistas deben de estar más al cuidado con el aumento de los efectos cardiovasculares asociados con la administración exógena de catecolaminas en sujetos normotensivos.

Se ha observado un incremento importante en la presión sanguínea tanto sistólica como diastólica después de la infusión intravenosa de dosis muy pequeñas de norepinefrina. Es claro por estudios realizados que los efectos sobre la presión en dosis muy pequeñas de vasopresores como norepinefrina, epinefrina y posiblemente la levonordefrina son seriamente potencializados por los antidepresivos tricíclicos.

Las fuertes interacciones entre las drogas adrenérgicas y aminos biogénicas acumuladas en las sinapsis neuroefectoras han producido serias complicaciones médicas de crisis hipertensivas. Una de las cuales resultó en la muerte del paciente reportada por Boaskes y col. después de la inyección de una pequeña cantidad de anestésico local que contenía norepinefrina al 1:25000 en un paciente bajo tratamiento con tricíclicos. Aunque estas complicaciones no son frecuentes se debe enfatizar en la importancia del uso de drogas y estar alerta de las interacciones de las mismas.

1. Organización del sistema nervioso autónomo

La parte del sistema nervioso que controla las funciones viscerales del cuerpo se denomina sistema nervioso autónomo. Este sistema ayuda a controlar la presión arterial, la motilidad y secreción gastrointestinal, el vaciamiento de la vejiga urinaria, la sudoración, la temperatura corporal y otras muchas actividades, algunas de las cuales sólo son controladas parcialmente por el sistema nervioso autónomo.

Una de las características más llamativas del sistema nervioso autónomo es la rapidez y la intensidad con la que puede cambiar las funciones viscerales. Por ejemplo, en 3 a 5 segundos puede duplicar la frecuencia cardíaca y en 10 a 15 segundos la tensión arterial; en el otro extremo, la presión arterial puede bajar lo suficiente en 4 a 5 segundos como para que se produzca un desfallecimiento. La sudoración puede iniciarse en segundos y la vejiga se puede vaciar de forma involuntaria.

La organización del sistema nervioso periférico se basa generalmente en dos neuronas. Una, la terminal, que se encuentra localizada fuera del SNC y que se corresponde con las motoneuronas del sistema nervioso somático. Las somas de estas motoneuronas vegetativas se agrupan formando acúmulos que denominamos ganglios vegetativos o ganglios autónomos. La otra neurona tiene su soma localizado en diferentes partes del SNC y su axón termina en el ganglio vegetativo; a esta neurona se le denomina por su localización neurona preganglionar y a la motoneurona vegetativa que tiene su soma en el ganglio vegetativo cuyo axón termina en el órgano efector, neurona postganglionar.

El sistema nervioso autónomo se activa principalmente por los centros localizados en la médula espinal, el tronco encefálico y el hipotálamo. También en zonas de la corteza cerebral, especialmente de la corteza límbica, pueden

transmitir impulsos a los centros inferiores y de este modo influir sobre el control autónomo. El sistema nervioso autónomo opera con frecuencia por medio de reflejos viscerales. Es decir, señales sensitivas que penetran en los ganglios autónomos, el tronco encefálico o el hipotálamo. Pueden desencadenar respuestas reflejas apropiadas transmitidas directamente de nuevo a los órganos viscerales para controlar sus actividades. Las señales autónomas eferentes se transmiten al cuerpo a través de dos subdivisiones principales denominadas: sistema nervioso simpático y sistema nervioso parasimpático.

1.1. Sistema simpático

El sistema simpático toracolumbar tiene su neurona preganglionar en los segmentos espinales torácicos y lumbares, concretamente los que van desde T1 a L2. El axón típicamente mielínico de estas neuronas sale a través de las astas anteriores o ventrales, conjuntamente con las fibras motoras somáticas, para formar el nervio espinal. De allí, a través de los ramos comunicantes blancos, llegan a la cadena ganglionar simpática paravertebral, donde sinapsa con la neurona postganglionar que no siempre se encuentra en el mismo nivel o ganglio de entrada. El único órgano que recibe inervación simpática preganglionar directa, sin relevo en ningún ganglio, es la médula suprarrenal, en realidad, las células adrenales secretoras de adrenalina y noradrenalina, corresponden a la neurona postganglionar, cuyo órgano efector sería el torrente circulatorio.

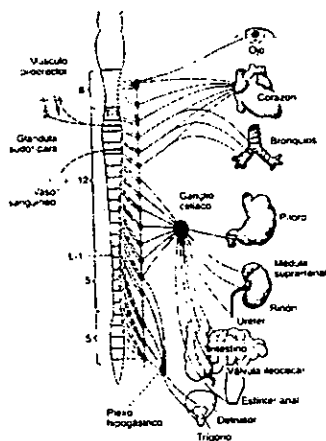


Figura:1.1. Inervación del Sistema Nervioso Simpático

1.2 Sistema parasimpático

El sistema parasimpático craneo-sacro, se origina, tanto en los núcleos de los pares craneales III, VII, IX, X, todos ellos situados en el tronco del encéfalo, como en los segmentos S2 a S5. El componente parasimpático preganglionar craneal cursa con los ya citados nervios craneales hasta llegar a la neurona postganglionar situada en las cavidades torácica o abdominal cerca de los órganos efectores; en estos en su vecindad se encuentra el ganglio parasimpático. El componente parasimpático preganglionar sacro, fundamentalmente de los segmentos S3 y S4 sale por las raíces ventrales correspondientes separándose de las fibras eferentes somáticas para formar los nervios pélvicos, nervi erigente, que constituyen la inervación parasimpática preganglionar de los genitales y demás efectores de la cavidad pélvica.

1.3 Características funcionales del sistema nervioso autónomo

El sistema nervioso autónomo mantiene en muchas ocasiones un nivel de descarga sostenido de intensidad variable, sobre los órganos efectores. A éste estímulo sostenido se le denomina tono nervioso autónomo y es especialmente notorio en el sistema simpático. La consecuencia funcional de la existencia de una descarga basal sobre el efector es que un mismo sistema, un mismo nervio es capaz de incrementar o disminuir (excitar o inhibir) la actividad basal del órgano según aumente o disminuya dicha descarga basal.

La propia disposición de la inervación simpática y parasimpática condiciona otra característica del sistema nervioso autónomo. La distribución de las neuronas y fibras simpáticas es muy dispersa. Las neuronas pregangliónicas sinapsan con diversas neuronas habitualmente en diferentes ganglios, además, las fibras postganglionares proyectan a más de un órgano. Finalmente y como veremos más adelante al considerar el funcionamiento de estas células, las catecolaminas que son los neurotransmisores más habituales del sistema nervioso simpático tienen un catabolismo lento y no se recaptan completamente pudiendo incluso entrar en la circulación sistémica; además la médula adrenal libera catecolaminas directamente al torrente circulatorio. Como consecuencia, una activación simpática provoca una respuesta más dispersa y más duradera. En cambio la inervación parasimpática es más puntual sobre el órgano efector inervado y su neurotransmisor típico es la acetilcolina (ACh), es rápidamente catabolizada en todos los tejidos por la acetilcolinesterasa. Es fácil suponer, a diferencia del simpático la activación parasimpática es más efectiva y menos duradera.

No todos los órganos reciben, conjuntamente inervación simpática y parasimpática. Así, las glándulas sudoríparas, los músculos pilomotores o la fibra muscular lisa de los vasos cutáneos solo recibe inervación simpática de

naturaleza excitatoria. Por su parte, las glándulas lacrimales sólo reciben inervación excitatoria y vasodilatadora parasimpática a través del facial. Sin embargo, son muchos los efectores que reciben una inervación dual simpática y parasimpática. En algunos de éstos, las dos inervaciones autónomas ejercen efectos opuestos y la función del órgano es la resultante del equilibrio del tono simpático y del tono parasimpático. La frecuencia cardíaca es un buen ejemplo de este equilibrio, la actividad simpática aumenta la frecuencia cardíaca mientras que la actividad parasimpática la disminuye. El mismo equilibrio pero en sentido opuesto lo observamos en la fibra muscular lisa del tubo digestivo, el parasimpático activa la motilidad intestinal, mientras que el simpático la inhibe.

En otros casos la inervación dual, simpática y parasimpática, no comporta acciones supuestas sobre el efecto, aunque la función del órgano queda afectada de forma diferente por cada una de estas inervaciones.

1.4 Control autónomo de la función cardiovascular

El corazón está innervado tanto por el sistema simpático, cuya activación aumenta el gasto cardíaco, como por el parasimpático, que, al estimularse disminuye el gasto cardíaco. Estas variaciones en la función cardíaca se consiguen porque los neurotransmisores autónomos, catecolaminas y acetilcolina son capaces de modular, activando diferentes receptores, tanto las propiedades eléctricas como mecánicas del tejido cardíaco. Los reflejos viscerales cardiovasculares tienen sus principales aferencias en los barorreceptores carotídeos y aórticos. Un incremento de la presión sanguínea origina un aumento de la presión barorreceptora, que induce tanto la inhibición del tono simpático como una activación del tono parasimpático vagal.

1.5 Mecanismos de regulación simpática de la función cardiovascular

La inervación postganglionar simpática llega al corazón mediante los nervios cardíacos torácicos que proceden del ganglio cervical superior y de los cuatro o cinco primeros ganglios torácicos. Estos llegan a los nodos sinusal, atrioventricular y demás tejido de conducción, así como al tejido auricular y miocárdico ventricular. La neurona preganglionar se encuentra en los núcleos intermediolaterales de los cuatro o cinco segmentos torácicos espinales. La noradrenalina aumenta la fuerza cardíaca y la fuerza de contracción del miocardio. Su acción sobre las arterias coronarias es igual que en los vasos de los demás territorios y esta en función de los receptores activados, los alfa adrenérgicos son vasoconstrictores periféricos y los beta adrenérgicos vasodilatadores. Las catecolaminas liberadas por las terminaciones simpáticas, así como las que llegan por el torrente circulatorio actúan, fundamentalmente a través de los receptores beta adrenérgicos, cuya activación iónica, como ya sabemos no es directa, sino mediada a través de un segundo mensajero. Los efectos conocidos de la activación del receptor beta cardíaco son, al menos tres: 1) en primer lugar debemos considerar la aparición de una corriente de calcio de larga duración, que es la responsable al permitir la entrada de Ca del aumento de la fuerza de contracción miocárdica, esta entrada de calcio es mediada por el AMP cíclico, 2) en segundo lugar aparece una conductancia de K del tipo de rectificador tardía (al final del potencial de acción), su utilidad esta en compensar la anterior corriente de Ca para que no se produzcan alteraciones en la duración del potencial de acción, 3) finalmente, aumenta la excitabilidad al disminuir el umbral de descarga de las células marcapaso, aumentando así la frecuencia cardíaca, éstos dos últimos efectos son mediados por una proteína cinasa dependiente de AMP cíclico.

La descarga simpática a nivel periférico actúa a través de los receptores alfa adrenérgicos cuya activación provoca una vasoconstricción. Así pues, se integra la respuesta simpática tanto a nivel cardíaco como a nivel vascular de forma que tanto los aumentos de frecuencia y contractibilidad cardíaca como la vasoconstricción periférica tienden a aumentar la presión arterial. Cuando este aumento es detectado por los barorreceptores arteriales la respuesta simpática es inhibida restableciéndose el circuito de retroalimentación.

