FARMACOLOGIA y TERAPEUTICA I

GUIA DE ESTUDIO

Claudia JOTKO

FARMACOLOGÍA
F.O.U.N.L.P.

1

Farmacología y Terapéutica

Guía de estudio

Queda rigurosamente prohibido, sin la autorización escrita de las autoridades de la Facultad de Odontología de la Universidad Nacional de La Plata y titular del "Copyright", bajo las sanciones establecidas en las leyes, la reproducción total o parcial de esta obra por cualquier medio o procedimiento, incluidos la reprografía y el tratamiento informático, y la distribución de ejemplares de ella mediante alquiler o préstamos públicos.

EUFOLP no se responsabiliza por el contenido de las publicaciones, siendo las mismas de estricta y total responsabilidad de los autores.

IMPRESO EN ARGENTINA



Jotko, Claudia
Farmacología y terapéutica guía de estudio / Claudia Jotko. - 1a ed. compendiada. - Tolosa : Claudia Andrea Jotko , 2026.
Libro digital, PDF

Archivo Digital: descarga y online
ISBN 978-631-01-9177-5

1. Farmacología. 2. Odontología. I. Título.
CDD 615



FARMACOLOGÍA
F.O.U.N.L.P.

PROLOGO

<u>Guía:</u> - Aquello que dirige o encamina. -Tratado en que se dan preceptos para encaminar o dirigir en cosas. -Lista impresa de datos o noticias referentes a determinada materia.

Estas son 3 de las 26 acepciones que tiene la palabra "*Guía"* en el diccionario de la Real Academia Española. Y las mismas corresponden al objetivo de esta ***Guía de estudio.*** De ninguna manera pretende ser una fuente única de conocimiento para Farmacología I. Su propósito es dirigir, encaminar, dar una plataforma sobre los conceptos básicos de la materia para que al alumno le sea más accesible entender la temática cuando escuche las clases teóricas y lea un libro de Farmacología. Es decir, que los contenidos que están en este tratado no son suficientes para comprender la materia y deben ser ampliados a través de las diferentes herramientas que aportará la asignatura, para que el estudiante pueda resolver exitosamente los casos clínicos que se le presentarán en los Trabajos prácticos.

Cuando se encara el estudio de esta materia, se suele cometer el grave error de estudiarla de memoria, aprendizaje de hechos cuya permanencia en nuestra mente suele ser efímera. La consecuencia de este desacierto, se aprecia en el momento de tener que recetar un medicamento, ya que será difícil de seleccionar el fármaco adecuado para ese caso.

Una herramienta que nos puede ayudar es estar atentos a los ***prefijos*** *(elemento gramatical que se une al principio de la una palabra)* y los ***sufijos*** *(se colocan detrás de una palabra y le aportan algún matiz de significado o información gramatical)*

También, para auxiliar al aprendizaje significativo de Farmacología, se han incluido en esta guía, algunos temas de Biología, Bioquímica y Microbiología, escritos por docentes de dichas asignaturas, a modo de repaso de dichos tópicos, estrechamente relacionados con temáticas de nuestra materia.

Esperamos que disfruten su caminar por Farmacología y Terapéutica

CLAUDIA A. JOTKO

FARMACOLOGÍA
F.O.U.N.L.P.

CAPITULO 1

GENERALIDADES DE FARMACOLOGÍA

CONCEPTO, OBJETIVOS DIVISIONES DE LA FARMACOLOGÍA

La ***Farmacología*** es una ciencia biológica que estudia las acciones y propiedades de los fármacos en los diferentes organismos. Por ende, abarca todos los aspectos relacionados con el origen del fármaco, la preparación, sus propiedades, las acciones del mismo desde el nivel molecular hacia todo el organismo, las formas de administración, las indicaciones terapéuticas y las acciones tóxicas.

Fármaco: se define como toda sustancia química que tiene la capacidad para poder interactuar con un organismo vivo, utilizada para el tratamiento, alivio, curación prevención o el diagnóstico de una enfermedad, o bien, para evitar la aparición de un proceso fisiológico no deseado.

Principio activo: es la materia que posee una actividad apropiada para elaborar un medicamento. La misma puede tener diferentes orígenes: vegetal, animal o mineral.

Objetivo

El objetivo principal de la Farmacología es beneficiar al paciente de manera racional y estricta, al cual se llega a través de un correcto diagnóstico. La acción terapéutica siempre debe estar asociada al desarrollo de la química, la fisiología, la biología molecular, la genética y la tecnología analítica.

Debido al carácter multidisciplinario que ocupa la farmacología podemos dividirla en tres áreas:

1- El estudio del fármaco en sí, aplicando para ello las disciplinas de Farmacoquímica, la Farmacotecnia, la Fármacognosia, la Galénica y la Etnofarmacología.

2- El fármaco en su interacción con los organismos, aplicando las disciplinas de la Farmacodinamia, la Farmacocinética, la Farmacogenética, la Farmacometría y la Cronofarmacología.

3- El fármaco con sus aplicaciones terapéuticas y consecuencias iatrogénicas, comprendiendo las disciplinas de la Farmacología clínica, la Terapéutica y la Fármacotoxia.

FARMACOLOGÍA
F.O.U.N.L.P.

La Toxicología algunos autores aún la ubican como disciplina de la Farmacología, mientras que otros en la actualidad la consideran una disciplina autónoma, ya que si bien mantiene una relación directa con la Farmacología, excede los límites de la misma.
De todas las disciplinas mencionadas definiremos las que más debe conocer un profesional del área de la salud.

a) ***Farmacognosia:*** es la disciplina que se ocupa del estudio de los componentes del fármaco. Es decir, de la materia prima de origen vegetal, animal o mineral.
b) ***Farmacotecnia:*** se encarga de la elaboración del fármaco.
c) ***Farmacodinamia:*** es la disciplina que estudia la acción, el mecanismo de acción, efectos de los fármacos, el sitio de acción de los mismos, su acción anivel molecular sobre las células, los tejidos y los órganos y los receptores.
d) ***Farmacocinética:*** es la rama de la farmacología que trata la administración, absorción, distribución, metabolización y eliminación del medicamento en el organismo. En otras palabras, analiza todos los procesos que sufre el medicamento desde que ingresa al cuerpo hasta su salida. Estas fases las provocael mismo organismo
e) ***Farmacoterapéutica:*** estudia la aplicación de los fármacos sobre el ser humano,con la finalidad de paliar, prevenir, curar o alterar voluntariamente una función normal. También valora el índice beneficio-riesgo. A su vez, puede distinguirse:

1- ***La farmacología clínica***: es la disciplina que analiza las propiedades y el comportamiento de los fármacos cuando son aplicados a un ser humano concreto, sano o enfermo. En consecuencia, investiga el uso racional de losmedicamentos.
2- ***La terapéutica***: es la disciplina que establece las pautas del tratamiento racional, que se debe seguir en cada proceso patológico.

f) ***Toxicología***: estudia los efectos nocivos o tóxicos de los fármacos, como también, los mecanismos y factores que favorecen su aparición.
g) ***Farmacogenética***: es la disciplina que explica la influencia de la herencia sobrela respuesta de los fármacos o productos tóxicos. Esto ha dado origen al concepto de ***farmacogenómica***: es la que define la ruta del diseño y la prescripción el fármaco que mejor se adapte al menú genético o génico de cada individuo.
h) ***Farmacovigilancia:*** Es el conjunto de métodos, observaciones y disciplinas que,durante la etapa de comercialización o uso extendido de un medicamento, se encarga de la supervisión de los efectos inesperados de los fármacos, en cada una de sus especialidades.

FARMACOLOGÍA
FOUNLP

Fue creada por una Comisión organizada por el Sistema nacional de Farmacovigilancia del Ministerio de Salud y acción Social de la Salud de la población, por la resolución Nº 706/93. Ello fue asignado al ANMAT (Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica). El objetivo es lograr la evaluación permanente de los medicamentos expendidos con o sin receta médica, a través de la cuantificación del riesgo empleando técnicas de análisis poblacional con base fármaco-epidemiológica.

El proceso terapéutico

En el ámbito sanitario recientemente se incorporó el concepto de la práctica de la medicina basada en la evidencia, es decir, la misma debe estar fundamentada en hechosy datos contrastados y fidedignos. Los datos científicos obtenidos de la observación objetiva y el análisis de los mismos dan origen al concepto de meta-análisis.

Estos estudios se basan en preguntas tales como:

¿El medicamento penetra bien al organismo?, ¿llega correctamente al sitio de acción?, ¿produce el efecto farmacológico esperado?, ¿dicho efecto, puede pasar a ser tóxico?.Estos análisis parten del concepto del medicamento como bien social, es decir, de queel mismo se aplique correctamente y el paciente obtenga una respuesta de beneficio o terapéutica.

Métodos de estudio de la Farmacología

La Farmacología utiliza diferentes métodos para el estudio y valoración del efecto y respuesta de los fármacos. Los conceptos que se enunciarán a continuación están en relación directa a la Farmacoterapéutica.

Los estudios clínicos de un fármaco se analizan aplicando el método científico de la terapéutica experimental, lo que constituye la base de las decisiones terapéuticas aplicadas por los médicos y odontólogos, para que tengan un sentido crítico sobre los resultados y las conclusiones de dichos estudios. Para llevar a cabo estos experimentos,se seleccionan grupos homogéneos de enfermos, se toma un grupo testigo, y se eligen índices significativos y sensibles de los efectos farmacológicos a observar. En el diseñode los ensayos clínicos hay que considerar:

FARMACOLOGIA
F.O.U.N.L.P.

1- La medición de los resultados específicos del tratamiento al que sesomete al grupo en estudio, que se puedan cuantificar y tengan importancia clínica.
2- Los grupos seleccionados deben ser similares, para que exista exactitud en el diagnóstico y la intensidad de gravedad de la enfermedad, para queno surjan datos falsos en los resultados y las conclusiones.

3- Las dosis de los medicamentos deben elegirse e individualizarse para poder comparar la oficia relativa, contra la toxicidad relativa.

4- Los efectos placebo (que se enunciarán a continuación) que ocurren en un gran porcentaje de enfermos, hay que considerarlos relativamente para que causen confusión en muchos estudios.

5- Se debe considerar el tamaño de la muestra de enfermos, antes decomenzar el experimento clínico.

6- Se debe valorar el cumplimiento de los programas experimentales.

7-Se deben tener en cuenta las consideraciones éticas que pueden ser determinantes decisivos del tipo de testigos que suele utilizarse.

Efectos placebo

El efecto de un fármaco es la suma de sus efectos intrínsecos y de las acciones placebo específicas que acompañan al intento terapéutico. Los efectos placebo, se identifican como la administración de una sustancia activa o inerte al organismo a la que se le atribuyen acciones propias de un medicamento. Dichos efectos surgen de una relación profesional-paciente, de la importancia del esfuerzo terapéutico para el paciente y del entorno psíquico que generan el entorno terapéutico y el paciente. Es decir, que la prescripción de este tipo de sustancias ocasiona en ciertos pacientes un efecto similar alde un fármaco, o sea es un fármaco ficticio. El placebo puede ser de utilidad en los estudios clínicos controlados, pero carece de utilidad en la práctica diaria de la medicina. Por lo tanto, el alivio o falta de los síntomas de una enfermedad con la administración de un placebo, no constituye una base fiable para saber si los síntomas tienen un origen psicógeno o somático.

Farmacología Pura y Aplicada

La *Farmacología pura* estudia las drogas y sus acciones, sin tener en cuenta la utilidad terapéutica. Es una ciencia exclusivamente experimental, en la cual se utiliza el método experimental para la elaboración de teorías e hipótesis.

FARMACOLOGIA
F.C.U.N.L.P.

Farmacología Aplicada: estudia los fármacos de posible uso terapéutico. Aplica los conocimientos de la Farmacología Pura para llevar a cabo la prevención y los tratamientos de las diferentes enfermedades.

Farmacología experimental

Es la que se aplica sobre animales de laboratorio para indagar sobre la acción de las diferentes drogas. Siempre se realiza antes de aplicar un medicamento sobre el individuo. Evalúa el proceso terapéutico y la toxicidad sobre animales de experimentación. De acuerdo a los resultados obtenidos se puede entonces modificar elproceso fisiopatológico para la posible modificar del fármaco.

Farmacología Clínica

Se realiza directamente sobre pacientes. Una vez aplicado el medicamento sobre los animales de laboratorio y evaluado el riesgo terapéutico y toxicológico, se aplica entonces sobre el individuo. Esta Farmacología comprende distintos pasos:

a) ***De investigación***: en el cual se observa el modo en que un fármaco puede afectar el organismo de un individuo sano, enfermo, joven o anciano. En esta etapa se evalúa la absorción, distribución, biotransformación y excreción de los fármacos.

b) ***Evaluación:*** en esta etapa se estudia si el fármaco es útil para el tratamiento de las enfermedades propuestas.

Todos los estudios de la farmacología Clínica son registrados y evaluados estadísticamente. Los datos se vuelcan en los llamados protocolos de investigación y permiten realizar estudios comparativos.

En primer lugar el estudio de un fármaco debe ser sometido a diferentes etapas antes de poder ser aplicado sobre el ser humano. Estas son:

1- ***Selección preliminar o screening***: en esta etapa se seleccionan los componentes deun medicamento, se clasifican los fármacos según su acción, ej. neurofármacos, fármacos para el sistema cardiovascular, etc.

2- ***Estudio farmacológico***: una vez seleccionada la droga se aplica sobre animales sanosy enfermos, para poder comprobar su acción sobre los diferentes sistemas orgánicos.

3- ***Estudio farmacológico comparado***: se compara la acción de los medicamentos seleccionados con otros de acción similar, para verificar sus ventajas.

4- ***Estudio de la acción del fármaco***: se analiza el aumento (sinergismo) o la disminución (antagonismo) de la acción del fármaco seleccionado, comparado con el deotros afines.

Una vez que el fármaco fue sometido a todos estos pasos, pasa entonces a aplicarse sobre el individuo. Para ello se evalúan diferentes etapas que pertenecen a la ***Farmacología Clínica.***

FARMACOLOGÍA
F.C.M.N.L.P.

Fases de estudio del fármaco en el hombre:

a) **Fase I: Farmacología humana aguda**: se realiza sobre un ***reducido número de personas, sanas o enfermas***, donde se determina la ***dosis o cantidad útil*** del medicamento que se debe administrar. También se estudia su ***acción sobre los diferentes sistemas orgánicos, las reacciones adversas que pueda producir, además desu absorción, destino y excreción del mismo***.

b) **Fase II-Uso terapéutico**: se realiza sobre una reducida cantidad de pacientes enfermos, con una enfermedad que el fármaco seleccionado pueda ser beneficioso. Seevalúa específicamente la dosis útil y los ***efectos beneficiosos e indeseables.***

c) **Fase III-Ensayo terapéutico metódico**: Se evalúan los resultados y las conclusiones obtenidas en la fase anterior, lo que permite realizar los llamados estudios multicéntricos. Esto significa que los pacientes sometidos a estos estudios son agrupados en mayor número, y pertenecen a diferentes centros de atención. De esta manera se puede comprobar efectivamente la acción del fármaco seleccionado para tal fin, y los verdaderos efectos de beneficio o adversos que pueda producir.

d) **Fase IV-Estudios sobre el fármaco en el mercado o Farmacovigilancia**: Una vez que un fármaco pasó por la investigación correspondiente a todas las fases anteriores, es evaluado definitivamente por una Institución Internacional que en EE UU se denomina: Food and Drug Administration (Administración de alimentos y drogas) y en nuestro país está representado por la entidad del ANMAT (Administración nacional de medicamentos, alimentos y Tecnología Médica). En estos centros de investigación y control de medicamentos se evalúa la composición y los diferentes efectos adversos de los medicamentos, son registrados y aceptados por el Ministerio de salud de La Nación (en nuestro país) para poder ser lanzados al mercado.

FARMACOLOGÍA
F.O.U.N.L.P.

FARMACODINAMIA

La farmacodinamia trata sobre el estudio de los efectos bioquímicos y fisiológicos de los fármacos y sus mecanismos de acción.

Al analizar con detalle una acción farmacológica se obtiene la base para el empleo terapéutico racional del fármaco y la creación de sustancias terapéuticas nuevas y superiores.



Los efectos de casi todos los fármacos son consecuencia de su interacción con componentes macromoleculares del organismo; dichas interacciones modifican la función del componente pertinente y con ello inician los cambios bioquímicos y fisiológicos que caracterizan la respuesta al fármaco.

El término *receptor* denota el componente del organismo con el cual se supone que interactúa la sustancia química.

La ***acción*** de la droga es el cambio que la misma produce en las funciones de unacélula. Esta modificación de la actividad celular, se limita a: ***estimular, inhibir, aumentar o disminuir los procesos propios de la célula.*** **NO CREA NUEVAS FUNCIONES.**

Al mecanismo o forma en que se producen estos cambios o acontecimientos, se lo llama ***mecanismo de acción.***

Se llama ***efecto*** de una droga a la respuesta o manifestación que se produce en elorganismo como consecuencia de la acción farmacológica.

Para esto, el medicamento primero se debe asociar a moléculas celulares, con las cuales pueda generar enlaces de unión que casi siempre son reversibles. El termino *receptor* o *blanco* del fármaco se refiere a esta molécula de la célula o al complejo macromolecular con el cual el principio activo se une e interactúa para obtener una respuesta celular o sistémica. El receptor presenta, por lo tanto, dos funciones fundamentales: unirse al ligando específico y promover la respuesta efectora.

La unión droga-receptor se realiza a través de

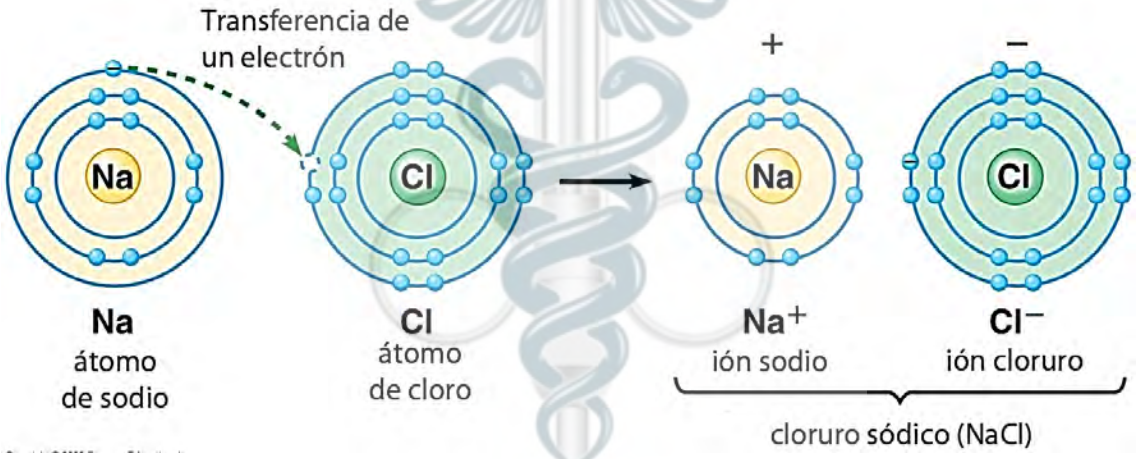
UNIONES QUÍMICAS

FARMACOLOGÍA FCQ UNLP

Los átomos se combinan formando moléculas: la unión entre ellos se establece a través de enlaces o uniones químicas, cuya formación implica un reordenamiento de los electrones del ultimo nivel energético (también llamados electrones de valencia) de los átomos que se unen para dar lugar a una configuración de menor energía y como consecuencia, más estable. Así se cumple con las Leyes del dueto o del octeto.

Entre las uniones químicas encontramos:

UNIÓN IÓNICA o ELECTROVALENTE: consiste en el pasaje de electrones de un a átomo a otro, para cumplir con las leyes mencionadas, generando iones de signo contrario que por lo tanto se atraen eléctricamente, es decir, se da entre un metal (que cede electrones) y un no metal (que capta electrones). Por ejemplo el átomo de cloro y de sodio se unen para formar la molécula de cloruro de sodio:

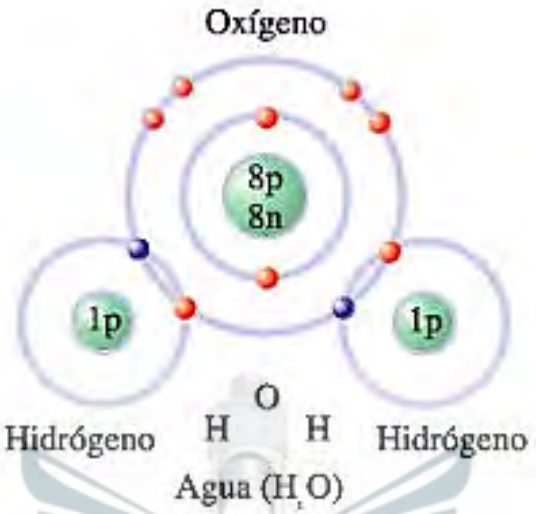


$Cl^- + Na^+ \longrightarrow ClNa$ Cloruro de sodio

En este caso el Na cede un electrón y el Cl acepta un electrón y se atraen eléctricamente formando la molécula de cloruro de sodio (sal de mesa) En Odontología se utilizan los fluoruros de calcio y de sodio, que se unen de la misma manera.

UNIÓN COVALENTE SIMPLE: en este tipo de unión, los átomos que intervienen para cumplir con las leyes del octeto o del dueto, aportan cada uno un electrón de manera que se forman "pares de electrones". Este par de electrones formado es utilizado por ambos átomos y, se formarán tantos pares como se necesiten para llegar a completar con 2 u 8 electrones en el último nivel energético. Queda establecida así una unión en la que se comparten ambos electrones. Ej: el hidrógeno (H) tiene un solo electrón de valencia, el oxígeno (O) tiene seis electrones de valencia. Cada átomo de H y O aportan un electrón para formar un par de electrones que es utilizado por ambos. Se debe tener en cuenta que el O_2 lo hace con dos átomos de H para completar con 8 electrones su último nivel energético.

FARMACOLOGÍA FOUNLP



Cada par de electrones formado y compartido, se simboliza con un segmento de recta, obteniendo la fórmula desarrollada del agua.

H – O – H

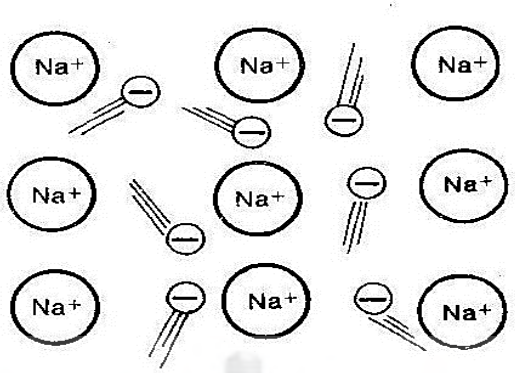
La fórmula condensada sería H_2O.

UNIÓN COVALENTE COORDINADA O DATIVA: en este caso, los átomos intervinientes, para cumplir con las leyes del dueto o del octeto, comparten pares de electrones, pero, a diferencia de la unión covalente pura o simple, este par de electrones se forma con el aporte de solo uno de los átomos que lo cede para ser utilizado por ambos. Un ejemplo lo constituye el dióxido de azufre (SO_2). En este ejemplo tenemos los dos tipos de uniones: la covalente simple y la covalente coordinada. El O_2 tiene 6 electrones de valencia, el S también tiene 6 electrones de valencia.



FARMACOLOGÍA
F.C.E.U.N.L.P.

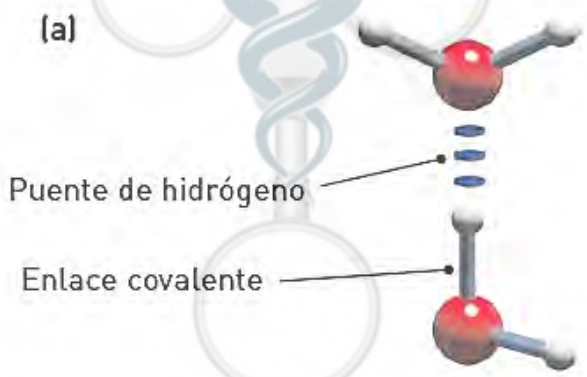
UNIÓN METÁLICA: Representa la unión entre átomos metálicos. Los metales tienden a ceder fácilmente electrones, formando iones positivos (cationes). Estos iones quedan inmersos entre electrones que circulan y provocan la atracción entre los mismos. Ej.: el metal sodio (Na^+).



Movimiento de los electrones libres.

También existen interacciones débiles que se establecen entre moléculas, como por ejemplo puentes o interacciones de hidrógeno, las fuerzas de Van der Waals entre otros

PUENTE DE HIDROGENO: Es un tipo específico de interacción polar que se establece entre dos átomos significativamente electronegativos, generalmente O o N, y un átomo de H, unido covalentemente a uno de los dos átomos electronegativos.

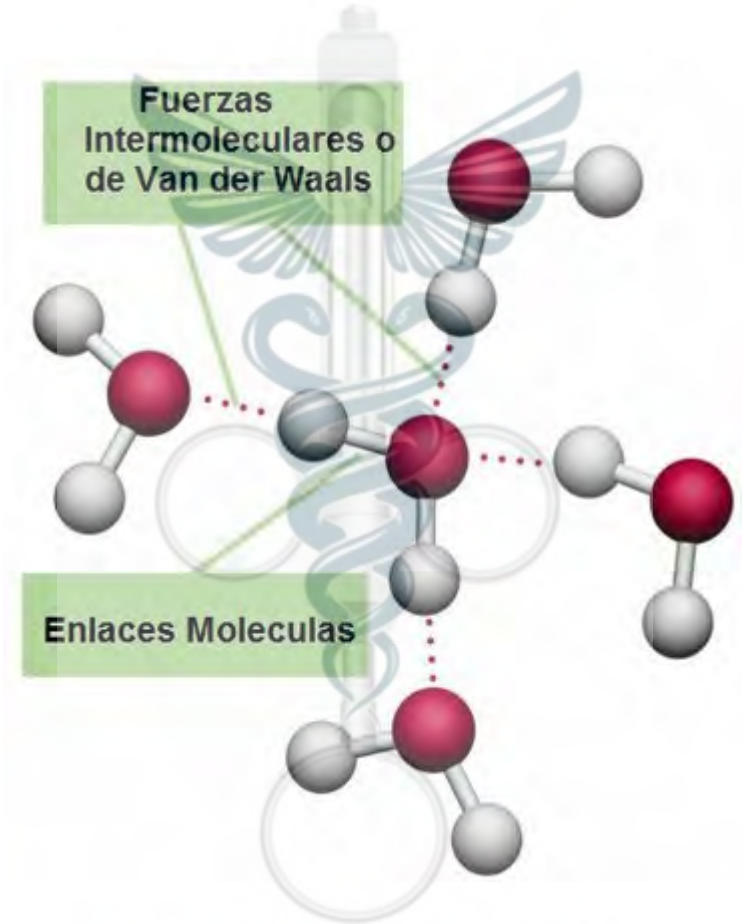


Se observa 2 moléculas de agua: Las esferas rojas o más grandes representan el Oxigeno Las esferas grises más chicas representan el Hidrogeno

FARMACOLOGÍA
F.O.U.N.L.P.

El enlace de hidrógeno no sólo se presenta en el agua, sino también en los alcoholes, los ácidos orgánicos, los fenoles que contienen grupos O-H, en las amidas, aminas y en el amoniaco, que contienen grupos N-H y en el ácido fluorhídrico H-F (enlaces del H con los elementos más electronegativos y de menor tamaño).

FUERZAS DE VAN DER WAALS: Tiene la característica de mantener unidas a moléculas eléctricamente neutras. Sin embargo, cuando una de las la moléculas adquiere una carga parcialmente positiva y la otra parcialmente negativa (**dipolo inducido)**, de manera momentánea, provoca que se atraigan entre sí por el efecto electrostático generado por la atracción del polo positivo de una molécula con el polo negativo de otra.. Resultan, por lo general, débiles en comparación con los enlaces químicos ordinarios, lo que no les impide resultar fundamentales para diversos campos de la física, la biología y la ingeniería.



Requisitos del receptor

FARMACOLOGÍA
F.O.U.N.L.P.

Los dos requisitos básicos de un receptor farmacológico son:

1) *Afinidad* elevada por su fármaco, con el que se fija aun cuando éste se encuentre en una concentración muy pequeña. Esto se debe a la formación de enlaces entre fármaco y receptor; el más frecuente es el iónico, pero puede reforzarse con otros enlaces: fuerzas de van der Waals, puentes de hidrógeno o interacciones hidrofóbicas

2) *Especificidad,* gracias a la cual puede distinguir una molécula de otra, auncuando sean parecidas.

Ambas propiedades están determinadas por la estructura química del fármaco, de tal forma que pequeñas modificaciones en ella pueden originar importantes cambios de suactividad farmacológica.

Sin embargo, para que una droga actúe y provoque un efecto, a estas dos propiedadeshay que sumarle una tercera que depende del fármaco: *Efectividad* o *Actividad intrínseca*, que es la capacidad del medicamento a interactuar con su receptor.

Por lo tanto, el fármaco deberá poseer una estructura molecular compatible con lascélulas con las cuales interactúa. El proceso se puede transformar en irreversible, cuando la unión es muy intensa, o el fármaco produce grandes modificaciones.

Receptores farmacológicos

Desde el punto de vista numérico, las proteínas constituyen el grupo más importante de receptores de fármacos.

Algunos ejemplos son los receptores de hormonas, factores del crecimiento, factores de transcripción y neurotransmisores; enzimas de vías metabólicas o reguladoras esenciales.

Los fármacos que se ligan a receptores fisiológicos y remedan los efectos reguladores de los compuestos endógenos que envían señales reciben el nombre de ***agonistas***. Otros medicamentos se ligan a los receptores sin efecto regulador, pero su unión bloquea la unión del agonista endógeno. Los compuestos en cuestión, que aún pueden ejercer efectos favorables al inhibir la acción de un agonista (p. ej., al establecer competencia por los sitios de unión del agonista), reciben el nombre de ***antagonistas***. Los agentes que son parcialmente eficaces como agonistas reciben el nombre de *agonistas parciales*

La unión de los fármacos con los receptores utiliza todos los tipos conocidos de interacción: iónica, enlace de hidrógeno, hidrófoba, de van der Waals y covalente.

FARMACOLOGIA
FO.U.N.L.P.

Los receptores son estructuras macromoleculares de naturaleza proteica, asociadas a veces a radicales lipídicos o hidrocarbonatos, que en gran número se hallan localizados en las membranas celulares, mientras que otros sitios de ubicación de los receptores también pueden ser el citosol o el núcleo de ciertas células. Dentro de las moléculas celulares que tiene capacidad para comportarse como receptores podemos mencionar: a los neurotransmisores y cotransmisores, los neuromoduladores, las hormonas, y otros mediadores endógenos, que liberados por una célula tienen la capacidad de influir sobre la

actividad de otra. Todas estas sustancias codifican la señal que han de transmitir a través de su receptor.