1.6 Mecanismos de regulación parasimpática de la función cardiovascular

La estimulación parasimpática vagal, disminuye la frecuencia cardíaca y la contractibilidad miocárdica, factores ambos que tienden a disminuir el gasto cardíaco. La neurona preganglionar se encuentra en los núcleos vagales, nervio por el que discurre la inervación parasimpática hasta llegar a la neurona postganglionar situada en el plexo cardíaco de las paredes auriculares, alcanzando los nodos sinusal y atrioventricular. La acetilcolina liberada por las neuronas postganglionares actúan sobre receptores muscarínicos de las células cardíacas. La activación de estos receptores también acoplados a una proteína G incrementa en las células de los nodos atrio-ventricular y sinusal una conductancia de K de reposo, esta conductancia hiperpolariza las células excitables disminuyendo tanto la frecuencia de activación como la velocidad de conducción. Finalmente la activación de los receptores muscarínicos antagoniza los efectos de los receptores del AMP cíclico, por ello disminuye la corriente de Ca modulada por este segundo mensajero y en consecuencia al entrar menos calcio disminuye la fuerza de contracción miocárdica.

1.7 Receptores simpáticos y parasimpáticos

La acetilcolina activa dos tipos de receptores. Se denominan muscarínicos y nicotínicos. Los receptores muscarínicos se encuentran en todas las células efectoras estimuladas por las neuronas posganglionares del sistema nervioso parasimpático, así como en las neuronas colinérgicas posganglionares del sistema simpático.

Existen dos tipos principales de receptores adrenérgicos, los receptores alfa y los receptores beta. (Los receptores beta a su vez se dividen en receptores β_1 y β_2 , debido a que ciertos fármacos sólo afectan a algunos receptores beta. También existe una división menos neta de los receptores alfa en α_1 y α_2 . La norepinefrina y la epinefrina que son secretadas a la sangre por la médula suprarrenal, tienen efectos algo diferentes en la excitación de los receptores alfa y beta. La norepinefrina estimula principalmente los receptores alfa, y en menor medida los receptores beta. Por otra parte la epinefrina estimula por igual ambos receptores. Por tanto, los efectos relativos de la norepinefrina y de la epinefrina sobre los diferentes órganos efectores dependen de los tipos de receptores que existan en los órganos. Si todos son receptores beta, la epinefrina será el estimulante más efectivo

Cuadro: 1.1. Receptores adrenérgicos y su función

Receptores alfa	Receptores beta
Vasoconstricción	Vasodilatación (B ₂)
Dilatación de iris	Aceleración cardiaca (B ₁)
Contracción de esfínteres intestinales	Aumento de la contracción miocárdica(B ₁)
Contracción de músculos piloerectores	Relajación intestinal B ₂
Contracción del esfínter vesical	Relajación uterina B ₂
	Broncodilatación B ₂
	Termogénesis B ₂
	Glucogenólisis B ₂
	Lipólisis B ₂
	Relajación de la pared vesical B ₂

1.8 Transmisión química de la actividad sináptica

El hecho de que la transmisión en casi todas, las sinápsis sea química es de gran importancia fisiológica y farmacológica. Las terminaciones nerviosas han sido llamadas transductores biológicos, que convierten la energía química. En terminos generales, este proceso de conversión implica la síntesis de los agentes transmisores, su almacenamiento en los botones sinápticos y su liberación por los impulsos nerviosos dentro del espacio sináptico. Entonces, los transmisores secretados actúan sobre los receptores apropiados en la membrana de la célula postsináptica y rápidamente son removidos del espacio sináptico por difusión, metabolismo y al menos para los transmisores aminados, recaptación al interior de las células presinápticas. Todos estos procesos, más los fenómenos posreceptores en la neurona postsináptica, son regulados por muchos factores fisiológicos y pueden ser alterados por fármacos.

1.8.1 Sistemas Neurotransmisores simpáticos: noradrenalina y adrenalina (Catecolaminas)

El transmisor químico presente en la mayoría de las terminaciones posganglionares del simpático es la noradrenalina. Se acumula y guarda en los botones sinápticos de las neuronas que la segregan, en vesículas características que tienen un núcleo denso. La noradrenalina y su derivado metilado, la adrenalina, son secretadas por la médula suprarrenal, pero la adrenalina no es un mediador de las terminaciones simpáticas posganglionares. En el encéfalo hay también neuronas secretoras de noradrenalina, de dopamina y de adrenalina. Las neuronas secretoras de noradrenalina se llaman de manera correcta neuronas noradrenergicas, aunque a veces se les llama también neuronas adrenergicas. No obstante parece más adecuado reservar este último para las neuronas que segregan adrenalina.

1.8.2 Sistema neurotransmisor parasimpático. Acetilcolina

La estructura aparentemente simple de la acetilcolina, que es el éster de la colina con acetilo. Se encuentra, en su mayoría encerrada en vesículas sinápticas transparentes y pequeñas en elevadas concentraciones en los botones terminales. La síntesis de esta sustancia supone la reacción de la colina con el acetato. Hay una captación activa de colina por medio de un transportador, hacia el interior de las neuronas colinérgicas. El acetato se activa por la combinación de grupos acetato con coenzima A (acetil CoA) y la colina es catalizada por una enzima, la acetiltransferasa de colina. Esta enzima se encuentra en altas concentraciones en el citoplasma de las terminaciones nerviosas colinérgicas.

1.8.3 Degradación y catabolismo de adrenalina y noradrenalina

La noradrenalina, como otros transmisores de tipo aminas o aminoácidos, se retira de la hendidura sináptica uniéndose tanto a los receptores postsinápticos, como a los presinápticos, por recaptación hacia el interior de las neuronas presinápticas o por catabolismo. La recaptación es un mecanismo de gran importancia en el caso de la noradrenalina.

La adrenalina y noradrenalina se metabolizan por oxidación y metilación hasta productos inactivos en lo biológico. La primera reacción se cataliza por la monoamino oxidasa (MAO) y la última por la catecol O-metiltransferasa (COMT). La MAO se localiza en la superficie externa de las mitocondrias. Está ampliamente distribuida y es particularmente abundante en las terminaciones nerviosas en las cuales se segregan catecolaminas. La COMT también tiene una amplia distribución, en particular en el hígado, riñones y músculo liso, pero no se le encuentra en las terminaciones nerviosas. En consecuencia, hay dos patrones diferentes de metabolismo para las catecolaminas.

La adrenalina y noradrenalina circulantes en su mayor parte son O-metiladas, y la medida de las concentraciones de los derivados con esta transformación, normetanefrina y metanefrina en la orina, es un buen índice de la tasa de secreción de noradrenalina y adrenalina.

En las terminaciones nerviosas noradrenérgicas, por otro lado, parte de la noradrenalina se convierte de manera constante por la acción de la MAO en los derivados desaminados fisiológicamente inactivos, ácido 3,4-dihidroxi mandélico (DOMA) y su glicol correspondiente (DHPG), que subsecuentemente se convertirán en sus correspondientes derivados O-metilados, VMA y MHPG.

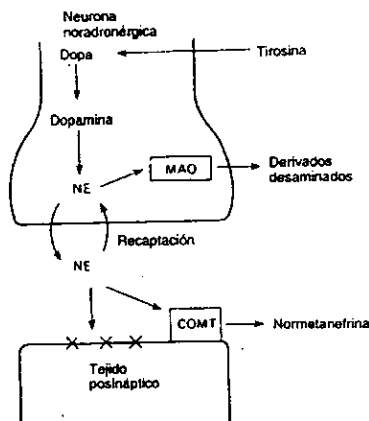


Figura: 1.3. Fenómenos bioquímicos en las terminaciones noradrenérgicas NE noradrenalina, COMT. Catecol-O-metiltransferasa, MAO Monoamino oxidasa, X receptor. La acción de la MAO es desaminar constantemente a la NE en las terminaciones noradrenérgicas. La COMT actúa sobre la NE secretada en la circulación

1.8.4 Degradación y catabolismo de la acetilcolina. Colinesterasas

La acetilcolina debe removerse con rapidez de la sinapsis para que se produzca la repolarización. Esa extracción se debe a la hidrólisis de la acetilcolina hasta colina y acetato, reacción catalizada por la enzima acetilcolinesterasa. A esta enzima se le llama también colinesterasa verdadera o específica. Su mayor afinidad es con la acetilcolina, pero también hidroliza otros ésteres de la colina. Hay diversas esterases en el organismo. Una que se encuentra en el plasma es capaz de hidrolizar la acetilcolina, pero tiene propiedades diferentes a las de la acetilcolinesterasa. Por esa razón se le llama pseudocolinesterasa o colinesterasa inespecífica. La hidrólisis de la acetilcolina por la acción de esta enzima es lo suficientemente rápida como para explicar los cambios observados en la conductancia para el Sodio y en la actividad eléctrica durante la transmisión química.

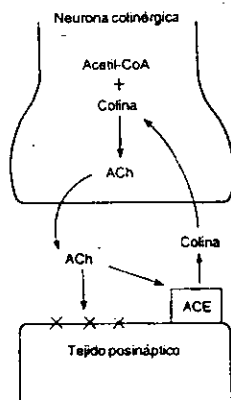


Figura 1.4. Fenómenos bioquímicos en las terminaciones colinérgicas ACh acetilcolina. ACE acetilcolinesterasa. X receptor

1.8.5 Serotonina

La serotonina (5-hidroxitriptamina, 5-HT) alcanza sus mayores concentraciones en las plaquetas de la sangre y en el tubo digestivo, en el que se la encuentra en las células enterocromafines y en el plexo mientérico. Cantidades menores aparecen en el encéfalo y en la retina.

La serotonina se forma en el organismo por la hidroxilación y descarboxilación del aminoácido esencial triptófano. En condiciones normales, la hidroxilasa no está saturada; en consecuencia, el aumento en la ingestión de triptófano puede aumentar el contenido de serotonina encefálica. Después de su liberación desde las neuronas serotoninérgicas, buena parte de la serotonina liberada vuelve a ser capturada por un mecanismo activo de recaptación e inactivado por la MAO para formar ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA). Esta sustancia es el principal metabolito urinario de la serotonina. En la glándula pineal, la serotonina se convierte en melatonina.

Se han descrito siete tipos de receptores de serotonina en la actualidad:

5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{1C} y 5-HT_{1D}, algunos de los cuales son presinápticos; 5-HT₂, los cuales son mediadores de la agregación plaquetaria, de la contracción del músculo liso y de diversos efectos en el encéfalo; 5-HT₃, que están presentes también en los tejidos periféricos y en el encéfalo y es probable que actúen como mediadores de otras funciones encefálicas; y 5-HT₄, a los cuales todavía no se les ha asignado un papel fisiológico detallado.

Hay muchos receptores 5-HT_{1C} en los plexos coroideos. Los receptores 5-HT₁, 5-HT₂ y 5-HT₄ presentan forma de serpentina y actúan a través de proteínas G, para afectar a la adenilato ciclasa o a la fosfolipasa C.