Entre los tipos de moléculas receptoras encontramos:

- Proteínas:

  -Enzimas (actilcolinestreasa)

  -Transportadores (bomba de sodio)

  -Canales iônicos

  -Receptores adrenérgicos

  -Estructurales (tubulina)
- Lípidos de membrana
- ADN (antineoplásicos, ciertos antibióticos)

Interacción entre el fármaco (ligando) y el receptor

La generación de la respuesta de un fármaco debida a la activación de su receptor específico requiere la participación de un ***mecanismo efector***, que suele causar un cambio en el flujo de un ion o en el nivel de un ***"segundo mensajero".*** Como mencionamos en el párrafo anterior, el receptor tiene dos funciones: unir al ligando específico, y causar la respuesta efectora. Si bien existen otras sustancias que, sin serreceptores, se comportan como elementos diana de los fármacos.

Pudiendo incluir en este grupo a los fármacos que inhiben la actividad de diferentes enzimas (ATPasa Na +Ka + dependiente, los quelantes, etc.)

Respuestas funcionales que pueden desencadenar los receptores

Son diversas las respuestas que pueden causar la unión de un receptor a un fármaco,entre las cuales podemos mencionar:

1- Las modificaciones en el flujo de iones, y, como consecuencia, en los receptores bioeléctricos en cuyo caso el receptor suele estar ligado a canales iónicos.

2- Cambios en la actividad de múltiples enzimas, cuando un receptor está conectado a estructuras membranosas o intracelulares capaces de mediarreacciones químicas, como fosforilación de proteínas, etc.

3- Modificación en la producción y/o la estructura de diversas proteínas, como los receptores que pueden modificar los procesos de transcripción y síntesis de proteínas.

FARMACOLOGÍA
F.O.U.N.L.P.

Mecanismo de acción de los fármacos

Repasemos: cuando un fármaco ingresa a la célula, éste provoca una serie de procesos denominado: ***mecanismo de acción***. Siendo la ***acción*** las modificaciones que el medicamento produce en las funciones de la célula, obteniendo de esta manera una respuesta denominada: ***efecto.***. El sitio de acción se denomina ***biofase*** Los cambios que se producen en el interior celular pueden ser químicos o físicos. Los fármacos al ingresar a la célula toman contacto con diferentes receptores que sehallan en la membrana, dando origen de esta forma al llamado complejo: ***Ligando- receptor***. Entre las moléculas que pueden interactuar con los fármacos explicaremos:

1-Canales iónicos.

2- Bombas de transporte activo de iones y moléculas transportadoras.3-Enzimas intracelulares y extracelulares.

Canales iónicos

Debemos recordar que la membrana celular es de origen lipoproteico, intercalada por carbohidratos, lo que le permite ser esencialmente impermeable al agua y a la mayor parte de las moléculas hidrosolubles, como los iones (K, Na, Ca, H, etc), laglucosa, los aminoácidos y los nucleósidos.

Bombas de transporte activo de iones y moléculas transportadoras

Cada tipo de célula dispone de un conjunto de proteínas transportadoras que seajustan a as necesidades de intercambio iónico y metabólico. Los tipos más importantes son:

Canales iónicos.

Son un conjunto de proteínas que abarcan todo el grosor de la membrana, disponiéndose en forma de canales, permitiendo el flujo pasivo de los iones a favor desu gradiente de concentración. Básicamente transportan agua, o iones específicos. Los canales iónicos se clasifican de acuerdo al ion para el que posean permeabilidad selectiva: Na, K, etc. Los mismos pueden estar cerrados o abiertos, activados por señales especificas, entre las cuales se encuentran:

- La despolarización o modificación del potencial de transmembrana (canal dependiente del voltaje). Son los que regulan la conducción del Na, K y Ca, en respuesta a un potencial de membrana.

-Activación de ligandos extracelulares que interactúan con dominios específicosde la molécula que forma el canal.

FARMACOLOGÍA
F.O.U.N.L.P.

-Elementos intracelulares generados previamente por la acción de los ligandos sobre sus receptores o por el propio organismo celular, como es el caso de los segundosmensajeros, subunidades de proteínas G, ATP, etc.

-Fuerzas mecánicas que tensionan o distienden la molécula que conforma elcanal.

Los canales iónicos pueden encontrarse en tres estados diferentes, dependiendo a las influencias reguladoras:

-Cerrados: y disponibles para ser activados o sea, en reposo.

-Abiertos. O activos,

-Cerrados sin poder ser activados (inactivos o refractarios). Este ocurre cuando elreceptor estuvo expuesto al ligando en forma muy prolongada.

Sistema de cotransporte y antitranspote

Son los sistemas que permiten el paso de los iones a favor del gradiente electroquímico,con el movimiento de otra sustancia o sustancias (iones, glucosa, etc) que van en contrade su gradiente. Si el transporte de ambas sustancias va en la misma dirección, se hablade cotransporte, si lo hace en sentido contrario, se denomina antitransporte. Por el sistema de cotransporte, se permite el paso de aminoácidos y glucosa, junto con el Na. Este sistema se conoce con el nombre de ***proteínas transportadoras***, siendo generalmente, del tipo de las glucoproteínas.

Sistemas de transporte enzimáticos

Este es un sistema de tipo activo, l cual requiere el uso de energía aportada por el ATP. Dentro de ellos encontramos por ejemplo el sistema de bomba de protones, que forman vacuolas para poder ingresar a través de las membranas. En este caso, deben intervenir ciertas enzimas como las denominadas protón-ATPasas. La proteína recoge la energía liberada durante la hidrólisis del ATP para poder trasladar al ion en contra de un gradiente de concentración.

FARMACOLOGÍA
FOUNLP

Receptores asociados a la proteína G

Muchos ligandos endógenos ejercen su acción mediante la interacción con receptores de membrana, que están asociados a distintas proteínas fijadoras GTP, denominada Proteína G.

Existe un número muy variado de proteínas G y farmacológicamente son importantes, ya que constituyen sitios sobre los cuales los fármacos pueden actuar como agonistas ocomo antagonistas. Este sistema, puede ser activado por los segundos y terceros mensajeros.

El sistema de proteínas G está constituído por la fijación de GTP (guanosín trifosfato) yun sector posterior hidrolítico GDP (guanosín difosfato), durante su ciclo funcional.

Mecanismo de acción: Cuando la proteína G está en reposos, la misma posee tres partes: α, β y γ, las que se hallan separadas.

Cuando un medicamento agonista ocupa el receptor en dicha proteína, se produce un cambio en la estructura de la misma quedando de esta forma unidas sus tres partes (α, βy γ), a su vez, la porción α se separa del GDP.

Posteriormente se produce una hidrólisis donde el GTP reemplaza al GDP y la porción α, se disocia de la fracción β y γ.

De esta forma, la fracción α se une al GTP y activa así a la proteína G.

El ciclo se cierra, cuando la subunidad α hidroliza al GTP convirtiéndolo en GDP.



Diferentes mecanismos de acción de los fármacos

La acción de un medicamento puede ser local, general o sistémico. El modo de acciónde los fármacos o su efecto puede producirse a través de diferentes mecanismos, entre los más importantes mencionaremos:

1- ***Estimulación***: en este caso, generalmente se produce un aumento de las funciones celulares.

2- Depresión: Es el efecto inverso al anteriormente mencionado, se produce por una disminución de las funciones.

3- Irritación: se produce ante una estimulación violenta que ocasiona una lesión,pudiendo en algunos casos causar una destrucción.

4- Reemplazo: cuando se sustituye la secreción normal de una hormona, faltante en el organismo. Ej. Insulina en un diabético.

5- Acción antinfecciosa: cuando se produce un mecanismo quimioterápico, es el caso de los antibióticos, que causan la inhibición o muerte de ciertos microorganismos.

6- Propiedades osmóticas: este mecanismo lo utilizan ciertos fármacos como el caso de las soluciones salinas, cuando no pueden cruzar las membranas permeables al agua,sino que actúan atrayéndolas hasta alcanzar el equilibrio osmótico dentro y fuera de lacélula.

7- ***Surfactantes***: cuando se aplica el mecanismo de limpieza, como el caso de losjabones.

Cada uno de estos mecanismos será explicado en los capítulos sucesivos al tratar los distintos tipos de fármacos utilizados en Odontología.

FARMACOLOGÍA
F.O.U.N.L.P.

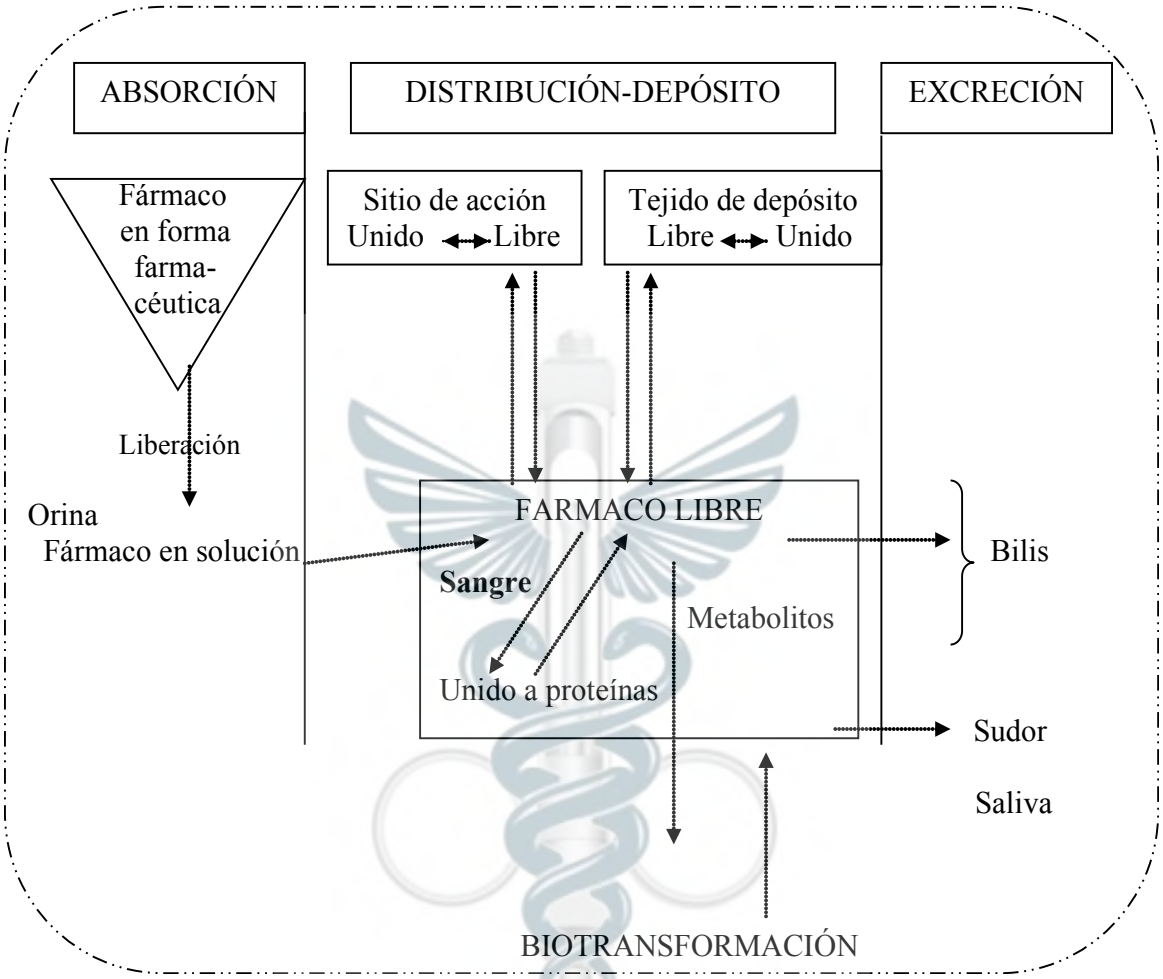
CAPITULO 2

FARMACOCINÉTICA

Es la rama de la farmacología que estudia el movimiento de las drogas a través del organismo en función del tiempo y de la dosis. Comprende los procesos de absorción, distribución, biotransformación y excreción. Todos los procesos farmacocinéticos implican el transporte del fármaco a través de membranas biológicas.







-Procesos farmacocinéticos-

Paso de los fármacos a través de las membranas biológicas

Composición y estructura de las membranas biológicas

Es indispensable conocer la estructura de la membrana debido a su estrecha relación con la farmacocinética.

FARMACOLOGÍA
F.C.Q.U.N.L.P.

Repasemos

Organización general de las células eucariotas

La célula típica eucariota es compleja, consta de distintos compartimentos:

1- **El núcleo**, ubicado en la zona central limitado por la envoltura nuclear.

2- **El citoplasma**, ubicado entre el núcleo y la membrana plasmática, contiene organelas e inclusiones.

3- **La membrana plasmática**, que separa a la célula del medio externo y en muchas ocasiones presenta diferenciaciones.

Como organismo autónomo, la célula es capaz de desempeñar todas las funciones requeridas para la vida y de desarrollarse de manera autónoma. Reunida con otras formando tejidos, se especializa en una determinada función y pierde su autonomía. Ver el esquema.

Membrana celular (Plasmática)

La membrana plasmática es una capa delgada que solo puede ser observada al microscopio electrónico, debido a su pequeño tamaño (5nm). Químicamente se encuentra formada en mayor parte por un 50% de lípidos y 50% de proteínas en peso.

Posee diferenciaciones y una variedad de complejos de unión entre una célula y otra.

Sus funciones son:

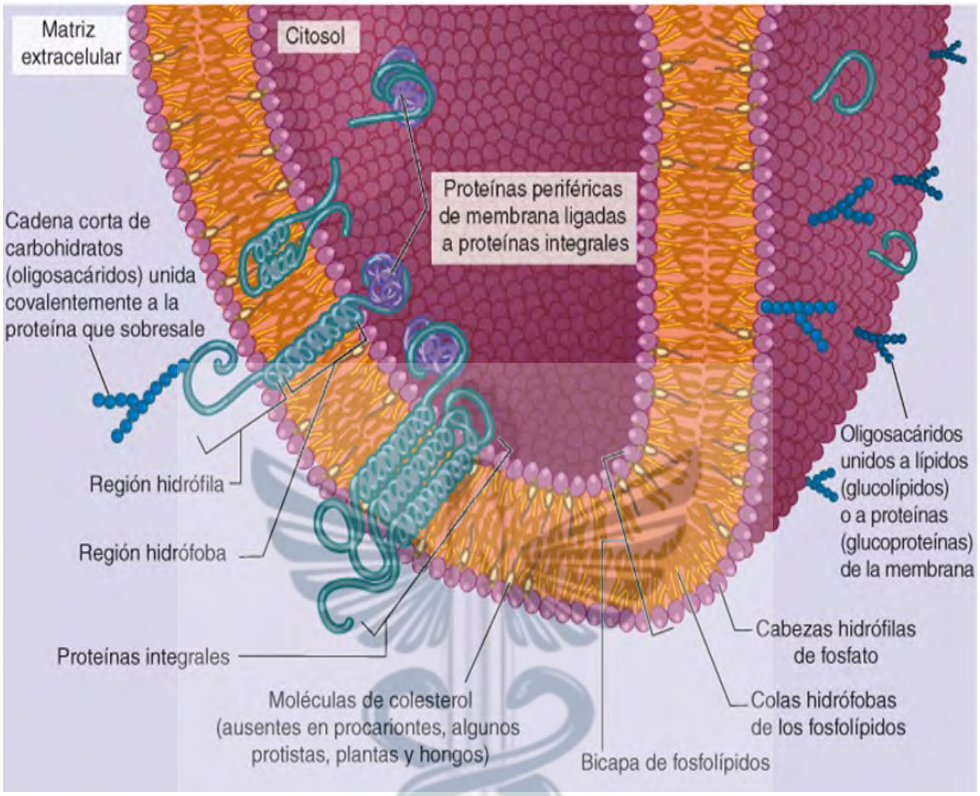
- Controlar de manera selectiva el ingreso de solutos, de moléculas de agua y de moléculas de gran tamaño (a través de la endocitosis, y salida de productos no propios a través de exocitosis).
- Limitar exteriormente a las células (protege su individualidad) y es indispensable para que estas puedan regular su composición interna, manteniendo sus condiciones constantes a pesar de los cambios del medio externo. Pero no por ello constituye una capa aislante, sino que permite el intercambio de sustancias y energía entre el interior y exterior de la célula.