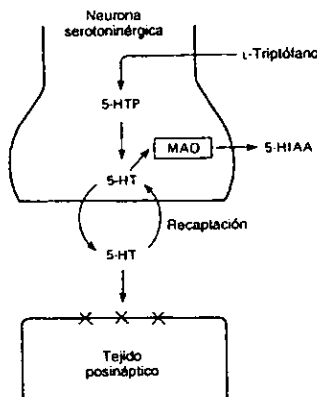


Figura 1.5. Fenómeno bioquímico en las sinapsis serotonérgicas. 5HT Serotonina. 5HIAA ácido 5 hidroxiindalacético X receptor de serotonina

1.8.6 Dopamina

En las células pequeñas e intensamente fluorescentes (CPIF) en los ganglios autónomos y en ciertas partes del encéfalo, la síntesis de catecolaminas se detiene a nivel de la dopamina y es ésta catecolamina la que se segrega como transmisor sináptico. Hay una activa recaptación de dopamina a través de un transportador que depende de Na⁺ y de Cl⁻. La dopamina se metaboliza a compuestos inactivos por acción de la MAO y la COMT de una manera análoga a la que se utiliza para la inactivación de la noradrenalina.

1.9 Efecto de los neurotransmisores sobre Sistema Nervioso Central y Periférico

1.9.1 Catecolaminas (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.

Presión arterial: La adrenálina es uno de los fármacos 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 hasta un máximo que es proporcional a la dosis. El mecanismo de incremento de la presión arterial causado por la adrenalina es triple:

- 1) Estimulación miocárdica directa, que incrementa la fuerza de contracción ventricular (acción inotrópica positiva).
- 2) Aumento de la frecuencia cardíaca (acción cronotrópica positiva).

- 3) Vasoconstricción de muchos lechos vasculares, sobre todo de los vasos capilares de resistencia de piel, mucosas y riñón, junto con constricción notable de las venas.

La frecuencia del pulso, al principio aumentada, puede disminuir en grado notable a nivel del incremento de la presión arterial mediante descarga vagal compensatoria. Dosis pequeñas de adrenalina (0.1 microgramos/kg) pueden hacer que disminuya la presión arterial. El efecto depresor de las dosis pequeñas y la reacción bifásica con dosis mayores se deben a mayor sensibilidad de los receptores B_2 vasodilatadores a la adrenalina, que de los receptores Alfa constrictores.

Efectos cardiacos: La adrenalina es un estimulante cardiaco poderoso. Tiene acción directa en los receptores B_1 predominantes del miocardio y de las células del marcapaso y los tejidos de conducción. Las reacciones directas a la adrenalina incluyen incrementos de la fuerza contráctil, aumento más rápido de la tensión isométrica, mayor rapidez de relajación, menor tiempo para alcanzar la tensión máxima, mayor excitabilidad, frecuencia más alta en latido espontáneo e inducción del automatismo en las regiones especializadas del corazón.

Sistema Nervioso Central: Dada la incapacidad de este compuesto bastante polar para entrar al SNC, a dosis terapéuticas adrenalina no es un estimulante poderoso del mismo. Aunque puede producir inquietud, aprensión, cefalalgia y temblor en muchas personas, estos efectos podrían ser, en parte, secundarios a los efectos que tiene en el aparato cardiovascular, los músculos estriados y el metabolismo intermediario; esto es, estos fenómenos pueden resultar de manifestaciones somáticas de ansiedad.

1.9.2 Noradrenalina (levarterenol)

Es el mediador químico liberado por los nervios adrenérgicos posganglionares de los mamíferos. Difiere de la adrenalina sólo en que carece del sustitutivo metilo en el grupo amino. La noradrenalina constituye 10 a 20% del contenido de catecolaminas de la médula suprarrenal humana, y hasta 97% en algunos feocromocitomas.

Se ha comprobado con amplitud in vivo e in vitro las acciones farmacológicas de noradrenalina, la noradrenalina es una agonista potente a nivel de los receptores alfa, y tiene relativamente poca acción en los receptores B_2 ; sin embargo, es un tanto menos potente que la adrenalina en los receptores alfa de casi todos los órganos. En el ser humano incrementa las presiones sistólica y diastólica y por lo general la presión diferencial. El gasto cardiaco persiste sin cambios o está disminuido, y se eleva la resistencia periférica total.

1.9.3 Serotonina:

La 5HT influye en una gran variedad de funciones cerebrales, entre ellas sueño, función cognositiva, percepción sensorial, actividad motora, regulación de la temperatura, nocicepción, apetito, conducta sexual y secreción de hormonas. Los principales cuerpos de las neuronas de la 5TH se localizan en los núcleos del rafe del tallo encefálico y se proyectan por todo el cerebro y la médula espinal. Además de descargarse a nivel de sinapsis definidas, las pruebas con que se cuenta sugieren que se produce también liberación de serotonina en los sitios de tumefacción axoniana, denominados varicosidades, que no forman contactos sinápticos definidos. La 5 TH descargada en las varicosidades no sinápticas parece difundirse hacia blancos exteriores, más que actuar en objetivos sinápticos

definidos; esta liberación no sináptica con influencia generalizada subsecuente de la 5HT es compatible con la hipótesis sostenida desde hace tiempo de que la 5HT actúa como neuromodulador lo mismo que como neurotransmisor.

1.9.4 Dopamina

La dopamina (3,4-dihidroxifeniletamina) es el precursor metabólico inmediato de la noradrenalina y adrenalina; es un neurotransmisor central de importancia particular en la regulación del movimiento y posee propiedades farmacológicas intrínsecas importantes. La dopamina es un sustrato tanto de MAO como de COMT y, por tanto carece de eficacia cuando se administra por vía oral. Efectos cardiovasculares: Entre los receptores que difieren en su afinidad por la dopamina hay varios que median los efectos cardiovasculares de ésta. En concentraciones bajas, la interacción primaria de la dopamina ocurre con los receptores dopaminérgicos D1, en especial en los lechos renal, mesentérico y coronario. Al activar al adenilatociclasa y elevar las concentraciones intracelulares de AMPc, la estimulación del receptor D1 produce vasodilatación.

A concentraciones un tanto más altas la dopamina ejerce un efecto inotrópico positivo en el miocardio, ya que actúa en los receptores β_1 , adrenérgicos. La dopamina genera también liberación de noradrenalina de las terminaciones nerviosas, lo que contribuye a sus efectos en el corazón. La dopamina suele incrementar la presión arterial sistólica y la presión diferencial y carece de efecto en la presión diastólica. A concentraciones altas, la dopamina activa los receptores α_1 , adrenérgicos vasculares, lo cual da lugar a vasoconstricción.

2. Trastornos del estado de ánimo

Los trastornos del estado de ánimo se caracterizan por la exageración omnipresente, prolongada e incapacitante del estado de ánimo y del afecto, se asocia con disfunción conductual, fisiológica, cognitiva, neuroquímica y psicomotriz. Los principales síndromes del estado de ánimo son el trastorno depresivo mayor (también llamado unipolar), el trastorno bipolar (también llamado enfermedad maniaco-depresiva o depresión bipolar) y el trastorno distímico. La clasificación de los trastornos del estado de ánimo en categorías unipolar y bipolar es clínicamente útil porque estas entidades, aunque están íntimamente relacionadas, son diferentes desde el punto de vista psicobiológico, con algunas diferencias en sus manifestaciones clínicas, patrones de enfermedad y tratamiento.

2.1. Clasificación

Los trastornos de estado de ánimo son generalmente crónicos por naturaleza, con una marcada tendencia a las remisiones y exacerbaciones a lo largo de la vida del paciente. Las remisiones pueden durar semanas, meses o años (eutimie).

Se pueden producir dos tipos generales de episodios depresivos: episodio depresivo mayor (mantenido al menos dos semanas) y episodio maniaco (mantenido al menos 1 semana).

Un trastorno depresivo mayor, puede ocurrir en raras ocasiones como episodio único, pero en general es un trastorno recurrente (depresión unipolar recurrente). Los pacientes con trastornos manifiestan sólo el extremo depresivo del estado de ánimo patológico. En el trastorno bipolar se produce tanto episodios depresivos como maniacos. Los pacientes bipolares que en una misma

fase tienen síntomas maníacos y depresivos simultáneamente se clasifican como trastorno bipolar mixto.

El trastorno distímico (distimia) es una forma crónica y más leve de depresión, en la que los síntomas depresivos persisten durante al menos dos años. Este trastorno en un 25% de los casos puede encontrarse combinado con un trastorno depresivo mayor y es conocido como "depresión doble", la cual tiene un pronóstico más grave, con un riesgo más alto de recurrencia y resistencia al tratamiento.

Los signos y síntomas de la depresión atípica se ajustan a los de un trastorno depresivo mayor, pero se diferencian de éste último por los siguientes síntomas: síntomas vegetativos inversos, sensibilidad al rechazo social, sensación de "parálisis plúmbea", presencia de un grado significativo de ansiedad patológica y, una respuesta inconstante a los cambios ambientales, o una combinación de lo anterior.

Se han identificado otros subgrupos de trastornos del estado de ánimo, que son menos frecuentes. Se incluyen los siguientes; depresión mayor con síntomas psicóticos, depresión mayor con melancolía, depresión mayor con un patrón estacional, depresión postparto, depresión breve recurrente, trastorno distrófico de la fase final luteínica y trastorno ciclotímico.

2.2 Evolución de la enfermedad

2.2.1 Trastorno depresivo mayor

Aunque este tipo de episodios puede producirse a cualquier edad, la edad más frecuente de comienzo del primer episodio es a los 25 años. El trastorno depresivo mayor es dos veces más frecuente en la mujer que en el varón. Los síntomas se pueden desarrollar en días, semanas u ocasionalmente en meses,

siendo la duración media de un episodio no tratado de 10 a 12 mese (intervalo de 6 a 24 meses). El trastorno depresivo mayor es una enfermedad crónica con marcada tendencia a la recaída, y el 80 % de los pacientes presentan más de un episodio. Entre un 20 y un 35% de los pacientes siguen un curso crónico, con importante sintomatología e incapacidad entre los episodios. Dos tercios de los casos remiten completamente entre los episodios y recuperan su funcionamiento premórbido.

2.2.2 Trastorno bipolar

La edad de riesgo para el trastorno bipolar es amplia, desde los 6 ó 7 años hasta los 65; la edad más frecuente de comienzo son los 19 años. Los trastornos bipolares son ligeramente más frecuentes en la mujer que en el hombre. Los hombre tienen más episodios maníacos; las mujeres tienen más episodios depresivos. El comienzo de los síntomas puede ser en horas, aunque lo más común es que sea en semanas. Aproximadamente la mitad de los primeros episodios son maníacos y aproximadamente el 60% de estos pacientes van a tener un curso predominantemente maníaco, mientras que el tercio restante manifiesta principalmente episodios depresivos. Los estudios clínicos de pacientes con trastornos bipolar no tratado muestran en una media de nueve episodios maníacos o depresivos diagnosticables a lo largo de su vida (desde 2 a más de 20). El patrón típico es que la longitud del ciclo, que se mide desde el comienzo de un episodio hasta el comienzo del episodio siguiente, disminuya el número de episodios aumente con el tiempo.