Organización molecular de la membrana celular:

En 1935, Danielli y Davson pudieron demostrar que la membrana plasmática estaba compuesta por una bicapa lipídica con proteínas dispuestas en capas.

En 1972, Jonathan Singer y Gareth Nicholson, propusieron el modelo de "*mosaico fluido"*, aceptado en la actualidad**.** Los mencionados autores señalan que los fosfolípidos junto a unas proteínas, se unen a otras proteínas periféricas. La disposición de sus elementos, se puede afirmar que se modifica con el tiempo, debido a que las proteínas tienen capacidad de desplazarse. En cuanto a los fosfolípidos, tienen dos regiones básicas: una hidrófoba (repele el agua) y otra hidrófila (afín con el agua); carácter proporcionado por los grupos fosfatos.

FARMACOLOGÍA
FOUNLP



Modelo de mosaico fluido

Las proteínas intrínsecas se encuentran ubicadas en el interior de la membrana de forma transmembranosa, es decir que se proyectan hacia ambas superficies.

Las proteínas extrínsecas, no penetran en el interior, solamente se unen por interacciones débiles (uniones iónicas) a fosfolípidos o a proteínas integrales.

Otra característica es la presencia de poros o canales que comunican el interior con el exterior de la célula. Estos están constituidos por proteínas, una o más, que se disponen formando un conducto a través del cual sólo pueden pasar una o pocas sustancias; son por lo tanto canales o poros selectivos.

Otras funciones importantes de las proteínas de la membrana: función de receptores, que al ponerse en contacto con ciertas moléculas extracelulares emiten una señal al interior, o son enzimas, que catalizan (posibilitan y aceleran) ciertas reacciones químicas que se dan en esta zona.

<u>Las funciones de las proteínas de membrana se pueden sintetizar en cinco puntos:</u>

a) Adhesión celular, se unen firmemente las membranas de las células adyacentes.
b) Ser canales proteicos entre dos células (llamados unión de hendidura) permiten el paso de moléculas pequeñas.
c) Trasporte, permiten el paso selectivo de moléculas esenciales, en forma pasiva o activa.

FARMACOLOGÍA F.C.U.N.L.P.

d) Ser receptoras de señales, se unen a moléculas portadoras de señales externas y luego transfieren el mensaje al interior.
e) Enzimática representada por proteínas intrínsecas con sitios activos en la superficie de la membrana o en el interior de ella.

En la composición química de la membrana plasmática, también se encuentran **cadenas de carbohidratos** que sobresalen de la cara exterior de la membrana, unidas a lípidos y proteínas de membrana, cuyas funciones se vinculan con la adhesión de células y con reconocimiento de moléculas en la superficie de membrana. Se presentan como oligosacáridos o monosacáridos, unidos frecuentemente a proteínas o a lípidos (glucolípidos).

Las células reúnen sobre su superficie externa un conjunto de glúcidos provenientes de diferentes zonas celulares, de glucoproteínas o glucolípidos intrínsecos. Es así que se forma una capa denominada *glucocalix*, cuyo espesor aproximado es entre 10 a 20 nm, que puede ser observada al microscopio electrónico de barrido como filamentos ramificados que parten de la unidad de membrana.

En las células eucariotas todas las membranas, incluidas las de las organelas presentan una estructura general similar.

MECANISMOS DE BIOTRASPORTE A TRAVÉS DE LAS MEMBRANAS CELULARES

La membrana plasmática o celular, regula el intercambio de iones y moléculas entre la célula y el medio extracelular.

El pasaje de sustancias a través de la célula se puede dividir en dos grupos,:

1- Los iones y moléculas pequeñas que son transportados sin producir cambios en la membrana.
2- Las macromoléculas o partículas mayores se desplazan en masa mediante mecanismos que generan cambios en la membrana (fagocitosis, pinocitosis o exocitosis).

FARMACOLOGÍA
F.O.U.N.L.P.

PERMEABILIDAD DE LA MEMBRANA A MOLÉCULAS PEQUEÑAS:

El paso de pequeñas moléculas a través de la membrana puede producirse a favor o en contra del gradiente de concentración.

Permeabilidad pasiva:

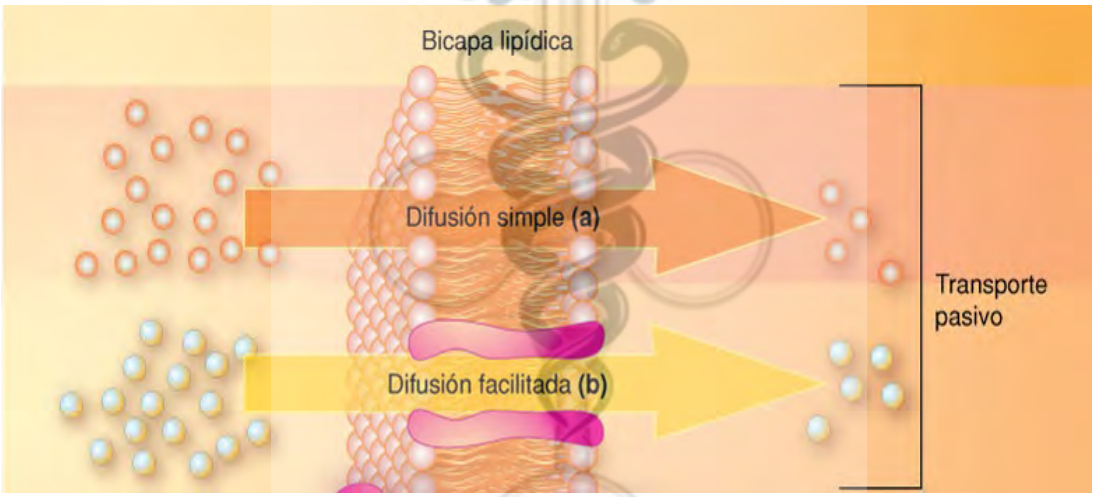
El transporte es a favor del gradiente de concentración, por lo tanto no hay gasto de energía. Pude producirse por:

a- ***difusión simple a través de la bicapa de lípidos*** de la membrana.

b- ***difusión facilitada mediante proteínas transportadoras especiales*** (canales iónicos o permeasas).

Las moléculas pequeñas hidrofóbicas atraviesan la membrana con facilidad, siendo la rapidez directamente proporcional a su liposolubilidad y a su pequeño, por ej, los gases, el benceno y los medicamentos liposolubles.

Las moléculas hidrofílicas también difunden siempre que no estén cargadas y que posean pequeño tamaño. Por ej. El metanol, el etanol, y el glicerol.



Transporte pasivo o difusión facilitada:

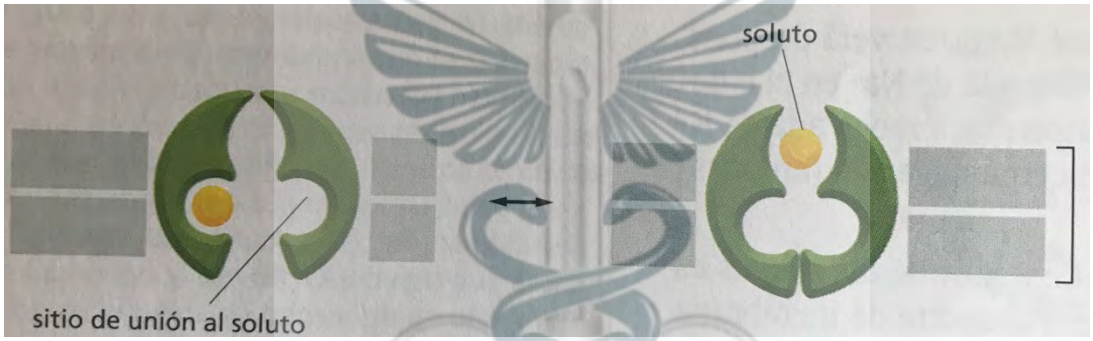
Se realiza a favor del gradiente de concentración con la intervención de proteínas transportadoras que pueden ser de dos clases: "**Canales iónicos**" o "**Permeasas**".

El *transporte pasivo* se diferencia de la *difusión simple* en la velocidad del pasaje de sustancias.

En la difusión simple en directamente proporcional a la diferencia de concentraciones, en cambio en el transporte pasivo, si bien también la velocidad aumenta con la diferencia de concentración, se distingue en que llega a un límite cuando las permeasas o los canales iónicos alcanzan la máxima velocidad.

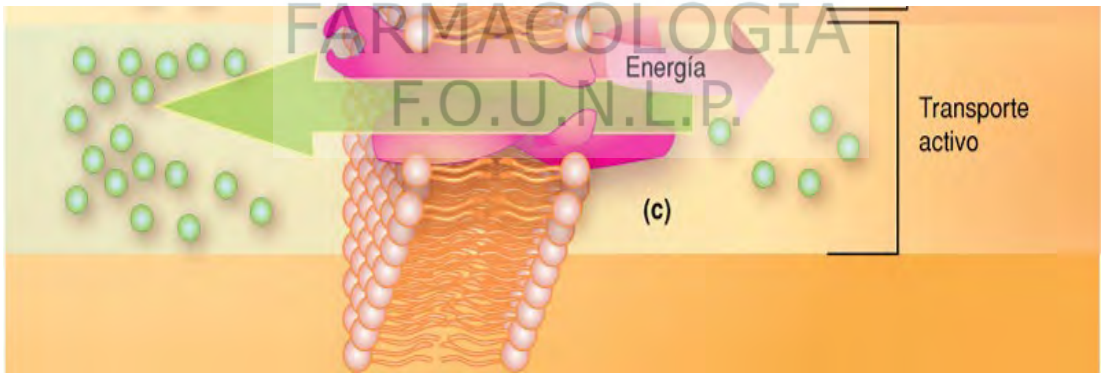
FARMACOLOGÍA F.O.U.N.L.P.

Canales iónicos: Están representados por un conjunto de proteínas que cruzan a la membrana plasmática en todo su espesor y permiten el flujo pasivo de iones a través de la misma. Son altamente específicos para determinados iones, de los cuales algunos se encuentran abiertos permanentemente, mientras que otros abren o cierran regulados por señales químicas (, eléctricas (por cambios electroquímicos por diferencias de concentraciónescomoo ocurre con el Na) o mecánicas (por estiramiento de la membrana).
Permeasas: también denominadas transportadores o *carriers (*en inglés*),* constituyen un grupo de proteínas que se unen a determinadas sustancias con muy alta especificidad para permitir su paso a través de la membrana por transporte pasivo.



Permeabilidad activa:
Se produce cuando el transporte se realiza en contra del gradiente de concentración (c) e implica un gasto de energía. Se divide en **transporte activo primario, mediante proteínas transportadoras** (diversas categorías de bombas) en el que la energía proviene de la utilización directa del ATP; y **transporte activo secundario o indirecto, en el cual una sustancia atraviesa en contra del gradiente de concentración** empleando la energía que genera otra sustancia que pasa por la membrana simultáneamente a favor del gradiente de concentración pero disipando energía**.**

FARMACOLOGÍA
F.O.U.N.L.P.



PASAJE DE SUSTANCIAS DE MAYOR TAMAÑO

Las moléculas de tamaño mayor que los monosacáridos, necesitan de la presencia de proteínas para a travesar la membrana.

Las partículas cargadas necesitan proteínas porque se rodean de una capa acuosa que les confieren mayor tamaño.

El pasaje de iones, aminoácidos, monosacáridos o de moléculas hidrofílicas mayores, se realiza mediante proteínas transportadoras especiales. Cada proteína es específica para cada molécula con capacidad de discriminar entre diferentes aminoácidos o diferentes monosacáridos.

Pase de macromoléculas por endocitosis o exocitosis

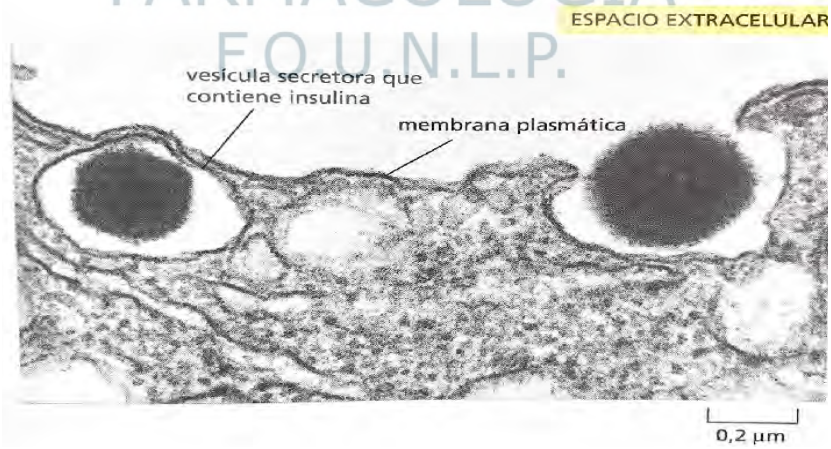
Algunas sustancias ingresan o salen de la célula formando vesículas mediante fisión o escisión de la membrana plasmática.

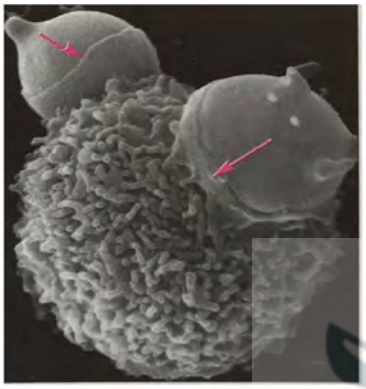
Endocitosis: se produce cuando una porción de la membrana se invagina en su lado externo, cuya profundización rodea a la sustancia que va a ingresar junto a sustancia extracelular. Seguidamente se estrangula la membrana formando un endosoma que contiene al elemento internalizado. Si ingresa una macromolécula o un microorganismo, se denomina **fagocitosis y la vesícula formada es un fagosoma.** También puede ingresar solamente sustancia extracelular y se denomina **pinocitosis.** Los procesos de endocitosis están regulados por la señalización celular.

Exocitosis: se desencadena cuando algunas vesículas del medio intracelular se fusionan a la membrana plasmática con la liberación al exterior del contenido de la vesícula. Este proceso permite la liberación de enzimas, hormonas u otras sustancias necesarias en respuesta a una señal o estímulo externo.

EXOCITOSIS

FARMACOLOGÍA
F.C.U.N.L.P.