Un pequeño subgrupo de pacientes bipolares manifiestan, un patrón de ciclo muy rápido, desde cuatro episodios al año hasta uno cada 24 horas. El 80% de los cicladores rápidos son mujeres y se ha sugerido la relación con una función

tiroidea alterada. Aunque aún está sujeto a controversias, hay indicios de que en algunos pacientes los cambios rápidos de ciclo pueden estar relacionados con tratamientos previos con antidepresivos tricíclicos y que el trastorno sólo se puede controlar de manera eficaz cuando se suspenden los tricíclicos y se inicia tratamiento con suplementos tiroideos y litio.

La intensidad de la enfermedad a lo largo de la vida de los trastornos bipolares es mayor que la del trastorno depresivo mayor. Los pacientes bipolares tienen más episodios de enfermedad, requieren más hospitalizaciones, consumen más tiempo en el hospital a lo largo de su vida, es más probable que se divorcien, que pierdan su empleo y, si se les deja sin tratar, tienen un riesgo significativamente mayor al suicidio.

2.2.3 Trastorno distímico

Este trastorno se caracteriza por la presentación a lo largo de muchos años de síntomas depresivos leves. Un número significativo de trastornos distímicos progresan a episodios depresivos mayores en el plazo de un año. Un 20% o más presentan una depresión doble, que es una forma mucho más maligna de trastorno depresivo.

2.3 Etiología y fisiopatología de los trastornos del estado de ánimo

2.3.1 Factores genéticos

Los trastornos de ánimo, resultan de la interacción compleja entre la carga genética del paciente y el medio. Los factores genéticos son particularmente significativos en el trastorno bipolar, aunque el componente genético asilado es

probablemente insuficiente para causar la enfermedad en ausencia de algún desencadenante ambiental. La causa de un episodio depresivo mayor puede concebirse como la intersección de dos espectros continuos de factores de intensidad progresiva. Uno se refiere a la vulnerabilidad constitucional heredada del paciente a presentar un trastorno del estado de ánimo, interacciona con el segundo espectro continuo referido al estrés ambiental y acontecimientos vitales a los que está sometido el paciente.

Los datos de numerosos estudios genéticos en seres humanos indican influencias genéticas significativas en los trastornos del estado de ánimo, pero hasta el momento no se ha establecido el modo de transmisión genética.

Hay grandes estudios en marcha que combinan un diagnóstico cuidadoso y estudios genealógicos con la genética molecular, en un intento de identificar el nexo de unión entre un gen o sondas de ADN específicos y los trastornos del estado de ánimo.

2.3.2 Trastornos de la regulación de neurotransmisores

La hipótesis noradrenérgica de la depresión, según la cual los trastornos afectivos depresivos serían el resultado de un déficit central de noradrenalina (NA), es una de las más admitidas. Existe la evidencia de que la acción antidepresiva-estimulante que puede conseguirse por diversas vías (antidepresivos, terapéutica electroconvulsiva, DOPA, anfetaminas, salbutamol) incrementa el nivel de NA, mientras que la depresión-sedación está relacionada con sustancias (reserpina, alfa-metildopa, propranolol, alfametilparatirosina), que producen disminución o bloqueo de la NA central.

En la línea de la hipótesis noradrenérgica de la depresión, se han interpretado ciertos datos frecuentes en la depresión (hipersecreción de cortisol, descenso de

la respuesta de la hormona del crecimiento a la hipoglucemia insulínica o a la clonidina, descenso del nivel LH en mujeres depresivas menopáusicas, disminución de la respuesta TSH a la estimulación TRH) como prueba de un déficit en la actividad de los sistemas centrales noradrenérgicos, producido por una disregulación hipotalámica.

Una de las primeras hipótesis en cuanto a los mecanismos etiológicos en los trastornos de ánimo se relacionaban con los estudios de diversos sistemas de neurotransmisores en el SNC. La hipótesis de las aminas biógenas, que se centraba en los neurotransmisores noradrenalina, serotonina y dopamina, atribuía la depresión y la manía, respectivamente, a un déficit o a un exceso de estos neurotransmisores en localizaciones sinápticas fundamentales en el cerebro.

2.3.3 Factores ambientales

Existen datos sobre el tipo de estrés que es más significativo en la etiología de los episodios depresivos mayores. Hay datos que relacionan las pérdidas en la infancia temprana y la separación de los padres como factores predisponentes para el desarrollo de un trastorno de ánimo.

Se encuentra una relación temporal general entre acontecimientos vitales estresantes negativos y el desarrollo subsiguiente de episodios depresivos. Siendo el entorno el factor desencadenante más frecuente.

2.3.4 Ritmos biológicos

Los trastornos mayores del estado de ánimo presentan una marcada tendencia a reaparecer periódicamente, así como a la variedad estacional. Esto ha

estimulada hipótesis encaminadas a explorar la disregulación de los ritmos biológicos como mecanismos implicados en algunos trastornos del estado de ánimo.

2.4 Signos y síntomas

2.4.1 Trastorno bipolar

Un criterio esencial para el diagnóstico es el antecedente o la ocurrencia actual de crisis maniaca. Se caracterizan por un estado de ánimo predominantemente elevado, expansivo o irritable que se manifiesta como una parte notable o persistente de la enfermedad. Los pacientes maniacos tienen de manera clásica recursos abundantes de energía y se enfrascan en actividades y aventuras múltiples. A nivel basal entre las crisis, el paciente maniaco bipolar puede funcionar en realidad en un rango elevado de productividad. Durante las etapas iniciales de una crisis, y a veces durante las crisis atenuadas, las aventuras pueden parecer genuinamente creativas y quizá solo un poco excéntricas. Con el paso del tiempo, sin embargo conforme la duración y los recursos dedicados a estas actividades se vuelven excesivos, el individuo pierde la capacidad para comportarse con precaución y juicio razonables y conforme las normas y expectativas sociales. Cuando la elevación del estado del ánimo es de naturaleza ligera, ya sea en la gravedad o en la duración, y no está asociada con una alteración marcada en el funcionamiento, se hace una valoración de hipomanía en lugar de manía. En muchas crisis maniacas, y sobre todo durante las etapas iniciales, el estado predominante es la euforia. Esta se acompaña a menudo de una sensación de convicción o certidumbre absolutas, que por lo general abarcan un talento o una percepción en opinión del propio sujeto, pero que en ocasiones

se centran en aspectos más metafísicos o cósmicos. Un aspecto común es el interés recién descubierto, se ha incrementado de manera impresionante por las experiencias religiosas o sexuales.

Uno de los principales síntomas iniciales de las crisis maníacas es la disminución de las necesidades de dormir. Aumenta su "hambre" por el intercambio social. Se observa con frecuencia hipergrafía y fascinación por la música o por tocar un instrumento. Pueden manifestar una actitud de descuido sobre las ropas o su arreglo personal,; también es común que se desvestan en público.

El lenguaje maniaco es rápido y divagante de manera clásica. Muchos pacientes se distraen con facilidad y reaccionan a los estímulos internos y externos de manera autorreflexiva. Cuando las crisis se agravan puede reconocerse paranoia e irritabilidad, más que euforia y grandiosidad. Es rara la agresión social importante. En algunos casos hay depresión grave de manera concomitante con el estado maniaco o de manera alternativa súbita con el mismo. Puede haber delirios y alucinaciones auditivas verdaderas.

En los casos graves la manía se manifiesta como catatonia. Son comunes la denudación de la piel e incontinencia urinaria y fecal. Los estados menos graves se caracterizan por delirios primitivos, suciedad personal, miedo y labilidad emocional extremos.

2.4.2 Depresión mayor

Los pacientes tienen un retraso psicomotor prominente y anhedonia, los hay con pruebas de activación psicomotora, remordimiento, ansiedad y en ocasiones,

pensamiento delirante. La cantidad y gravedad de los síntomas somáticos se incrementan con la gravedad de la depresión.

El carácter de los síntomas depresivos depende en gran medida de la gravedad del trastorno. En los más graves los pacientes pueden manifestar un sistema delirante paranoide extenso o nihilista y experiencia de alucinaciones, por lo general de contenido autodepreciativo y consonantes con el estado subyacente del ánimo.

La depresión puede manifestarse con síntomas primarios que no abarcan cambios manifiestos del estado de ánimo. Puede ser difícil diagnosticar la depresión en niños debido a que los cambios del desarrollo cognocitivo y lingüístico que ocurren en la infancia, así como, los estados emocionales se manifiestan y proyectan de manera diferente. En las personas mayores el síntoma más importante puede ser un cambio de la función cognositiva y disfunción con el medio ambiente.

2.4.3 Trastorno distímico

El término de trastorno distímico se acuñó para indicar de manera operacional específica a un grupo de pacientes que se describían antes como casos de depresiones "neuróticas" o caracterológicas. Desde hace mucho tiempo los clínicos observaron que estos sujetos experimentan sentimientos crónicos de insuficiencia, autodenigración y baja autoestima. Estos pacientes describen su pérdida de interés o el placer en la mayor parte de las actividades de la vida diaria, pero no tienen síntomas de gravedad suficiente para satisfacer los criterios de crisis depresiva mayor. El estado de ánimo deprimido puede ser no remitente o alternarse con periodos breves de estado de ánimo normal que no dura más de

unas cuantas semanas. Los pacientes tienden a reaccionar en exceso a las tensiones normales de la vida con estado de ánimo depresivo. Tienen además poca confianza en sí mismos, pero pueden ser muy exigentes y quejumbrosos y culparán a los demás de sus fracasos al mismo grado en que se culpan a sí mismos. Son comunes en ellos los rasgos obsesivos. Como resultado de estas actitudes, los pacientes tienden a llevar una vida social limitada y tienen relaciones inestables con otras personas. Es común en este grupo el abuso de alcohol y otras sustancias.

3. Antidepresivos tricíclicos

3.1. Historia

Hafliger y Schindler sintetizaron, a finales del decenio de 1940, una serie de más de cuarenta derivados iminodibenzílicos, para su posible aplicación como antihistamínicos, sedantes, analgésicos y antiparkinsonianos. Uno de ellos fue la imipramina, compuesto de la dibenzazepina, que difiere de las fenotiazinas sólo por la sustitución del azufre por un puente etileno para producir un anillo central de siete miembros, análogo al de los fármacos antipsicóticos del grupo de la benzazepina. Después de la investigación en animales, se seleccionaron unos cuantos compuestos para las pruebas terapéuticas, entre ellos la imipramina, con base en sus propiedades sedantes o hipnóticas. Durante la investigación clínica de estos análogos de la fenotiazina, Kuhn (1958) encontró de manera fortuita que, a diferencia de las fenotiazinas, la imipramina era relativamente ineficaz para tranquilizar a los pacientes psicóticos agitados, pero que tenía un efecto notable en algunos sujetos deprimidos; se han acumulado pruebas indiscutibles de su eficacia en estos pacientes.

3.2 Mecanismo de acción

Son incompletos los conocimientos acerca de las propiedades farmacológicas de los fármacos antidepresivos. Como es el más antiguo y el mejor estudiado, la imipramina se puede considerar el prototipo con el que se comparan los otros compuestos.

Sistema nervioso central: Cabe mencionar que un fármaco antidepresor eficaz tenga un efecto estimulante o elevador del ánimo cuando se administra a un sujeto normal. Aunque esto puede suceder con los inhibidores de la monoamino

oxidasa (MAO) y algunos antidepresores atípicos de tipo estimulante, como el bupropión, no sucede así con los antidepresores tricíclicos.

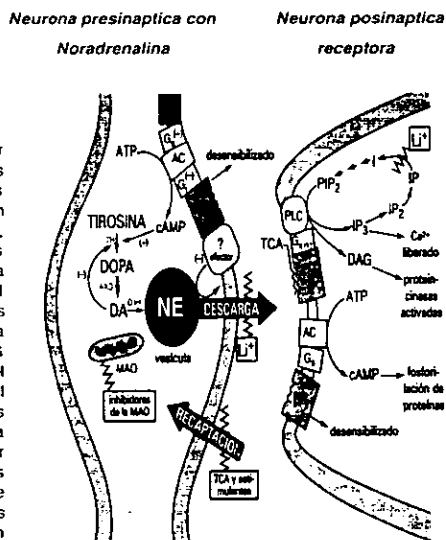
La administración de dosis terapéutica de la imipramina a sujetos normales produce somnolencia, aturdimiento, disminución leve de la presión arterial y algunos efectos anticolinérgicos (p. ej. boca seca, visión borrosa). Los sujetos se sienten cansados y tienen dificultades para concentrarse y pensar; estos efectos resultan desagradables y producen disforia.

Acción sobre aminas cerebrales: Los antidepresores tricíclicos potencian las acciones de las aminas biógenas al bloquear sus medios principales de inactivación fisiológica, que abarcan transporte o recaptación en las terminaciones nerviosas. La imipramina bloquea la recaptación de noradrenalina. La imipramina y sus congéneres con cadena lateral de amina terciaria tienen también un efecto en la recaptación de serotonina, aunque lo ejercen en grado pequeño en la recaptación de dopamina. La clomipramina, ejerce efectos notables en la captación de serotonina. La trimipramina es atípica porque genera solo efectos débiles en el transporte de aminoaminas. Los congéneres de aminas secundarias de la imipramina (o sus metabolitos N-desmetilados), como desipramina y nortriptilina, son inhibidores potentes y muy selectivos de la recaptación de noradrenalina; difieren de los compuestos de aminas terciarias en que tiene efectos adversos anticolinérgicos y autonómicos de otros tipos, más limitados. Otros antidepresores originan también interacciones importantes con los procesos de captación de monoaminas. Fluoxetina y otros inhibidores del transporte de serotonina tienen efectos relativamente selectivos en la recaptación de la indolamina serotonina, con acción directa más o menos limitada en otros sitios, entre ellos los receptores colinérgicos y de otros transmisores. La venlafaxina influye en el transporte tanto de serotonina como de noradrenalina,

con una selectividad a cinco veces por la serotonina, en tanto que la paroxetina tiene una selectividad casi 10 veces mayor por el transporte de la serotonina

Figura 3.1. Sitios de acción de los antidepresores

La inactivación se produce, principalmente por transporte activo (recaptación) hacia terminaciones presinápticas (inhibidas por la mayor parte de los antidepresivos tricíclicos (TCA) y los estimulantes), con desaminación secundaria (por la MAO mitocondrial, bloqueada por los inhibidores de la MAO). Los receptores Beta adrenérgicos activan a la adenilil ciclasa (AC) por medio de proteínas G para convertir al adenosintrifosfato (ATP) en AMP cíclico (AMPC). Los receptores Alfa-adrenérgicos (y otros) activan a la fosfolipasa C (PLC) por medio de proteínas G adicionales para convertir al bifosfato de fosfatidilinositol (PIP_2) en trifosfato de inositol (IP_3) y diacilglicerol (DAG), con modulación secundaria del Ca^{2+} , y las proteinquinas; los autoreceptores Alfa 2 modulan la síntesis y la descarga de Noradrenalina, por mecanismos efectores aún no bien definidos. Los inhibidores de la recaptación de serotonina (SRI) tiene acciones análogas a los de los Antidepresivos tricíclicos (TCA) a nivel de las neuronas que contienen serotonina, y los TCA pueden interactuar con las neuronas y los receptores de 5HT



3.3. Clasificación.

Actualmente se dispone de una amplia gama 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 monoamino oxidasa (IMAO). La principal ventaja de los nuevos antidepresivos de segunda generación, es que han otorgado a los médicos una amplia gama de opciones farmacológicas para el tratamiento de aquellos

pacientes que no pueden tolerar o no responden al tratamiento con los medicamentos más antiguos.

Cuadro 3.1: Antidepresivos de la primera generación de utilización más frecuente

Antidepresivo	Intervalo de dosis terapéutica	Bloqueo de la recaptación	
	Oral diaria (mg)		
Derivados tricíclicos		Norepinefrina	Serotonina
Amitriptilina (Elavil)	150-300	++	+++
Nortriptilina (Pamelor)	50-150	++	+++
Imipramina (Tofranil)	150-300	++	+++
Desipramina (Norpramin, Petrofrane)	150-250	+++	++
Doxepina (Sinequan)	150-300	+	++
Trimipramina (Surmontil)	100-250	+	+
Inhibidores de la Monoamino oxidasa			
Fenelcina	15-60		
Tranilcipromina	20-30		
Isocarboxácida	10-30		

+ leve. ++ moderado. +++ alto. ++++ muy alto.

Cuadro 3.2: Algunos antidepresivos de segunda generación

Antidepresivo	Intervalo de dosis terapéutica Oral diaria (mg)
Fluoxetina	10-40
Bupropión	200-300
Paroxetina	20-40
Sertralina	50-200
Clomipramina	150-300
Amoxapina	150-300
Trazodona	100-600
Maprotilina	100-225

Estos agentes, particularmente la fluoxetina, el bupropion, la sertralina y la paroxetina ofrecen ventajas significativas: no tienen efectos anticolinérgicos, no producen aumento de peso y no tienen efectos sobre la conducción cardíaca.

Cuadro 3.3: Efectos colaterales comunes de los antidepresivos

Respuestas anticolinérgicas (análogas a las de la atropina)
Sequedad de boca
Náuseas y vómitos
Estreñimiento
Retención urinaria
Visión borrosa
Efectos cardiovasculares
Hipotensión postural
Taquicardia
Trastornos de la conducción cardíaca
Ictericia obstructiva
Modorra y somnolencia
Temblores finos rápidos
Efectos hematológicos
Leucopenia
Efectos endocrinos
Síndrome de secreción inadecuada de ADH.

En el cuadro 3.3, se recogen algunos efectos colaterales más frecuentes de los antidepresivos tricíclicos, entre ellos se incluyen sequedad de boca, sedación, temblor fino de manos, y estreñimiento leve. Más graves son los efectos sobre el sistema cardiovascular. Los ATC, especialmente la imipramina, tienen una acción semejante a la quinidina, pueden inducir arritmias y se han asociado con la aparición de muerte súbita en algunos pacientes

3.4 Farmacocinética:

Los antidepresivos tricíclicos se absorben bastante bien después de su administración oral. Aunque suelen emplearse al principio repartidos en varias dosis al día, sus vidas medias son relativamente largas y sus límites bastante amplios de concentraciones toleradas permiten una transición gradual hacia la dosis diaria única administrada a la hora de dormir. Esto se logra con dosis hasta de un equivalente de 150mg de imipramina. Las dosis altas de estos compuestos fuertemente anticolinérgicos pueden disminuir la actividad gastrointestinal y el tiempo de vaciamiento gástrico, lo cual da por resultado absorción más lenta o

errática de éstos y otros fármacos tomados de manera concomitante, lo cual puede complicar el tratamiento de las sobredosificaciones agudas. Las concentraciones plasmáticas alcanzan su máximo de manera característica en plazo de dos a ocho horas. Una vez absorbidos, estos fármacos lipófilos se distribuyen con amplitud. Las concentraciones plasmáticas de estos fármacos que se ha sugerido se correlacionan mejor con las reacciones antidepresivas satisfactorias varían entre 100 y 250 ng/ml.

Los antidepresivos tricíclicos se oxidan por acción de las enzimas microsómicas hepáticas, a lo que sigue conjugación con ácido glucurónico. La vía principal del metabolismo de la imipramina llega hasta el producto activo desipramina; la biotransformación de cualquiera de los compuestos se produce principalmente por oxidación hasta metabolitos 2-hidroxi, que retienen cierta capacidad para bloquear la captación de aminas y pueden tener importantes acciones depresoras cardíacas.

La inactivación y eliminación de la mayor parte de los antidepresores se produce durante un periodo de varios días, pero hay algunas excepciones notables. En general, los antidepresores tricíclicos se eliminan casi por completo en plazo de 7 a 10 días.

Un antidepresor tricíclico de acción excepcionalmente prolongada es la protriptilina (vida media de casi 80 horas). También los inhibidores de la MAO disponibles se fijan con bastante avidez o con carácter irreversible al complejo de la enzima MAO, y la recuperación de sus efectos requiere la síntesis de nueva enzima durante un periodo de una a dos semanas. Los inhibidores de la MAO se absorben con facilidad cuando se administran por vía oral. Estos fármacos producen inhibición máxima de la MAO en plazo de 5 a 10 días. Se tiene poca información acerca de su farmacocinética. Aunque su actividad biológica es prolongada. Se inactiva primordialmente por acetilación.

3.5 Aplicaciones terapéuticas

Entre las aplicaciones actuales se encuentra la supresión rápida, pero temporal de la enuresis en niños y en pacientes geriátricos, por mecanismos inciertos; se ha observado que son seguras y eficaces, dosis de apenas 25 mg de imipramina antes de acostarse. Se reconocen con mayor frecuencia en niños los trastornos afectivos mayores, y se están utilizando antidepresores de manera creciente en este grupo de edad. En el síndrome de depresión mayor o maníaco depresiva. Otro trastorno en el cual los antidepresores muestran una utilidad creciente es la hiperactividad con déficit de atención, presente en niños y adultos. Los antidepresivos tienen también una función establecida en el tratamiento de los trastornos graves de ansiedad, incluso en el síndrome de pánico y la agorafobia, así como la enfermedad obsesiva-compulsiva. En el trastorno de pánico, los antidepresores tricíclicos y los inhibidores de la MAO han resultado muy eficaces para bloquear la expresión autonómica del propio pánico. También son utilizados en el tratamiento de estrés postraumático, que se caracteriza por ansiedad, sobresalto, recuerdos dolorosos de los sucesos traumáticos y anormalidades del sueño.

Diversos trastornos psicósomáticos pueden reaccionar por lo menos en parte al tratamiento con antidepresores ya sea con los tipo tricíclicos, inhibidor de la MAO o inhibidor de la recaptación de serotonina. Entre estos destacan bulimia nerviosa, enfermedades con dolor crónico, incluso síndromes neuropáticos, diabéticos y periféricos de otros tipos y fibromialgia; úlcera péptica y síndrome de colon irritable y, por último, fatiga crónica, cataplexia, jaqueca o migraña y apnea del sueño. Estos trastornos pueden tener o no alguna relación psicobiológica con los padecimientos emocionales.