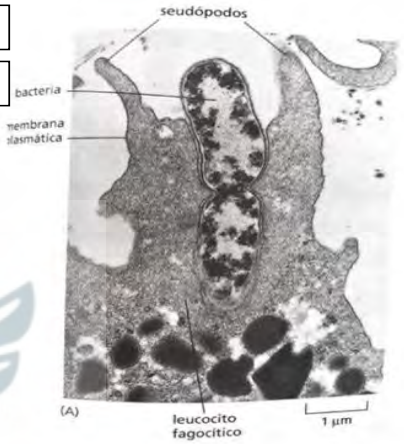


PSEUDÓPODOS

BACTERIA

M. PLASMÁTICA

ENDOCITOSIS



La baja permeabilidad de la membrana lipídica es aumentada y se hace selectiva por las proteínas de transmembrana y actúan como:

- Canales para diversos tipos de iones
- Transportadores de moléculas en uno u otro sentido
- Como bombas que concentran determinados iones en el interior de la célula (K^+) manteniendo la baja concentración de Na^+ y Ca^+.

La permeabilidad de la membrana determina:

- El ingreso de sustancias
- El ingreso de moléculas medicamentosas
- El pasaje de agua
- La síntesis de sustancias
- La eliminación de deshechos

FARMACOLOGIA
F.C.E.U.N.L.P.

Mecanismos por los cuales los fármacos atraviesan la membrana

A- Procesos pasivos

a) Difusión pasiva

b) Filtración

B- Transporte especializado

a) Difusión facilitada

b) Transporte activo

C- Otros sistemas de transporte

a) Endocitosis-Exocitosis

b) Utilización de ionóforos y liposomas

A- Procesos pasivos

a) Difusión pasiva

Por difusión pasiva atraviesan las membranas solutos de pequeño tamaño, moléculas que, por su liposolubilidad, son capaces de disolverse en la membrana celular y que se hallan en mayor concentración de un lado que de otro. La velocidad de transporte es proporcional al coeficiente de partición lípido/agua. Se entiende por coeficiente de partición lípido/agua a la ***"proporción en que una sustancia se disuelve en aceite y agua"***. A mayor relación más fácilmente atravesará la membrana.

*** Influencia del pH**

La mayoría de los fármacos son ácidos o bases débiles por tal motivo, en solución acuosa, pueden encontrarse en dos formas: ionizadas y no ionizadas. La fracción ionizada es hidrosoluble y poco difusible, lo mismo sucede si el tamaño de la partícula es grande. La fracción no ionizada es liposoluble y difunde a través de la membrana celular. Según lo expresado podemos deducir que el pasaje de la molécula de un lado a otro de la membrana está condicionado por el grado de ionización de la misma.

El grado de ionización de una molécula depende de:

- Su naturaleza ácida o básica
- Su pKa
- El pH del medio

FARMACOLOGÍA
FOUNLP

El grado de ionización de las drogas (pKa) es una constante que depende del pH del medio así, podemos definir: ***"El pKa de una droga es el pH en el que el compuesto tiene la mitad de sus moléculas disociadas y la otra mitad sin disociar".***

Es así que:

* un fármaco ácido estará más disociado cuanto más alcalino sea el medio

* un fármaco ácido estará no disociado en un medio ácido

Lo mismo sucede con las bases

* un fármaco alcalino estará más disociado cuanto más ácido sea el medio

* un fármaco alcalino estará no disociado en un medio alcalino

Un ejemplo es: el AAS (ácido acetil salicílico) con un pKa 3,5 estará no disociado en el pH gástrico ácido y se absorberá en el estómago. Mientras que un fármaco, como la atropina, con un pKa 10 estará muy ionizado en el pH gástrico y no se absorberá, pero sí lo hará en el intestino.

Conclusión

La posibilidad de atravesar la membrana

- **Depende de la concentración de la forma no ionizada o no disociada (Está determinada por el pH del medio y el pKa de la droga)**

Por lo tanto:

- **Los ácidos débiles se absorben mejor en medio ácido**
- **Las bases se absorben mejor en medio alcalino o ligeramente ácido.**

b) Filtración

En la filtración el paso de los fármacos se produce a través de los poros acuosos de la membrana. Los fármacos no liposolubles atraviesan las membranas biológicas por filtración si su tamaño molecular es inferior al diámetro de los poros y además debe existir diferencia de presión hidrostática de uno y otro lado de la membrana.

B- Transporte especializado

a) Difusión facilitada

Este transporte lo utilizan moléculas que tienen un tamaño demasiado grande para difundir por los poros y que, debido a su polaridad, tampoco son capaces de atravesar la membrana celular por lo que necesitan fijarse a proteínas transportadoras que la transfieren de un lado a otro de la membrana, a favor de un gradiente de electroquímico. Este pasaje no implica consumo energético.

c) Transporte activo

Es el pasaje de una sustancia a través de las membranas en contra del gradiente electroquímico. Requiere consumo energético y la utilización de proteínas de membrana con función transportadora.

C- Otros sistemas de transporte

a) Endocitosis-Exocitosis

Son mecanismos por medio de los cuales las macromoléculas y partículas pueden ingresar a la célula o ser eliminadas. Esto implica la ruptura de la membrana celular.

FARMACOLOGÍA
FCUNLP

b) Utilización de ionóforos y liposomas

Los **ionóforos** son moléculas de pequeño tamaño, hidrófobas, que se disuelven en la bicapa lipídica y permiten el paso de iones a través de la membrana.

Los **liposomas** son vesículas sintéticas formadas por capas de fosfolípidos que pueden contener fármacos hidrosolubles, liposolubles u otras sustancias, que son transportados a diferentes células.

ABSORCIÓN

Para que una droga cumpla su acción farmacológica en el sitio de acción es necesario que se cumplan los mecanismos de absorción. Esto implica el pasaje a través de las membranas biológicas para así penetrar a la circulación sanguínea. La penetración puede ser directa por inyección Intravenosa (IV) o Intraarterial o realizarse a través de depósitos como el tubo digestivo, el tejido subcutáneo y el músculo. La vía de administración es la que indica el sitio por donde el medicamento es introducido y depositado para ser absorbido.

Factores que influyen en la velocidad de absorción

1. Velocidad de disolución

La velocidad de disolución depende de la solubilidad y el pH del medio. La solubilidad puede modificarse en los casos de los ácidos o bases mediante la formación de sales. Las sales producen una mayor ionización del compuesto lo que aumenta la solubilidad en agua. A su vez el grado de ionización depende del pH del medio y del pKa del medicamento y la disolución del medicamento en el medio acuoso depende de la solubilidad en agua y del grado de ionización.

Las sales más ionizadas se absorben menos

Las sales menos ionizadas se absorben más

2. Superficie de absorción

Cuanto mayor es la superficie de absorción más rápidamente se absorberá el fármaco. Las superficies más extensas son: el epitelio del intestino delgado y los alvéolos pulmonares.

3. Vascularización en el sitio de absorción

Cuanto mayor es la irrigación del sitio en donde se absorbe el fármaco más rápido se absorberá.

4. Vía de administración

La vía de administración influye en la absorción ya que cada vía presenta particularidades como, por ejemplo, en la vía inyectable, la permanencia del medicamento en el sitio de absorción es indefinida.

FARMACOLOGÍA
FOUNLP

Mientras que en las vías enterales la absorción es limitada y distinta para cada sector (estómago, intestino delgado, intestino grueso, mucosa bucal, etc.).

Biodisponibilidad

La biodisponibilidad se define como:

"La droga absorbida y la velocidad con que lo hace medida por sus niveles sanguíneos, por excreción renal o por su acción farmacológica, en experimentos cortos in vivo".

Esto significa que el organismo dispone de la droga que se absorbe y no de la cantidad de droga administrada en consecuencia podemos definir como ***la fracción de dosis administrada de un fármaco que alcanza la circulación sistémica en su forma activa.***

Vías de administración

Las vías de administración son los lugares utilizados para la introducción del fármaco en el organismo. Se define como:

" La forma en que se administra el medicamento para lograr una concentración eficaz del mismo, en el sitio de acción".

Para que los fármacos se pongan en contacto con los tejidos u órganos deben atravesar piel y mucosas. La mayoría de los medicamentos pueden administrarse por diferentes vías y su elección depende del agente y del estado del paciente.

Factores que rigen la elección de la vía de administración

1. Propiedades físicas y químicas del fármaco: sólido, líquido, gas, estabilidad, solubilidad, etc.
2. Sitio de acción: puede ser local o sistémico
3. Velocidad y grado de absorción del fármaco desde las diferentes vías.
4. Efecto de los jugos digestivos y metabolismo.
5. Precisión de la dosis.
6. Rapidez de la respuesta deseada: tratamiento de emergencia o tratamiento habitual.
7. Estado del paciente: inconciente, vómitos, etc.

FARMACOLOGÍA
F.C.E.U.N.L.P.

Las vías de administración se clasifican en:

a) de acción local o tópica

b) de acción general o sistémica se dividen en:

**** Enterales o Mediatas o Indirectas***

Oral

Sublingual

Rectal

**** Parenterales o Inmediatas o Directas***

Inhalatoria

Inyectables

Subcutánea – Submucosa

Intramuscular (IM)

Intravenosa (IV)

Intraarterial

Intradérmica

Intraperitoneal

Intrapleural
Intraarticular
Intraósea o Intramedular
Intrarraquídea
Intraneural
Intracardíaca

**** Otras vías***

Vía cutánea

a. de acción local o tópica

Esta vía consiste en la administración del medicamento en la superficie donde ejercerá su acción. Los sitios de aplicación son piel y mucosas. También existen formas de administración por vía oral de fármacos no absorbibles que tienen acción local sobre la mucosa digestiva; como así también, por vía inhalatoria sobre la mucosa bronquial; en mucosa bucal se utilizan antisépticos, hemostáticos, colutorios, buches, etc.

b. de acción general o sistémica

Se clasifican en vías enterales y parenterales.

1. Vías enterales

Las vías enterales utilizan el tracto gastrointestinal como sitio de absorción.

Vía oral

La administración por esta vía se produce por deglución del fármaco y se absorbe en el aparato gastrointestinal. Es la forma de administración más frecuente, segura y cómoda, no es invasiva, no es necesaria la asistencia de otra persona y es económica.

Su desventaja es que puede inactivarse con los jugos gástricos o en el hígado y es la vía de absorción más lenta e irregular ya que no se absorbe el 100% de la dosis administrada.

Pueden administrarse formas farmacéuticas sólidas (comprimidos, comprimidos de acción prolongada, grageas, cápsulas, etc.) y líquidas (elixires, jarabes, suspensiones, etc.)

Absorción gástrica

La principal función del estómago es de depósito, digestión química y mezcla. No es un órgano de absorción.

FARMACOLOGÍA
FCUNLP

No obstante ello en la mucosa gástrica se pueden absorber ácidos débiles como los salicilatos, en los que predominan las formas no ionizadas en el jugo gástrico; mientras que los fármacos básicos están, en gran medida, ionizados y mayormente se absorben en el duodeno. También se absorben fármacos liposolubles no ionizados como el alcohol.

Absorción en el intestino delgado

En este nivel se absorben fácilmente agua y electrolitos y no electrolitos de moléculas pequeñas. El intestino posee una enorme superficie de absorción dada por las vellosidades y una gran vascularización del epitelio, cualidades decisivas para la absorción de fármacos, también es importante la presencia de bilis que favorece la absorción de sustancias liposolubles como las vitaminas y los carotenos. La mayoría de los fármacos se absorben a este nivel.

Absorción en el intestino grueso

En el intestino grueso sólo se absorben agua, sodio y otros electrolitos.

Vía sublingual

En esta vía de administración el medicamento entra en contacto con la mucosa bucal y se absorbe allí. La mucosa bucal posee un epitelio muy vascularizado donde los fármacos pueden absorberse y lo hacen a nivel de la base de lengua y en la mucosa yugal. Los medicamentos administrados por esta vía eluden el sistema porta ya que el sistema venoso de la boca drena directamente en la vena cava superior; así, elude el paso por el hígado y como consecuencia, también su inactivación.

También se evita la inactivación por los jugos gástrointestinales. Se absorben ácidos y bases muy débiles con la mayoría de sus moléculas no disociadas.

El medicamento debe estar en solución acuosa o disolverse fácilmente, tener tamaño molecular pequeño o coeficiente de partición lípido/agua muy alto. Es una vía de administración fácil y económica.

FARMACOLOGÍA
F.O.U.N.L.P.

Vía rectal

Por esta vía, el medicamento es depositado en el recto y se absorbe allí (supositorios) y en el colon e intestino delgado (enemas). Su absorción es irregular e incompleta pues se mezcla con el contenido rectal y no está en contacto con la mucosa. Las formas farmacéuticas utilizadas son supositorios, enemas, etc. Cuando el fármaco se absorbe a nivel de las venas hemorroidales externas y medias eluden su paso por el sistema porta ya que desembocan directamente en la vena cava; pero si se absorben a nivel de las venas hemorroidales internas no lo eluden y vierten su contenido en el sistema porta.

Esta vía de administración es utilizada en paciente inconsciente o que padece de vómitos recurrentes, también es muy usada en niños y cuando el fármaco es irritante para la mucosa gástrica o se destruye por el pH o enzimas digestivas.

2. Vías Parenterales

Vía inhalatoria

La vía inhalatoria es utilizada para la administración de anestésicos generales y algunos fármacos en aerosol y nebulización. El medicamento puede actuar en forma local en las vías respiratorias como también se puede absorber y tener acción sistémica. La absorción es rápida gracias a la amplia superficie y abundante irrigación.

Vías inyectables

Al utilizar las vías inyectables se produce efracción de los tejidos, es decir que se debe atravesar la barrera epitelial por medio de una inyección para depositar el fármaco en el medio interno. La acción del fármaco es más rápida hay seguridad que el medicamento ejercerá su acción, que la dosificación es exacta, no produce irritación gástrica ni vómitos, se indica su utilización en pacientes inconcientes, no es afectada por los alimentos ni jugos digestivos y se puede utilizar en emergencias. Pero también existen riesgos por la rapidez de acción, necesita técnicas especiales para su aplicación, la solución debe estar estéril, puede ocasionar complicaciones locales como infección, flebitis y abscesos en la zona de inyección, es dolorosa y requiere intervención de otras personas.

Vía intramuscular

El fármaco se deposita en la masa muscular (glúteo, deltoides, triceps, etc.) las fibras musculares otorgan una gran superficie de contacto y abundante vascularización. La absorción es rápida y buena.

Vía intravenosa

El fármaco se deposita directamente en el torrente circulatorio, en una vena y llega al sitio de acción sin sufrir alteraciones, se debe inyectar lentamente durante no menos de un minuto. Pueden ser administrados grandes volúmenes de solución y productos irritantes. La dosis requerida es menor ya que la biodisponibilidad es del 100%.

Vía intraarterial

En esta vía el fármaco también se deposita directamente en el torrente circulatorio pero en este caso es en una arteria. Es útil en el tratamiento de neoplasias y para utilizar medios de contraste para realizar, por ejemplo, una arteriografía.

FARMACOLOGÍA
FOUNLP

Vía intradérmica

Por esta vía el fármaco se inyecta en la piel dando lugar a un habón o por medio de múltiples punciones en la epidermis con una gota de fármaco. Rara vez se utiliza. Es útil para administrar vacunas como por ejemplo la BCG.

Vía intraarticular

Se utiliza para inyectar el fármaco en el interior de una articulación.

Puede actuar a nivel local o se absorbe.

Otra vía

Vía cutánea

Los fármacos muy liposolubles aplicados sobre piel pueden absorberse en forma lenta y prolongada. Esta vía evita el sistema porta. Las formas farmacéuticas utilizadas son semisólidas como: pomadas, cremas, etc. otra forma de aplicación es por medio de parches adhesivos que contienen la dosis del fármaco y la liberan hacia la circulación sistémica a una velocidad constante. Por lo general se aplican en el tórax, abdomen, glúteos, región mastoidea y lumbar.