4. Ventajas de los vasoconstrictores en anestesia local

La duración de la acción de un anestésico local es proporcional al tiempo durante el cual se encuentra éste en contacto con el nervio. En consecuencia, los procedimientos que conservan al fármaco a nivel del nervio prolongan el periodo de anestesia. En el ejercicio clínico los preparados de anestésicos locales suelen contener un vasoconstrictor, por lo general adrenalina. El vasoconstrictor efectúa una función doble. Al disminuir el ritmo de absorción, no sólo localiza al anestésico a nivel del sitio deseado sino que permite que el ritmo al que se destruye en el cuerpo se conserve paralelo al ritmo al cual se absorbe en la circulación. Esto disminuye su toxicidad general.

4.1 Vasoconstrictores adrenérgicos (simpaticomiméticos) de uso odontológico

La combinación de vasoconstrictores con los anestésicos locales constituyó un verdadero avance. La epinefrina o adrenalina añadida a los anestésicos, disminuye la toxicidad de los mismos, prolonga su acción, produce isquemia del campo operatorio y concentra la acción anestésica en la zona deseada.

La adrenalina es el prototipo de los vasoconstrictores adrenérgicos, actúan por estimulación de dos sistemas de receptores farmacológicos distintos: los receptores alfa y beta. La estimulación de los receptores adrenérgicos alfa produce los efectos vasoconstrictores deseados. La estimulación de los receptores beta es responsable de la acción estimulante cardiaca y broncodilatadora que muestran muchos de estos agentes de este tipo de drogas.

Si se absorben rápidamente en el sistema circulatorio, los agentes adrenérgicos producen varias acciones cardiovasculares importantes. Los efectos de la estimulación beta adrenérgica sobre el corazón son: mayor frecuencia,

El diagrama ilustra la innervación simpática del sistema circulatorio. A la izquierda, se muestra un vaso sanguíneo (arteria o vena) que se ramifica en capilares. Se indica la vasoconstricción simpática en las arterias y la dilatación simpática en las venas. A la derecha, se muestra el sistema nervioso simpático con sus ramos y la innervación de los vasos sanguíneos y el corazón.

The diagram illustrates the female reproductive system. On the left, a frontal cross-section of the vulva shows the labia majora and minora, with labels for the Vagina, Clitoris, and Vaginal opening. On the right, a longitudinal section of the uterus and vagina is shown, with labels for the Cervix, Vagina, and Vaginal opening. The diagram also shows the internal organs, including the Uterus, Ovaries, and Fallopian tubes.

Los efectos sistémicos que ocurren como respuesta a las catecolaminas en la circulación están basados en las concentraciones en el plasma conseguidas y en las acciones de las drogas sobre los receptores alfa y beta adrenérgicos. Con las concentraciones obtenidas por una infusión intravenosa de 0.2 microgramos/kg/minuto o más, la epinefrina tiene un efecto primario en la respuesta del receptor alfa, incrementando la presión sanguínea sistólica y

diastólica, con una bradicardia refleja como respuesta del seno carotídeo, dada por los receptores carotídeos sinusales y otros reflejos, además de la estimulación directa de los receptores cardiacos beta1 por la norepinefrina. Sin embargo, la epinefrina a las mismas concentraciones (o radio de infusión) puede estimular tanto a los receptores vasculares alfa y beta adrenérgicos, siendo la respuesta presora más fuerte del receptor alfa oculta el efecto dilatador de la estimulación de los receptores beta-2, y su resultado concreto es similar al de la norepinefrina. A concentraciones plasmáticas menores, como las obtenidas por una administración intravenosa de 0.1 microgramos/kg/minuto o menos, el efecto de la epinefrina en los receptores alfa adrenérgicos esta reducido o perdido permitiendo una respuesta más sensible al receptor vasodilatador beta-2 para manifestarse. Este efecto no se comparte con la norepinefrina ya que esta no estimula los receptores beta 2.

La dosis de epinefrina debe limitarse a 3 microgramos/kg y no exceder de 0.2 mg para los pacientes con buena salud. La noradrenalina es menos eficaz como vasoconstrictor que la adrenalina, aunque su vasoconstricción es de mayor duración. Actualmente debido a la cantidad de reacciones adversas se está desestimando su uso.

Se han llevado a cabo muchos intentos para descubrir vasoconstrictores más seguros que las aminas simpaticomiméticas adrenalina y noradrenalina. Un punto de estudio ha sido las vasopresinas (hormonas del lóbulo posterior de la hipófisis) entre las que se incluyen: vasopresina, felipresina y ornipresina.

La vasopresina (Pitressin) se ha usado como vasoconstrictor con el anestésico local prilocaína. El efecto colateral más peligroso es que puede disminuir el gasto cardiaco, lo que podría provocar vasoconstricción coronaria, ocasionando ataques de angina e isquemia miocárdica.

La felipresina (Octapresin) tiene un efecto presor y vasoconstrictor menor que el de la adrenalina y su principio de acción es más lento, pero de mayor duración. Es un vasoconstrictor seguro en pacientes tiorotóxicos, hipertensos y en pacientes que reciben IMAO o antidepresivos tricíclicos.

La ornipresina (POR-8) tiene una acción vasoconstrictora comparable a la adrenalina, pero no tiene tantos efectos colaterales desfavorables sobre la presión arterial, frecuencia y ritmo cardiacos como la adrenalina y la noradrenalina: es menos tóxica que la felipresina. Se ha empleado sobre todo con la mepivacaína

Cuadro 4.1 Concentraciones y cantidades de vasoconstrictores adrenérgicos en cartuchos de anestésico local

Vasoconstrictor	Dilución	Cantidad por cartucho dental (microgramos / 1.8ml)
Epinefrina	1:200,000	9
Epinefrina	1:100,000	18
Epinefrina	1:50,000	36
Levonordefrina	1:20,000	90

Cuadro 4.2: Combinación de soluciones anestésicas y vasoconstrictores simpaticomiméticos

Solución anestésica	Vasoconstrictor
Propoxicaína 0.4%, Procaina 2%	Levonordefrina 1:20,000
Lidocaína 2%	Epinefrina 1:100,000
Lidocaína 2%	Epinefrina 1:50,000
Mepivacaína 2%	Levonordefrina 1:20,000
Prilocaína 4%	Epinefrina 1:200,000
Etidocaína 1.5%	Epinefrina 1:200,000
Bupivacaína 0.5%	Epinefrina 1:200,000

Existe evidencia suficiente para considerar el uso de anestésicos locales con norepinefrina, epinefrina o levonordefrina peligroso en pacientes que toman antidepresivos tricíclicos. Por lo tanto el cirujano dentista debe estar familiarizado con las posibles reacciones adversas que puedan presentarse al usar anestésicos locales en combinación con otros fármacos.

No obstante la potencialización del efecto presor de la epinefrina es de 2 a 3 veces menor que el reportado para la norepinefrina o levonordefrina. La posibilidad de reacciones desfavorables debe tomarse en consideración. A ese respecto se recomienda el reducir la dosis de anestésico local con vasoconstrictor. Los antidepresivos tricíclicos (ATC) son drogas muy usadas hoy en día en el tratamiento de la depresión mayor. Su eficacia para aliviar la depresión está bien establecida, pero los antidepresivos tricíclicos son muy efectivos en el tratamiento de ciertos estados de dolor crónico incluyendo los desordenes dolorosos orofaciales. Los antidepresivos tricíclicos actúan en el SNC bloqueando la recaptación y así la inactivación fisiológica de ciertos neurotransmisores en las uniones neuroefectoras.

Sobre las interacciones farmacológicas que incluyen a los ATC, los CD deberían de estar más informados acerca del potencial aumentado de los efectos cardiovasculares asociados con la administración exógena de catecolaminas. Svedmyr observo en sujetos normotensivos pretratados durante cuatro días con protriptilina, 20 mg tres veces al día, un importante aumento en la presión sanguínea sistólica y diastólica después de la infusión intravenosa de pequeñas dosis de norepinefrina (0.022 microgramos/kg/min). Para las infusiones de epinefrina cambios hemodinámicos similares se observaron pero a dosis tres veces mayores (0.067 microgramos/kg/min). Es claro por los resultados de estos estudios que los efectos vasopresores de la norepinefrina, epinefrina y presumiblemente la levonordefrina son seriamente potencializados por los ATC.

Las poderosas interacciones entre las drogas adrenérgicas y las aminas biogénicas acumuladas en las sinapsis neuroefectoras han dado lugar a serias complicaciones médicas.

Los vasoconstrictores deben ser administrados con cuidado en aquellos pacientes que están tomando ATC porque permiten la elevación de la norepinefrina en las áreas sinápticas en el SNC y en la periferia. La literatura confirma que una interacción hipertensiva resulta del uso de epinefrina, norepinefrina o levonordefrina con los ATC.

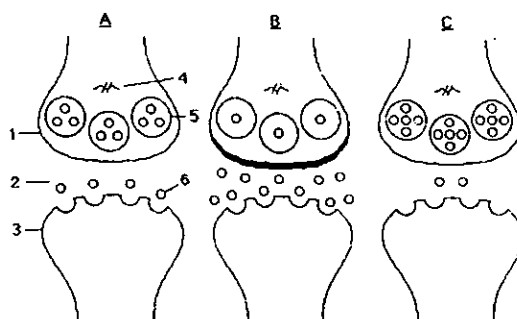


Figura:4 Acción de los ATC e IMAO: 1. neurona presináptica; 2. espacio presináptico; 3. neurona postsináptica; 4. monoamino oxidasa; 5. vesículas terminales y neurotransmisores; 6. neurotransmisores. A... unión sináptica normal; B. unión en paciente que está recibiendo drogas tricíclicas; C. unión en paciente que está recibiendo IMAO.

Los inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAO). Son otro grupo de drogas psicotrópicas primarias, usadas en el tratamiento de depresión mayor, ciertos estados de ansiedad, fobia y desórdenes obsesivos-compulsivos. Estos fármacos pueden potencializar los efectos de las aminas biogénicas en el SNC inhibiendo su caída por la enzima MAO a nivel de la neurona presináptica.

5 Crisis hipertensivas

El tono arterial que mantiene la resistencia periférica es crucial en el control de la presión sanguínea. Un incremento en la resistencia arterial es un hallazgo característico en la hipertensión esencial establecida en los humanos, en donde otros determinantes mayores de la presión sanguínea y ritmo cardíaco permanecen normales generalmente. Debido a que la resistencia periférica puede ser aumentada como resultado de un mejoramiento en la contractibilidad vascular, se pueden dar cambios en el músculo liso arterial y endotelial resultando ser importantes en el establecimiento de las crisis hipertensivas.

La hipertensión esencial es un termino para describir una elevación sostenida de la presión sanguínea, la cual parece no tener causa aparente, representando del 80% al 90 % de todas las clases de hipertensión.

La hipertensión secundaria resulta de un desorden conocido, tal como alteraciones renales, vasculares, enfermedades del parenquima o algún desorden endocrino como el feocromocitoma.

Teniendo como factores predisponentes para una crisis hipertensiva en el consultorio dental están: la hipertensión arterial postoperatoria, estrés, dolor, pacientes consumidores de cocaína, pacientes bajo tratamiento con anticonceptivos, IMAO, ATC, anorexígenos, pacientes hipertensos que no estén bajo tratamiento antihipertensivo o que hayan suspendido el tratamiento antihipertensivo (principalmente clonidina y alfa-metil-dopa), que estén bajo tratamiento con esteroides y mineralocorticoides, pacientes alcohólicos, pacientes que hayan ingerido alimentos con tiramina, pacientes bajo tratamiento con beta bloqueadores y fenotiazinas.