-Vías de administración y su correspondiente vía de absorción

VÍAS DE ADMINISTRACIÓN		SITIO DE ABSORCIÓN	SE ABSORBEN	
VÍA ENTERAL	Oral	Tracto gastrointestinal	Sust. liposolubles	CON ABSORCIÓN
	Sublingual	Boca	Sust. liposolubles	
	Rectal	Intestino grueso y recto	Sust. liposolubles e Hidrosulubles	
VÍA PARENTERAL	Inhalatoria	Alvéolos pulmonares	Gases y líquidos volátiles	
	Intradérmica	Dermis		
	Subcutánea	Tej. Celular subcutáneo	Sustancias Liposolubles e Hidrosolubles	
	Intraósea-Intramedular	Tej medular		
	Intraperitoneal	Peritoneo		
	Intramuscular	Músc. Estriado		
	Intravenosa			SIN ABSORCIÓN
	Intraarterial			
	Intracardíaca			

FARMACOLOGÍA F.C.M.U.N.L.P.

DISTRIBUCIÓN

La distribución estudia el transporte de los fármacos en la sangre y su posterior penetración en los tejidos. El grado de distribución depende de su liposolubilidad, la ionización, el grado de unión a las proteínas y las diferencias del flujo sanguíneo regional. El fármaco se desplaza hasta que se establece un equilibrio entre el que se encuentra libre en el plasma y el de los líquidos tisulares. Es importante conocer el ***volumen aparente de distribución***: Es una constante de proporcionalidad que relaciona la cantidad total del fármaco en el organismo, en un momento dado, con la concentración plasmática.

Transporte de los fármacos en el plasma

En el plasma el fármaco interactúa con las proteínas. Las albúminas son las proteínas más abundantes, con mayor superficie y capacidad de fijación a sustancias exógenas; de esta forma el fármaco es transportado por las proteínas en el plasma constituyendo una unión reversible. Solamente el fármaco libre difunde a los tejidos y órganos ya que la fracción unida no atraviesa la barrera endotelial. La fracción unida a las proteínas se va liberando paulatinamente para alcanzar un equilibrio con la fracción libre a medida que accede a los distintos órganos.

Acceso del fármaco a los tejidos

Los fármacos, desde el plasma pasan al líquido intersticial y para ello debe atravesar la barrera que constituye el endotelio capilar. Las sustancias que lo atraviesan son liposolubles y lo hacen por difusión mientras que las sustancias hidrosolubles pasan por filtración. El glomérulo renal filtra casi todos los componentes del plasma excepto las proteínas. Los sinusoides hepáticos tienen lugares donde no hay endotelio y las sustancias pasan libremente. En la circulación cerebral y placenta la permeabilidad es menor y se acerca a la de la membrana celular.

FARMACOLOGÍA
FOUNLP

Transferencia del fármaco al cerebro y al líquido cefalorraquídeo

Las moléculas deben atravesar la pared de los capilares cerebrales que constituye la barrera hematoencefálica. Las sustancias que salen de los capilares deben atravesar una sucesión de membranas para llegar al cerebro, entre ellas el epitelio de los plexos coroideos cuyas células está estrechamente unidad entre sí. Esta barrera le da al SNC cierta impermeabilidad que le confiere protección contra efectos nocivos de diversas sustancias que ingresan al organismo.

Atraviesan esta barrera:

Por difusión: Sustancias liposolubles
Electrolitos
Sustancias hidrosolubles de moléculas pequeñas

Por transporte activo: Aminoácidos
Glucosa

Transferencia a través de la placenta

La placenta posee membrana lipoproteica que permite el paso de fármacos liposolubles e impide parcialmente el paso de los hidrosolubles. Cuando existe alta concentración del fármaco en el plasma o se encuentra en la circulación materna por períodos prolongados puede afectar al feto.

Pueden atravesar la placenta sustancias liposolubles:

Por transporte pasivo: Anestésicos generales
Nicotina
Barbitúricos

Por transporte activo: Aminoácidos

Por difusión facilitada: Glucosa

Acumulación y depósito

Cuando las drogas llegan a los tejidos pueden encontrarse en el sitio de acción o en otros sitios. Pueden acumularse o depositarse en distintas estructuras.

Acumulación

Es el aumento progresivo de la concentración de una droga en el organismo cuando la absorción es mayor que la eliminación y se produce en relación a la frecuencia de administración. Este fenómeno lleva a la toxicidad. Los órganos de acumulación son:

Células
Hueso
Dientes
Proteínas

Depósito

El depósito de un fármaco se produce por la afinidad selectiva de ciertas drogas por determinados tejidos. Debido a que hay un equilibrio reversible con la fracción en el plasma el medicamento se libera por requerimiento.

FARMACOLOGÍA
F.O.U.N.L.P.

Los fármacos se de depositan en:

Tejido adiposo

Proteínas

BIOTRANSFORMACIÓN O METABOLISMO

La biotransformación o metabolismo se refiere a los cambios químicos que sufren los medicamentos en el organismo. Algunos fármacos sufren biotransformación y luego son eliminados. En este proceso se modifica al medicamento con los siguientes resultados:

- ***Inactivación***

La mayoría de los fármacos y sus metabolitos activos se vuelven inactivos o disminuyen su actividad. Ej.: lidocaína, paracetamol

- ***Metabolito activo de un fármaco activo***

Hay fármacos activos que son convertidos en uno o más metabolitos activos.

- ***Activación de un fármaco inactivo***

Hay fármacos inactivos que en el organismo se convierten en uno o más metabolitos activos. El fármaco inactivo, llamado *profármaco*, es estable, tiene mejor biodisponibilidad y otras propiedades farmacocinéticas. La biotransformación se lleva a cabo en el interior de la célula gracias a la acción de enzimas o en el líquido extracelular principalmente del hígado como así también en riñón, plasma, pulmones e intestino.

Reacciones de biotransformación

Las reacciones de biotransformación originan metabolitos que son más hidrosolubles, menos liposolubles, más polares y más ionizadas que el fármaco original.

Estas reacciones se dividen en grupos dos fundamentales:

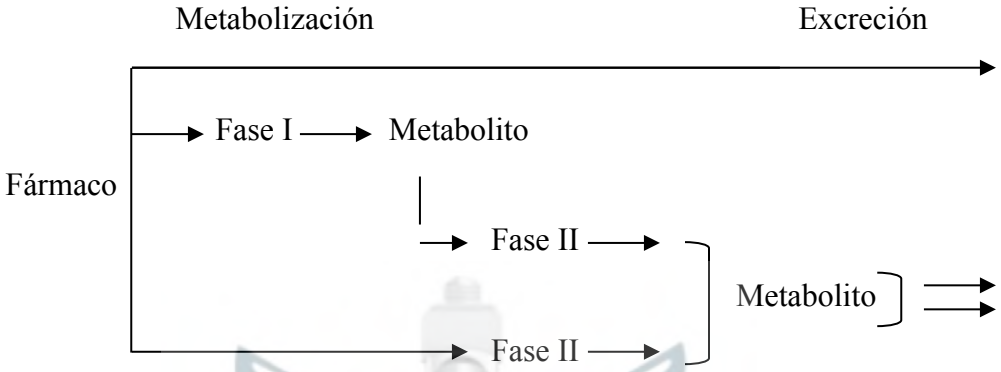
1. ***Reacciones no sintéticas (fase I)***

Incluyen la oxidación, reducción e hidrólisis. Por medio de estas reacciones generalmente se originan metabolitos inactivos o con disminución de su actividad farmacológica.

2. ***Reacciones sintéticas (Fase II)***

En esta instancia se llevan a cabo reacciones de conjugación o sus metabolitos de fase I con un sustrato endógeno (hidrato de carbono o aminoácidos para formar un ácido orgánico polar muy ionizado que se excreta fácilmente por orina y bilis. En éste proceso la droga activa se combina con: ácido glucurónico (glucuronización), ácido acético (acetilación), grupos metilo (metilación), ácido sulfúrico (sulfoconjugación), glicina, glutatión.

FARMACOLOGÍA
FQUNLP



Los procesos de biotransformación se realizan con la participación de actividad enzimática.

PODER CATALÍTICO DE LA ENZIMA

El poder catalítico de la enzima: se expresa por la actividad molecular, y este es el número de moléculas, de sustrato transformada por minuto por una molécula de enzima en presencia de una concentración óptima de sustrato.

La velocidad de la reacción depende de la cantidad de complejo E-S (enzima-sustrato) que se forme y de la facilidad con que el mismo logró descomponerse posteriormente.

Cualquier factor capaz de modificar la formación o estabilidad del complejo E-S influirá en la velocidad de la reacción.

FACTORES QUE PUEDEN AFECTAR LA VELOCIDAD DE LA REACCIÓN ENZIMÁTICA

1-Concentración de la enzima: la formación del complejo E-S y la velocidad de la reacción son directamente proporcionales a la concentración de la enzima.

2-Concentración de sustrato: un aumento en la concentración del sustrato desplazará el equilibrio hacia la derecha, favoreciendo la formación del complejo (E-S) y aumentará la velocidad de la reacción, hasta que llega un momento cuando la concentración de sustrato es muy grande que el equilibrio se ha desplazado de tal manera a favor del complejo (E-S) que toda la enzima esta unida en esa forma, por lo tanto nuevas adiciones de sustrato no aumentan más la contracción del complejo y la velocidad que ya habrá llegado a un máximo, no puede aumentar.

FARMACOLOGIA
F.O.U.N.L.P.

Algunas enzimas, entre ellas la LDH (láctica deshidrogenasa) tiene la particularidad de que la velocidad de la reacción que catalizan disminuye a partir de cierta concentración de sustrato o a medida que el producto se va acumulando.

3-<u>Temperatura:</u> la velocidad de las reacciones enzimáticas aumentan con la temperatura a razón de 2 veces por cada 10°C de aumento. Esto se produce porque el incremento de temperatura eleva la energía cinética de las moléculas de la enzima y de sustrato con el consiguiente aumento del número de colisiones efectivas. Pero esto tiene un límite, porque a temperaturas más elevadas, la velocidad de la reacción decae a consecuencia de una alteración en la estructura molecular de la enzima con la consiguiente pérdida irreversible de su actividad catalítica. La temperatura a la cual se alcanza la velocidad máxima constituye la temperatura óptima de la enzima. Por lo general la temperatura óptima de las enzimas de los mamíferos es similar o superior a la que existe a nivel intracelular, alrededor de los 40°C y en su mayoría son completamente inactivadas por encima de los 60°C.

4-<u>pH</u>: puesto que los H+ influyen en el estado de ionización de las enzimas, del sustrato o de ambos, las reacciones enzimáticas son muy sensibles a los cambios del pH del medio. En el caso de las enzimas, el pH afecta principalmente la ionización de ciertos grupos ácido o básico pertenecientes a los aminoácidos que constituyen el sitio activo, aunque también lo hace sobre otras regiones de la molécula proteica de la cual depende su estructura y configuración.

Por lo tanto existe un pH del medio llamado pH óptimo, en el que la formación del complejo (ES) se encuentra más favorecido y por ende la actividad enzimática es máxima. A ambos lados del pH óptimo, la velocidad de la reacción es menor y a valores muy distantes la enzima puede llegar a ser completamente inactivada.

El pH óptimo de las enzimas humanas en general se encuentra entre 6 y 8. Sin embargo hay enzimas con pH óptimo cercano a 10 como la arginasa, la fosfatasa alcalina, mientras que la pepsina actúa con su máxima eficacia a pH 1,5.

FARMACOLOGÍA
F.C.E.U.N.L.P.

<u>5-Activadores:</u> Entre ellos tenemos:

a- Inorgánicos: para desarrollar su acción catalítica muchas enzimas requieren la presencia de determinados aniones o cationes en el sistema denominados activadores. El enlace que los mantiene unidos a la enzima es muy débil, en su ausencia las enzimas disminuyen la actividad catalítica.

Entre los cationes encontramos Na+, K+, Ca++, Mg++, Zn++.

Entre los aniones encontramos Cl-, I-, NO2-.

b- Orgánicos: son sustancias orgánicas que actúan activando a una preenzima (zimogeno) o aumentando la actividad de una enzima. Entre los primeros se encuentran las quinasas, que son sustancias orgánicas de naturaleza proteica por ejemplo: la enteroquinasa que transforma el tripsinógeno en tripsina activa. Entre los segundos se encuentra por ejemplo: el glutatión y el ácido ascórbico que aumentan la actividad enzimática por formación de complejos con iones metálicos inhibidores de las enzimas permitiendo que estas puedan desarrollar su acción.

6-<u>Inhibidores</u>: Comprenden iones o moléculas capaces de anular o reducir la velocidad de la reacción al interferir en la formación del complejo E-S, en su descomposición o en ambos procesos. Se pueden clasificar en reversibles e inrreversible

<u>MECANISMO DE ACCION ENZIMATICA</u>

Las enzimas ejercen su mecanismo de acción aumentando la velocidad y disminuyendo la energía de activación de las reacciones que catalizan. La sustancia sobre la cual actúa una enzima se denomina sustrato. La unión de la enzima al sustrato se establece por puentes de H, enlaces iónicos y fuerzas de Van der Waals. El mecanismo de acción enzimática comienza por la unión de una molécula de enzima (E) con una de sustrato (S) para formar el COMPLEJO ENZIMA-SUSTRATO (E-S) que luego se disocia en enzima (E) y producto de reacción (P).

$$E + S = (ES) - E + P$$

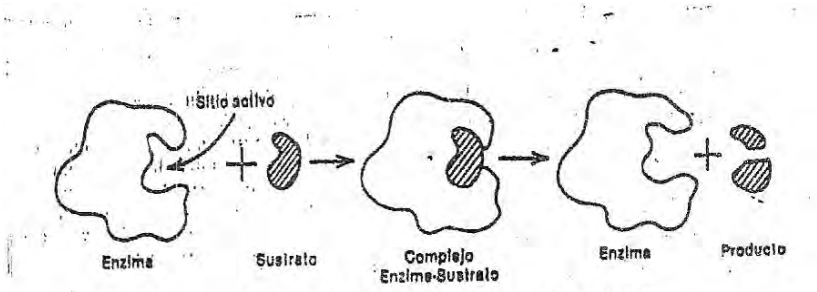
La enzima liberada se une a otra molécula de sustrato para continuar la acción.

Ej. (Sacarasa) + (Sacarosa)= (Sacarasa-Sacarosa) – hidrólisis – sacarasa + glucosa +fructosa

La velocidad de reacción resulta de la descomposición del complejo enzima-producto de reacción.

La acción de las enzimas se debe a la presencia de grupos funcionales (aminoácidos) localizados entre las cadenas polipeptídicas llamada centro activo o sitio catalítico donde se adhiere el sustrato y donde se lleva a cabo la reacción.

FARMACOLOGÍA
F.C.U.N.L.P.



Representación muy esquemática de una reacción enzimática.

Las enzimas poseen un, ***sitio activo o sitio catalítico*** y un sitio ***alostérico***.

El **SITIO ACTIVO** está formado por una agrupación de aminoácidos donde se fija el sustrato. Una enzima y un sustrato no se adhieren si sus formas no encajan con exactitud, esto hace que la enzima no participe en reacciones equivocadas.

El **SITIO ALOSTÉRICO** es un sitio regulador de la actividad de la enzima. Los agentes que se fijan en el sitio alostérico reciben el nombre de modificadores, moduladores o efectores alostéricos. Serán positivos si estimulan y negativos si deprimen la actividad de la enzima.

NOMENCLATURA DE LAS ENZIMAS

Las enzimas se denominan añadiendo el sufijo "asa" al nombre del sustrato con el cual reaccionan.