El aumento en la presión sanguínea puede verse potencializado en estos pacientes por la administración de vasoconstrictores simpaticomiméticos, de allí el cuidado y precaución que se deben de tener tanto para el reconocimiento, como

para tomar medidas preventivas en el manejo y utilización de los anestésicos locales.

Estos trastornos se han hecho cada vez menos frecuentes en los últimos años, pero aún requieren diagnóstico rápido y tratamiento agresivo, pero cuidadoso. Hay un espectro de presentaciones adversas y el procedimiento terapéutico apropiado varía de acuerdo a éstas.

Las urgencias hipertensivas son las situaciones en que debe reducirse la presión arterial en unas horas. Ejemplos de esto incluyen la hipertensión grave asintomática (presión sistólica >240mm Hg, presión diastólica >130mmHg) y la hipertensión sintomática moderadamente grave (presión sistólica >200mm Hg, presión diastólica >120mm Hg o valores incluso menores), acompañados de cefalea, insuficiencia cardíaca, angina o que ocurre en el perioperatorio. Las crisis hipertensivas requieren una disminución importante de la presión arterial en el transcurso de una hora para evitar una morbilidad importante o la muerte. Aunque la presión arterial suele estar notablemente aumentada (diastólica >130mm Hg), la correlación entre la presión y el daño del órgano final suele ser pobre; éste último es el que determina la gravedad de la crisis y el método terapéutico. Las situaciones de emergencia incluyen encefalopatía hipertensiva, neuropatía hipertensiva, hemorragia intracraneal, disección aórtica, preclampsia-eclampsia, edema pulmonar, angina inestable, edema agudo de pulmón o infarto de miocardio.

En casi todas las crisis hipertensivas se indica tratamiento parenteral, en especial si hay encefalopatía. El objetivo inicial de la terapéutica debe ser la reducción rápida de las presiones sistólica y diastólica.

5.1 Complicaciones de las crisis hipertensivas

Las complicaciones de la hipertensión arterial pueden dividirse en cuatro grupos de acuerdo al proceso fisiológico que las origina.

El primer grupo se constituye por aquellas complicaciones en las que arteriopatía hipertensiva es la base anatomopatológica del proceso. Existen dos formas anatomoclínicas: una aguda que recibe el nombre de arteriolonecrosis por producirse necrosis fibrinoide en la capa muscular arterial y una arteriopatía crónica con alteraciones fibroelásticas de las capas íntima y media que reducen la luz del vaso y que se denomina arteriolosclerosis. Ambas lesiones pueden coexistir y afectar a las arteriolas encefálicas, renales y retinianas y con menor frecuencia a las mesentéricas, a las esplénicas y a las coronarias. La encefalopatía y retinopatía hipertensiva aguda, así como la hemorragia cerebral y la nefrosclerosis maligna suelen asociarse a la vasculopatía aguda, mientras que la nefrosclerosis arteriosclerótica (benigna), el estado lacunar cerebral y la retinopatía hipertensiva crónica, acompañan a la segunda.

La patogenia de la arteriopatía hipertensiva aguda se ha dilucidado en las últimas dos décadas mediante observaciones realizadas por Byron en los vasos cerebrales. La elevación de la presión origina una vasoconstricción de cierta área del vaso, mientras que en otras ocurren dilataciones que alteran la permeabilidad endotelial. Esto favorece el paso de macromoléculas circulantes a la pared misma del vaso (vasculosis plasmática) o aún a regiones periarteriales, lo que ocasiona edema de las áreas circunvecinas (migración transarteriolar). Esto último puede producir el edema o los exudados retinianos tan comunes en estos cuadros.

La evolución del daño depende de la magnitud y de la duración del incremento de la presión arterial. Si el estado hipertensivo es grave o persistente, las lesiones son más notables y la isquemia tisular o cerebral es la regla. En

algunos casos las lesiones arteriolas se complican con trombosis o roturas vasculares, lo que aumenta el daño visceral; a veces, el traumatismo sanguíneo en las arteriolas afectadas ocasiona hemólisis y coagulación intravascular, produciendo anemia hemolítica microangiopática, la cual puede acentuar las manifestaciones de la hipertensión arterial maligna, especialmente en lo que toca a la insuficiencia renal. Cuando el nivel hipertensivo no es tan importante, la reparación del daño arteriolar se realiza mediante el depósito de tejido fibroso e hialino que reduce la luz vascular. Este último factor contribuye a elevar la resistencias periféricas perpetuando el estado hipertensivo, aún en ausencia de elementos funcionales vasoconstrictores activos.

La encefalopatía hipertensiva es la forma clásica de esta manifestación y recuerda los ataques epilépticos de tipo gran mal. El cuadro consiste en un estado prodrómico caracterizado por náusea, vómitos, somnolencia, apatía y con frecuencia palidez de tegumentos que puede durar minutos u horas. Actos seguido se inicia un cuadro convulsivo, a veces con aparición de un espasmo diafragmático que ocasiona cesación de la respiración y cianosis, o bien, se presentan contracciones tónicas de los músculos de la cara y tonicoclónicas generalizadas. Rara vez estas manifestaciones son unilaterales. La regla es que el ataque dure algunos minutos y si no se efectúa un tratamiento adecuado, persisten los síntomas con fluctuaciones del estado que se prolonga por horas o días hasta que sobrevenga la muerte. En algunos casos, pueden haber remisión espontánea. La presión arterial, durante la crisis, permanece sumamente elevada (de 250/130 mmHg, habitualmente). Este cuadro puede acompañarse de disnea, edema agudo del pulmón, amaurosis uni o bilateral, respiración de Cheyene-Stokes, cambios importantes en el fondo del ojo y anorexia. Es común que en este estado ocurran hemiparesias transitorias cambiantes. El diagnóstico diferencial con otros insultos cerebrales puede ser difícil, especialmente con la

hemorragia o el infarto cerebral secundario a obstrucción aterosclerosa de arterias cerebrales grandes. Una característica notable de este cuadro lo constituye la gran mayoría de la signología que ocurre en unas cuantas horas cuando las cifras de presión arterial se normalizan mediante tratamiento farmacológico.

Ante esta afección el tratamiento dental puede, al provocar estrés y ansiedad, causar un incremento de la tensión arterial y producir un problema cardíaco o un accidente cerebral vascular. Cuando el proceso se hace crónico, aparece lesión renal, que también condicionará nuestro tratamiento dental. Entre el 10% y el 15% de la población es hipertensa, con un completo desconocimiento por parte de los afectados. Por ello la utilización del esfigmomanómetro debe ser una práctica normal en la práctica dental. Aproximadamente el 40% de los pacientes hipertensos tienen elevadas concentraciones de catecolaminas sanguíneas junto con una actividad simpática normal. El miedo o la angustia dental les puede causar aumentos transitorios de los niveles plasmáticos de las catecolaminas. Estas condiciones deben ser contempladas y consideradas por el cirujano dentista al momento de elaborar la historia clínica, siendo ésta nuestra base para evitar una crisis hipertensiva, de acuerdo a un correcto plan de tratamiento evitando un mal manejo del paciente. Es una obligación del cirujano dentista el conocer las posibles interacciones farmacológicas que puedan desencadenar una emergencia y poner en riesgo la vida del paciente.

5.2 Manifestaciones clínicas de las crisis hipertensivas

Las manifestaciones clínicas de una actividad simpática aumentada son en muchos aspectos, similares a las de una respuesta de ansiedad aguda. Más aún, en la respuesta de ansiedad aguda la mayoría de los signos y síntomas están producidos por un gran aumento de la cantidad de catecolaminas endógenas. Los signos comprenden un rápido aumento de la presión arterial, especialmente la

sistólica y de la frecuencia cardíaca. La elevación de la tensión arterial es potencialmente peligrosa. Un aumento en la presión puede provocar hemorragia cerebral y arritmias cardíacas, así como tensiones arteriales superiores a 400/300 mm Hg durante cortos periodos.

Los pacientes con enfermedad cardiovascular preexistente tienen un mayor riesgo ante estas acciones adversas. El aumento del trabajo de un sistema ya afectado puede exacerbar un problema ya existente por ejemplo una angina de pecho, el infarto de miocardio, la insuficiencia cardíaca o el accidente cerebrovascular.

Las manifestaciones clínicas incluyen miedo, ansiedad, tensión, inquietud, cefalea pulsátil, temblor, sudoración, debilidad, mareo, palidez, dificultad respiratoria y taquicardia. A la exploración podemos observar un aumento de la tensión arterial y un aumento en la frecuencia cardíaca. Estos son datos que nos indican un aumento en la actividad simpática. Otros signos de la crisis hipertensiva incluyen visión borrosa, acúfenos, diplopía, náusea, vómito, confusión mental, puede haber pérdida de la conciencia, convulsiones y epistaxis.

La duración normalmente corta de la actividad simpática esta relacionada con la rápida biotransformación de las catecolaminas en el organismo. Los pacientes a los que se les administran IMAO y ATC para el tratamiento de la depresión no son capaces de eliminar la adrenalina a una velocidad normal, con lo que son más susceptibles.

El diagnóstico se realiza con la determinación de la presión sanguínea y reconocimiento de los signos y síntomas.

5.3 Manejo de las crisis hipertensivas en el consultorio.

Paso 1) Interrumpir el tratamiento odontológico. Tan pronto como aparezcan las manifestaciones clínicas hay que interrumpir el tratamiento odontológico.

Paso 2) Posición del paciente. No se recomienda la posición supina, ya que acentúa los efectos cardiovasculares, sobre todo el aumento del flujo sanguíneo cerebrovascular que se producen en esta posición. El paciente debe ser colocado en posición semi Fowler o sentado. En caso de inconsciencia no poner al paciente en posición de decúbito dorsal.

Paso 3) Tranquilizar al paciente. Ante esta reacción el paciente suele mostrar gran ansiedad e inquietud, junto con otros signos y síntomas como palpitaciones o sufrimiento respiratorio. Todo ello aumenta más aún la presión del paciente que acentúa el problema clínico.

Paso 4) Soporte vital básico, si estuviera indicado. Valorar la vía aérea, respiración y circulación.

Paso 5) Monitorizar los signos vitales. La tensión arterial y la frecuencia cardíaca se monitorizarán y registrarán cada 5 min durante el episodio.

Paso 6) Activar servicio médico de emergencia. Ante una marcada elevación de la tensión arterial y de la frecuencia cardíaca, con signos y síntomas de problemas cardiovasculares (p. ej. Cefalea, enrojecimiento), se deberá solicitar ayuda médica de inmediato.

5.4 Tratamiento farmacológico de las crisis hipertensivas.

Los preparados antihipertensivos para administración parenteral están indicados para la reducción inmediata de la PA.

- *Nitroprusiato sódico*: Es un vasodilatador arterial y venoso de efecto directo y constituye el tratamiento de elección de prácticamente todas las crisis hipertensivas. El preparado se aplica por vía intravenosa (50 mg en 250 ml de suero glucosado al 5%).

- *Nitroglicerina*: Se administra como infusión intravenosa continua en los casos de contraindicación relativa para el nitroprusiato. La dosis inicial es de 5-10 microgramos por minuto y puede aumentarse hasta 200 microgramos por minuto o más según la respuesta clínica.

- *Labetalol*: Cuando se administra por vía intravenosa, el efecto bloqueador beta es significativamente mayor que el efecto bloqueador alfa. La administración inicial en bolo por vía IV de 20 mg y dosis posteriores de 20-80 mg cada 10 minutos (hasta un máximo de 300 mg) da lugar a una disminución eficaz y rápida de la PA.

- *Esmolol*: Es un antagonista bloqueador beta cardiosselectivo de acción corta que se puede administrar por vía parenteral para tratar las emergencias hipertensivas. Inicialmente se da una dosis de 500 microgramos/kg/min durante un minuto y luego se continúa con 50-300 microgramos/kg/min por vía IV.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

Los antihipertensivos para administración oral se han utilizado con resultados satisfactorios en el tratamiento de las crisis hipertensivas.

- *Nifedipino sublingual*: Los efectos se inician a los 30 minutos y este tratamiento se puede utilizar sin problemas en los pacientes con urgencia hipertensiva. Para administrar el tratamiento se puede perforar la cápsula (10 mg) o masticar o deglutir. La duración de los efectos de la nifedipina sublingual es de 4-5 horas.

Saturación oral con clonidina: Se logra con una dosis inicial de 0.2 mg seguidos de 0.1 mg por hora hasta que se alcanza una dosis total de 0.7 mg o se reduce la PA.

- *Nitroglicerina sublingual*: Se encuentra en forma de comprimidos. El efecto farmacológico máximo ocurre al cabo de 2 minutos. La dosis es de 0.4-0.6 mg. La duración del efecto es de 10-30 minutos.

- *Dinitrato de Isosorbida sublingual o masticable*: La dosis es de 5 mg. El efecto máximo se alcanza en 10-30 minutos y su duración es 1-2 horas.

El objetivo inicial del tratamiento de las crisis hipertensivas consiste en reducir la presión arterial diastólica hasta 100-110 mmHg; hay que evitar una disminución excesiva o muy rápida de la PA, que fomentaría la hipoperfusión cerebral y la insuficiencia coronaria. Por lo que el CD debe estar al pendiente de la PA del paciente. En general, la PA debe normalizarse en el plazo de varios días, según lo tolere el paciente. Los preparados antihipertensivos de administración parenteral están limitados a uso hospitalario.

6 Conclusiones

Somos parte de la única profesión de la salud que realiza todos los procedimientos para el paciente de manera autosuficiente, en nuestro propio consultorio. Salvo raras excepciones la mayoría de los procedimientos odontológicos son realizados bajo anestesia local infiltrativa, implementando el bloqueo anestésico el propio odontólogo. Esto que en apariencia es fácil, debe ser motivo de amplias reflexiones por parte de nosotros.

Como se ha mencionado una de las características más llamativas del sistema simpático es la rapidez e intensidad con la que puede aumentar la resistencia periférica y frecuencia cardíaca. Las catecolaminas, transmisores químicos de este sistema, presentes en la mayoría de las terminaciones posganglionares, actúan sobre receptores específicos generando un aumento del estímulo en el órgano efector. Posteriormente a su liberación los neurotransmisores deben de ser eliminados para evitar de esta forma el tener un efecto mantenido. La recaptación y el metabolismo de estos neurotransmisores es un factor de mucha importancia para terminar con su acción. Este aspecto tiene vital importancia en la clínica, dado que hay fármacos que inhiben la recaptación y degradación de éstos neurotransmisores aumentando dichos efectos. Uno de éstos fármacos empleados en el tratamiento de trastornos depresivos resultado de un déficit central de noradrenalina son los antidepresivos tricíclicos, que tienen la característica de potencializar las acciones de las aminas biogénicas al bloquear sus medios principales de inactivación fisiológica en el sistema nervioso central. Otros trastorno en donde son eficaces los antidepresivos tricíclicos son los trastornos dolorosos orofaciales, menopausia, etc. Este dato es importante ya que a la consulta diaria llega pacientes los cuales pueden estar bajo tratamiento con fármacos antidepresivos. Un dato importante que se tiene que tomar en cuenta, es la interacción, resultado de los vasoconstrictores utilizados en la anestesia

local. Se ha observado un importante aumento en la presión sanguínea sistólica y diastólica después de la infusión intravenosa de pequeñas dosis de norepinefrina, para la epinefrina cambios hemodinámicos similares se observaron, pero a dosis tres veces mayores. Las poderosas interacciones entre las drogas adrenérgicas y las aminas biogénicas acumuladas en las sinápsis neuroefectora y el uso concomitante de antidepresivos tricíclicos pueden dar lugar a serias complicaciones médicas. La combinación de vasoconstrictores con los anestésicos locales, constituyó un verdadero avance en nuestra área, dándonos ventajas sobre los mismos al reducir su toxicidad y prolongar su duración. Si bien son conocidas las ventajas de los vasoconstrictores, es importante conocer sus interacciones con otros fármaco, contraindicaciones efectos adversos así como alternativas de vasoconstrictores que no pongan en riesgo la salud de pacientes que estén bajo tratamiento con antidepresivos tricíclicos. Otro aspecto importante a considerar es una técnica adecuada de anestesia, asegurándonos de no infiltrar el anestésico en la circulación sistémica. Esto es un accidente muy común en la técnica de bloqueo, así como evitar el dolor y el estrés durante el tratamiento dental.

Las emergencias hipertensivas comprenden los estados en los que se produce daño orgánico grave o progresivo. El daño orgánico se puede manifestar como; Lesión de la retina, alteraciones cardíacas, alteraciones del SNC, alteraciones renales. Si se desea evitar el riesgo de lesión permanente o muerte, en estas situaciones se debe reducir la presión arterial en 1 hora como máximo. Las urgencias hipertensivas son los estados en los que el daño orgánico es mínimo o poco evidente. En ellas se dispone de más tiempo para reducir la presión arterial. El objetivo inicial del tratamiento consiste en reducir la presión arterial diastólica hasta 100-110 mmHg; Hay que evitar una disminución excesiva

o muy rápida de la PA, que fomentaría la hipoperfusión cerebral y la insuficiencia coronaria.

Es importante que el cirujano dentista cuente con esta información, con la cual podrá prevenir las crisis hipertensivas, generadas por la interacción de vasoconstrictores y antidepresivos tricíclicos. Y no confundirlo con otro estado patológico, en el cual no se tomen las precauciones adecuadas en el manejo del paciente. Causando severas complicaciones que pueden ocasionar su muerte.

7. Glosario

Agorafobia (gr: *agorá*, plaza y *phobos*: temor) Forma de topofobia caracterizada por el temor de hallarse solo en un espacio extenso libre.

Amaurosis: ceguera, especialmente la que ocurre sin lesión manifiesta del ojo, como en las enfermedades del nervio óptico, la médula espinal o el cerebro.

Anorexia: falta o pérdida de apetito.

Cataplexia: (gr: *kataplessein*, llenar de estupor, quedar estupefacto) Disminución o pérdida del tono muscular, de aparición espontánea o tras estímulos emocionales. Es frecuente su asociación con narcolepsia, parálisis del sueño y alucinaciones hipnagógicas.

Descarboxilación: conversión de un aminoácido en la correspondiente amina por la extracción de una molécula de dióxido de carbono.

Disnea: (del gr. *dýspnoia*; de *dys*, mal, y *pneín*.respirar) Dificultad para respirar.

Enuresis: (gr: *enoviein*, no contener la orina) Micción involuntaria. La que ocurre por la noche y durante el sueño; estado morboso particular de la infancia y adolescencia.

Feocromocitoma: neoplasia de la médula adrenal secretora de adrenalina, noradrenalina o ambas.

Melatonina: hormona pineal que se estimula en la oscuridad y aclara a los melanocitos

Metabolismo: (gr: *metabolé*, cambio) Conjunto de transformaciones químicas, físicas y biológicas que en los organismos vivos experimentan las sustancias introducidas o las que en ellos se forman.

Microangiopatía: (de micro-, el gr. *aggeion*, vaso, y *pathos*, enfermedad) Enfermedad de los pequeños vasos capilares.

Muscarínico: dícese de la acción parasimpaticomimética que tienen ciertos alcaloides, semejantes a las desarrolladas por la muscarina.

Nociceptivo: (lat: *nocere*-dañar y *capere*,coger,recibir) Terminación nerviosa o neurona receptora de estímulos ofensivos o del dolor.

Parestesia: sensación mórbida o pervertida.Sensación anormal , con ardor, punciones, horminueo.

Prodrómico (del lat. *prodromus*, y éste del gr. *pródromod*; aparición de un producto) Signo, síntoma o estado precursor que indica el comienzo o aproximación de una enfermedad.

Simpaticomimético (gr:*mimetikus*- diestro en imitar) Grupo de fármacos que ejercen en el organismo efectos análogos a los de la estimulación de las fibras adrenérgicas del simpático.

Tonicoclónico: Tónico y clónico sucesivamente; dícese de espasmos musculares.

Bibliografía

- 1 Allen G. Anestesia y analgesia dentales. Limusa. México 1989.
- 2 Bagán J. Medicina oral. Masson. España 1995.
- 3 Tresguerres J. Fisiología Humana. Interamericana Mc Graw Hill. Madrid, España 1992.
- 4 Ganong W. Fisiología médica. El manual moderno. México 1992.
- 5 Guyton A. Tratado de Fisiología Médica. Mc Graw Hill. México 1992.
- 6 López J. Cirugía oral. Mc Graw Hill. España 1991.
- 7 Lynch M. Medicina Bucal de Burket, Diagnóstico y Tratamiento. Mc Graw Hill. México 1996.
- 8 Malamed S. Urgencias médicas en la consulta odontológica. Mosby. España 1997.
- 9 Navarro-Beltrán E. Diccionario terminológico de las ciencias médicas. Salvat. México 1992.
- 10 Rivero O. Tratado de Medicina Interna. Manual Moderno. México 1993.

- 11 Yagiela, J. Pharmacology and Therapeutics for Dentistry. Mosby. USA 1998.
- 12 Woodley M. Manual de terapéutica médica. Salvat. México 1993.
- 13 Goodman, A. Las bases farmacológicas de la terapéutica Mc Graw Hill. México 1996.
- 14 Brand H. Cardiovascular and neuroendocrine responses during acute stress induced by different types of dental treatment. International Dental Journal, 1995;45,45-48.
- 15 Goulet J Contraindications to vasoconstrictors in dentistry: Part I, III.Oral Surgery,Oral Medicine,Oral Pathology 1992;4:
- 16 Kähönen M. Antihypertensive Therapy and Arterial Function in Experimental Hypertensive. General Pharmacology 1996;27(2),221-238,.
- 17 Wynn R. Pharmacology today. General Dentistry 1997 January-February:24,25,26.
- 18 Wynn R. Pharmacology today. General Dentistry 1992 May-June:192,197.
- 19 Hands on. Dental Abstracts 1994 January-February:192-197.