Las enzimas que metabolizan fármacos se dividen en 2 tipos:

Microsómicas

No Microsómicas

Microsómicas

Estas enzimas se localizan en el retículo endoplásmico liso, principalmente en el hígado y también en riñón, intestino y pulmones. Catalizan reacciones de oxidación, reducción, hidrólisis y glucuronización.

FARMACOLOGÍA F.O.U.N.L.P.

Algunas de ellas son:

Monoaminooxidasas

Citocromo P-450

Glucuroniltransferasa

No Microsómicas

Se localizan en el citoplasma y mitocondrias de los hepatocitos, plasma y otros tejidos. Catalizan reacciones de oxidación, reducción, hidrólisis y conjugación excepto la glucuronización. Algunas de ellas son:

Flavoproteína-oxidasas

Estearasas

Amidasas

Conjugasas

Pasos de la biotransformación

Cuando un fármaco ingresa al organismo puede seguir varios caminos hasta su eliminación, estos son:

- Excreción sin transformación.
- Sufrir biotransformación parcial o total dando derivados inactivos que conservan o aumentan su actividad o adquieren una nueva acción diferente a la del fármaco original.
- Sufrir una o más transformaciones consistentes en oxidación, reducción, hidrólisis o combinación.

Factores que influyen los pasos de la biotransformación

Existes 3 tipos de factores que modifican el metabolismo de los fármacos:

Fisiológicos

Farmacológicos

Patológicos

Factores fisiológicos

1 -Especie y raza

Existen diferencias metabólicas entre especies animales e incluso entre razas. Aunque las observaciones de laboratorio en animales, con frecuencia son semejantes a las realizadas en el hombre no es conveniente extrapolar resultados obtenidos en los animales al hombre. Las variaciones referidas a las diferentes razas se deben a causa genética.

FARMACOLOGÍA
FCQUNLP

3- Edad

El recién nacido posee inmadurez enzimática. La capacidad de metabolización va en aumento durante los primeros meses de vida. Por otra parte, en los ancianos hay una disminución de la masa hepática, de la cantidad de enzimas y de la respuesta a los inductores enzimáticos, y consecuentemente la biotransformación también está disminuida.

4- Sexo y hormonas

Pueden existir diferencias en los niveles plasmáticos y vida media de los medicamentos entre hombres y mujeres. En la mujer un efecto farmacológico puede ser más intenso.

Se piensa que esto se produce por poseer mayor proporción de tejido adiposo que tiene poca o nula actividad metabólica. Las hormonas sexuales también afectan el metabolismo de los fármacos por ejemplo, la progesterona que aumenta durante la gestación, inhibe enzimas y procesos metabólicos "in vitro". Otras hormonas disminuyen el metabolismo de fármacos como la tiroxina y las suprarrenales.

5- Factores genéticos

Por razones genéticas la respuesta de un fármaco puede estar alterada y condicionar su metabolización; estas reacciones son idiosincráticas.

6- Estado nutricional

Una dieta hiperproteica aumenta el contenido de citocromo P-450 en los microsomas hepáticos y el peso del hígado, además ocasiona aumento del metabolismo oxidativo. La dieta hipoproteica con exceso de hidratos de carbono reduce la actividad enzimática microsomal. Las verduras y crucíferas inducen las enzimas P-450 y aumenta las reacciones de glucuronización y oxidación.

* ***Factores farmacológicos***

1- Estructura química del fármaco que sufrirá las transformaciones

2- Acceso al sitio donde funcionan las enzimas

El medicamento debe ser liposoluble para poder llegar al REL.

3- Presencia de otras drogas

La presencia de otras drogas puede influir en la actividad enzimática del REL hepático. La mayoría de los fármacos producen un aumento de la actividad enzimática y otros producen inhibición de la misma.

a-Inducción enzimática

Se produce cuando la presencia de un fármaco aumenta la actividad metabolizante de la fracción microsomal de los tejidos.

Las enzimas cuya síntesis es inducible pertenecen a la familia del citocromo P-450 y la glucuroniltransferasa, esto hace que aumente la tasa de biotransformación y disminuya la disponibilidad o actividad del fármaco original. En el caso de productos que se metabolizan hasta una especie reactiva la inducción puede generar mayor toxicidad.

b- Inhibición enzimática

La inhibición de las enzimas de biotransformación ocasiona mayores niveles del fármaco original, prolongación de los efectos y una mayor incidencia de intoxicación medicamentosa. La competencia entre dos o más fármacos por la unión al sitio activo de la misma enzima puede disminuir el metabolismo de uno de dichos agentes.

FARMACOLOGÍA
FCU UNLP

**** Factores patológicos***

Algunas enfermedades como hepatitis, hepatopatía alcoholica, hígado adiposo, cirrosis biliar y hepatocarcinomas cursan con función hepática deficiente pudiendo culminar en alteraciones en la biotransformación de fármacos por el hígado.

EXCRECIÓN

La excreción es el pasaje de los fármacos o de sus productos desde el medio interno al medio externo. Es decir, que es la eliminación del fármaco que ha sido absorbido luego de su administración sistémica. Junto con la biotransformación constituye la manera en que el medicamento es eliminado del organismo. La excreción se lleva a cabo tanto para medicamentos que no han sufrido cambios en el organismo como para los productos de biotransformación.

Clasificación de las vías de excreción o eliminación

	Vía de eliminación	**Producto de excreción**	**Sustancias que se eliminan**
Principales	RENAL	Orina	Sustancias hidrosolubles
	PULMONAR	Gases espirados	Sustancias volátiles
	DIGESTIVA	Saliva Bilis Heces	Metales pesados Alcaloides
Accesorias	MAMARIA	Secreción láctea	Aniones Alcaloides, etc
	LAGRIMAL	Secreción lagrimal	Ioduros y otros metales

FARMACOLOGÍA
F.Q.U.N.L.P.

A. Excreción renal

El riñón es el responsable de la excreción de sustancias hidrosolubles y de su regulación según las necesidades del organismo. Por él se eliminan agua y electrolitos, sustancias nocivas y productos del metabolismo. La formación de orina se produce por:

a. Filtración glomerular
b. Reabsorción tubular
c. Secreción tubular

a. Filtración glomerular

Los capilares glomerulares poseen poros más grandes que los habituales. La filtración se lleva a cabo a nivel del glomérulo y es impulsada por la diferencia de presión hidrostática entre el glomérulo y la luz del túbulo; pasan soluto y solvente de cuya molécula no supere el peso molecular de las proteínas de menor tamaño del plasma, las seroalbúminas. La filtración de un fármaco depende de su unión a las proteínas, ya que el fármaco filtra **no unido** a proteínas, y del flujo sanguíneo renal. La filtración glomerular normal es entre 120ml/min.

b. Reabsorción tubular

A nivel de los túbulos algunas sustancias son reabsorbidas en parte o en su totalidad para volver a la circulación. La reabsorción tubular depende de la liposolubilidad y de la ionización del fármaco en el pH urinario. Por difusión pasiva pasarán los fármacos liposolubles y con electrolitos no ionizados.

Los cambios de pH urinario afectan la reabsorción de fármacos que están parcialmente ionizados:

En orina ácida

- Las bases débiles se ionizan más y se van a reabsorber menos
- Los ácidos débiles se ionizan menos y se reabsorben más

En orina alcalina

- Los ácidos débiles se ionizan más y son menos reabsorbidos
- Las bases débiles se ionizan menos y se reabsorben más

Por transporte activo se reabsorben cationes como Na^+, K^+ y aniones como Cl^-.
Otra forma de transporte activo es la difusión facilitada que necesita la combinación de la sustancia con un transportador y se produce gasto de energía.

FARMACOLOGÍA
F.O.U.N.L.P.

c. Secreción tubular

Transporta sustancias desde el plasma al túbulo selectivamente por transporte activo de ácidos y bases.

Este transporte abarca a la totalidad del medicamento que se encuentra en el plasma, ya sea que esté libre o combinado con proteínas. El transporte de la molécula que se encuentra en estado libre se realiza rápidamente y la que está unida a proteínas se disocia también rápidamente para restituir el equilibrio. Así en este transporte importa el medicamento total del plasma y no solamente el que se encuentra libre como sucede con la filtración glomerular.

Desde el punto de vista de los medicamentos existen 2 sistemas de secreción tubular:

1- Transporte de ácidos orgánicos para: penicilina, ácido úrico, salicilatos, metotrexato, etc.

2- Transporte de bases orgánicas para: quinina, colina, tiazidas, cimetidina, etc.

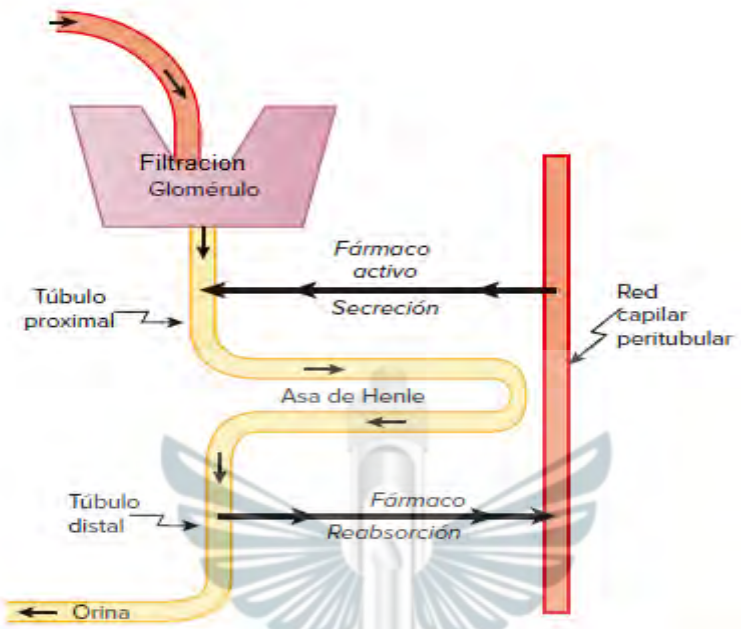
Ambos procesos son bidireccionales, es decir que transportan sustratos de la sangre al líquido tubular y a la inversa. Ambos se comportan como sistemas distintos sin interferir entre sí. Sin embargo los fármacos que utilizan el mismo sistema de transporte compiten entre sí y el sistema puede saturarse. Esta situación tiene 2 consecuencias:

1. Si va en aumento la concentración del medicamento en el plasma, la secreción tubular también aumentará, pero llegará a una concentración en la que el sistema se satura y por más que crezca la concentración plasmática la secreción no lo hará. A la máxima cantidad transportada por minuto se lo llama ***máximo tubular o Tm***.

2. Si varias sustancias pueden competir con el mismo sistema transportador, será posible inhibir la excreción de un medicamento.

Para los fármacos y sus metabolitos predomina la secreción hacia la luz del túbulo mientras que los sustratos endógenos, como por ejemplo el ácido úrico, son principalmente reabsorbidos.

FARMACOLOGÍA
F.O.U.N.L.P.



Excreción renal

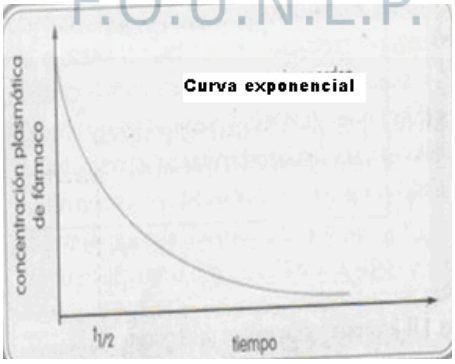
Factores que modifican la excreción de los fármacos que lo hacen exclusivamente por vía renal

Dos son los de factores que modifican la excreción de los fármacos, ellos son:

1. Depuración plasmática
2. Distribución

A medida que el medicamento se elimina su concentración va disminuyendo y por lo tanto, la cantidad absoluta excretada también. De tal manera que, la excreción no es proporcional al tiempo sino que tiene una relación de tipo exponencial. En una curva exponencial el extremo se va haciendo paralelo a las abscisas, es decir que la concentración se va extinguiendo de a poco.

FARMACOLOGÍA
F.O.U.N.L.P.



El medicamento no terminará de excretarse bruscamente sino que lo va haciendo en cantidades cada vez más pequeñas hasta ser no detectable. Esta es la razón por la que se habla de **tiempo medio de excreción** que "es el tiempo que tarda un medicamento en eliminar la mitad de lo que contiene el organismo en un momento dado"

Cinética de eliminación

Es importante conocer la cinética de eliminación de un fármaco pues permite establecer regímenes de dosificación o modificaciones de las necesidades individuales. Los principales parámetros farmacocinéticas son:

a. Volumen de distribución (Vd)
b. Depuración o Aclaración o Clearance (Cl)
c. Tiempo de vida medio o vida media o semivida plasmática

a. Volumen de distribución (Vd) (se vio en distribución)

b. Depuración o Aclaración o Clearance (Cl)

Se refiere a la capacidad del riñón para depurar de una sustancia a determinado volumen de plasma. Se define como:

"El volumen de plasma completamente depurado de una droga por unidad de tiempo"

El total de sangre que pasa por los riñones por minuto es del 25% del total impulsado por el corazón (5 litros por minuto) o se unos 1.250 ml/min. Se trata de una construcción conceptual ya que no significa que el plasma que sale del riñón esté completamente libre de la sustancia cuyo clearance se determina.

El **clearance de creatinina** es utilizado como medida de la filtración glomerular. La creatinina es una sustancia de origen endógeno que es filtrada por los glomérulos. Al calcular el Cl de creatinina se obtienen valores de 130 ml/min aproximadamente. La creatinina llega por vía arterial al riñón, una parte es filtrada por el glomérulo y se elimina por orina, otra parte de ella no es eliminada y vuelve a la circulación general. Es decir que cuando se mide el clearance de creatinina se mide el filtrado glomerular.

FARMACOLOGÍA
FQUNLP

Cinética de 1° orden (Exponencial)

La velocidad de eliminación es directamente proporcional a la concentración del fármaco y el clearance permanece constante; o una fracción constante del fármaco presente en el organismo es eliminada en la unidad de tiempo.

Cinética de orden cero (Lineal)

La velocidad de eliminación es constante independientemente de la concentración del fármaco y el clearance disminuye con el aumento de la concentración; o una cantidad constante del fármaco es eliminada en la unidad de tiempo. Ej. El alcohol etílico.

c. Tiempo de vida medio o vida media o semivida plasmática

Se define como: ***"El tiempo que transcurre para que la concentración plasmática de un fármaco disminuya a la mitad de su valor original"***

B. Excreción digestiva

La vía oral comprende sitios de absorción cuya irrigación entra en el sistema porta. En este sistema, las venas que drenan la mucosa gastrointestinal son afluentes de la vena porta y por ello, los fármacos llegan al hígado y sufren un proceso de metabolización hepática antes de alcanzar la circulación sistémica y los tejidos. Algunas sustancias se excretan por bilis y vuelven a absorberse en el intestino, estas son sustancias que sufren recirculación enterohepática.

En materia fecal aparece la fracción no absorbida del fármaco pero la mayor parte proviene de la bilis acumulada en la vesícula biliar para ser excretada. Se eliminan por bilis moléculas grandes con peso molecular >300, la mayor parte de los fármacos es reabsorbida en el circuito enterohepático y la excreción final se produce en la orina. Los fármacos con alta concentración en bilis son: eritromicina, ampicilina, tetraciclina, rifampicina, anticonceptivos orales.

La saliva y el sudor son vías con poca importancia para la excreción de fármacos. La saliva es deglutida y el medicamento vuelve a absorberse en el tracto gastrointestinal y cumple el mismo destino que el fármaco administrado por vía oral.

C. Excreción pulmonar

Es una vía de importancia debido a su amplia superficie, irrigación y delgadez de la barrera. Se eliminan gases y líquidos volátiles como alcohol y anestésicos generales inhalatorios independientemente de su liposolubilidad.

D. Excreción mamaria

La mayoría de los fármacos se excretan por leche materna aunque lo hacen en poca cantidad. Se recomienda administrar fármacos a quien amamanta sólo cuando es imprescindible. Por esta vía, las moléculas más liposolubles, pasan fácilmente por difusión pasiva. Además, debido a que el pH de la leche es más bajo que el del plasma los fármacos alcalinos alcanzan concentraciones mayores.

FARMACOLOGÍA
FOUNLP

CAPITULO 3

PRINCIPIOS DE FARMACOTERAPEÚTICA I

CURVAS

Se puede definir al efecto terapéutico de un medicamento como a los cambios beneficiosos que se producen en el individuo, por la acción de un fármaco. Estos cambios están sujetos a diferentes factores tales como: cantidad de administración de un medicamento, vía de administración, frecuencia con la que se administra, factores psicológicos y ambientales, edad, sexo, características genéticas, entre otros. Pero siempre que se realice un tratamiento terapéutico se debe considerar que los fármacos pueden causar variaciones de tipo farmacocinéticas o fármacodinámicos en un mismo individuo.

La terapéutica no solo se ocupa de la evaluación y prueba de los nuevos fármacos en estudios sobre animales y el hombre, sino, que se dedica a la importancia del tratamiento específico en cada enfermo, tratándolo como un ente individual.

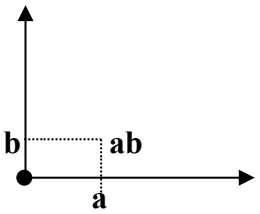
Desde hace varios años los científicos han probado que en un mismo individuo puehaber variadas reacciones ante un mismo fármaco o método de tratamiento Por lo tanto, se han creado técnicas para el estudio de la variabilidad en pacientes humanos.

Para ello, se deben tener en cuenta las propiedades farmacocinéticas de un fármaco, ya que cuando un profesional de la salud establece un tratamiento terapéutico en un paciente, debe tener en cuenta las variaciones entre uno y otros enfermos, y las de un mismo paciente, en relación a la biotransformación de cada fármaco. Un mismo medicamento, puede mostrar amplias variaciones en sus propiedades farmacocinéticas entre una persona y otra.

Para el estudio y la observación de estos procesos, es necesario realizar algún tipo de gráfico que nos ayude a examinar estas transformaciones y prevenir la toxicidad de un fármaco. Para tal fin recurrimos a las ***curvas.*** Estas curvas se realizan en un ***sistema de coordenadas cartesianas.*** Recordemos que el sistema cartesiano se basa en relacionar dos conjuntos del mismo universo, de tal manera que se hace una lectura de **a cruz b,** obteniendo un par ordenado (**a b**).

FARMACOLOGIA
F.O.U.N.L.P.

O sea :



Donde se encuentra el punto **a,** es la abscisa y donde se encuentra el punto **b,** es la ordenada del sistema.

Por lo expresado en el primer párrafo, se puede deducir la importancia que las curvas tienen en Farmacología, ya que nos permitirá visualizar, por ej:

- La relación de la dosis de un medicamento con la magnitud de la respuesta
- Que concentración del fármaco es necesaria para lograr un efecto
- Conocer el tiempo de acción de la droga,
- Definir las propiedades de un fármaco antagonista
- Permite definir las dosis letales, las dosis tóxica, etc.

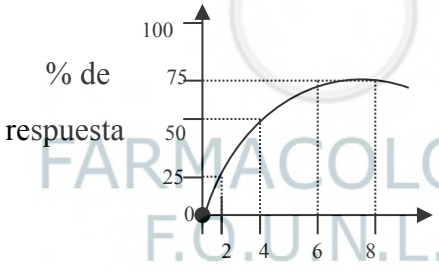
Según los parámetros que relacionamos para realizar las curvas, las podríamos dividir en dos grupos:

- ***Curvas Dosis-Respuesta***
- ***Curvas de Absorción-Eliminación***

<u>Curvas Dosis-Respuesta</u>

Se trazan relacionando la dosis del fármaco con la magnitud de la respuesta, expresada esta última, en por ciento (%) del efecto máximo.

Por ejemplo: instilamos adrenalina (que aumenta la fuerza de contracción cardiaca) sobre el corazón de un sapo y contamos la cantidad de latidos por minuto. A medida que aumentamos la cantidad de adrenalina, anotamos el aumento de la respuesta. Estos resultados los volcamos en un sistema de coordenadas, colocando la dosis en la abscisa y la respuesta en la ordenada. Nos quedará trazada una curva así:



FARMACOLOGÍA
F.C.U.N.L.P.

A esta curva se la llama *Curva dosis- respuesta aritmética.* En ella vemos el ascenso de la respuesta, al ir aumentando la dosis, hasta llegar a un máximo. O sea muestra perfectamente lo que sucede....teóricamente.

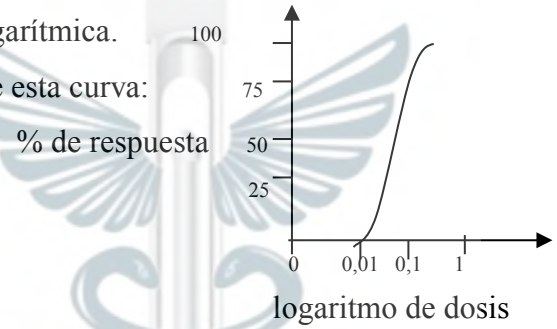
Si reemplazamos la dosis por el logaritmo de la misma, obtendremos una curva muy diferente, llamada *Curva dosis-respuesta logarítmica* y que tiene muchas ventajas por sobre la curva aritmética.

Por ej:

- Se puede graficar el porcentaje de la respuesta, desde la dosis mínima a la dosis máxima de un fármaco.
- Al utilizar la escala logaritmica, se puede incluir el estudio de mayor cantidad de dosis, algo imposible de hacer, usando la escala aritmética
- Al ser una curva que casi lineal desde el 20 al 80% de la actividad máxima, es posible predecir valores intermedios

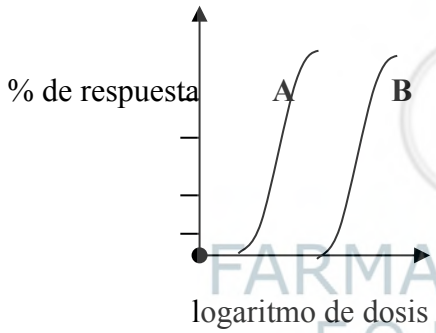
Tengamos en cuenta que el 1; 10; 100; 1000, etc. de la escala aritmética se reemplaza por 0; 1; 2; 3, etc., de la escala logarítmica.

Veamos como es el gráfico de esta curva:



Ahora bien. ¿Qué podemos observar con este tipo de curvas?. Examinemos las situaciones farmacológicas que están relacionadas con la dosis del medicamento y la respuesta al mismo.

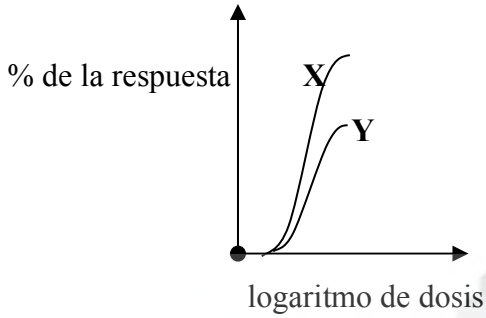
☞ **Potencia:** Es cuando un fármaco produce la misma respuesta que otro, pero a menos dosis:



A es más potente que **B** porque produce = respuesta a menor dosis

FARMACOLOGÍA
F.O.U.N.L.P.

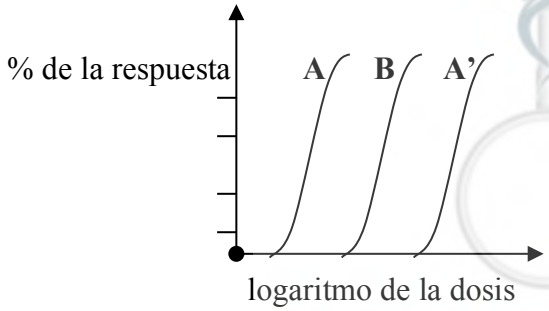
☞ **Eficacia:** Aquí la dosis es la misma en ambos fármacos, pero la respuesta es mayor en uno que en otro:



X es más eficaz que **Y** porque produce + respuesta a = dosis

☞ **Antagonismo:** Así se llama al fármaco que inhibe o reduce la acción de otro. Hay diferentes tipos de antagonismo, pero aquí mencionaremos las formas de antagonismo que se estudian mediante curva dosis-respuesta:

➢ *Antagonismo Competitivo:* en donde el fármaco antagonista compite por los mismos receptores que el agonista al tener estructuras químicas similares. Al ocupar el receptor evita la acción del agonista. Pero el antagonista tendrá solo afinidad al receptor. No posee la propiedad de efectividad o actividad intrínseca.. Por ello el fármaco agonista, para poder ocupar nuevamente su receptor, deberá aumentar su concentración o dosis
La curva de este tipo de antagonismo es:

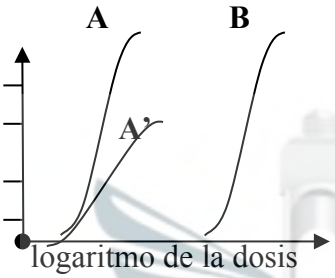


A: farmaco agonista
B: farmaco antagonista
A': agonista que + su dosis para ocupar su receptor

FARMACOLOGÍA
F.O.U.N.L.P.

Es oportuno aclarar, que el agonista podrá "recuperar" su receptor, si la unión antagonista-receptor es ***reversible.*** En caso contrario, el antagonismo no puede ser revertido con el aumento de la dosis del fármaco agonista.

➢ *Antagonismo No Competitivo:* o sea que no compite por los receptores, como en el caso anterior. En este caso, el fármaco antagonista deprime la respuesta máxima del medicamento agonista, convirtiéndolo en un ***agonista parcial.*** El antagonismo se produce por efectos fisiologicos opuestos, donde cada droga interactua con su propio receptor, provocando efectos contrarios. Si lo volcamos en una curva, el resultado sería:

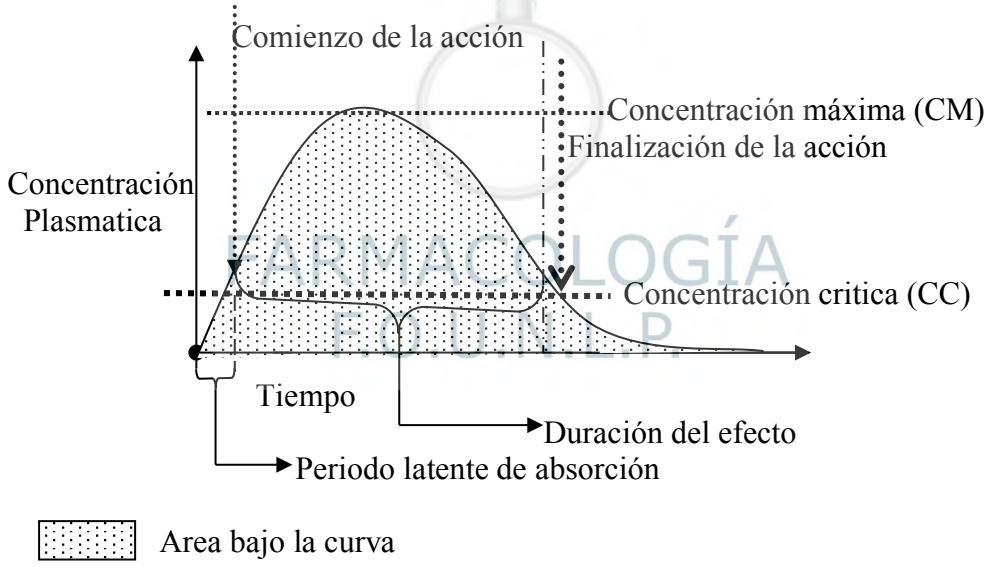


A: farmaco agonista
B: farmaco antagonista
A': farmaco agonista que por el antagonista se convirtio *agonista parcial*

Curvas de Absorción-Eliminación

Hasta ahora, relacionamos la dosis con la respuesta del fármaco. Pero un factor importante en el efecto farmacologico, es el tiempo. Por lo tanto, si administramos un fármaco, observamos la concentración plasmática del mismo y lo relacionamos con el tiempo transcurrido desde la administración del mismo, es posible hacer estudios sobre la farmacocinetica del medicamento. Y si volcamos estos datos en un eje cartesiano, entonces obtendremos la curva de *Absorción-Eliminación.* Claro que el gráfico que se obtiene, es totalmente diferenta a las curvas dosis-respuesta.

Veamos los datos que nos brinda una curva Absorción-Eliminación:

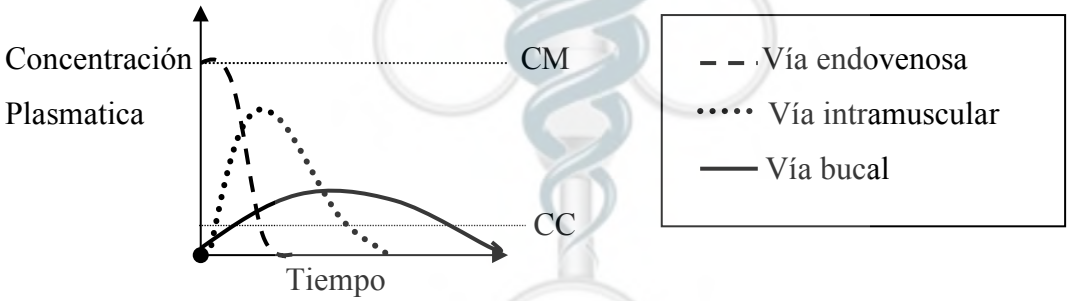


FARMACOLOGÍA FCQ-UNLP

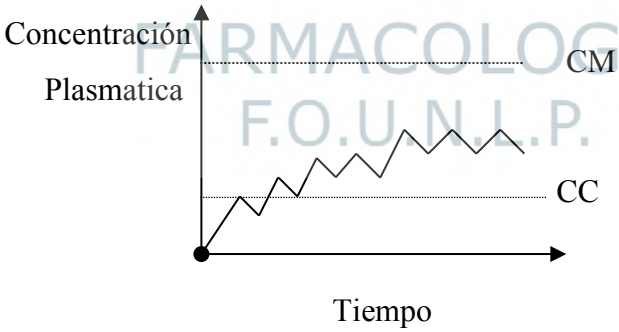
Periodo latente de absorción : Es el tiempo que transcurre desde que administramos el fármaco hasta que comienza el efecto farmacologico.
Comienzo de la acción: Es el momento de la aparición de los primeros efectos medicamentosos.
Concentración critica: Es la concentración plasmatica a partir de la cual el fármaco comienza a tener efecto farmacologico . Por debajo de la misma ese efecto desaparece
Concentración maxima: Es la maxima cantidad de medicamento en plasma que causa efectos terapeuticos. Por encima de ella, los efectos pasan a ser tóxicos.
Ventana terapéutica: es la concentración del fármaco que abarca desde la concentración crítica hasta la máxima.
Duración del efecto: El tiempo que transcurre desde que el fármaco alcanza la concentración crítica hasta que, una vez lograda la concentración máxima y al comenzar la eliminación de la droga, llega nuevamente a dicha concentración y finaliza la acción del medicamento.

Pero esta curva no es la unica que podemos lograr, al relacionar tiempo y concentración plasmatica. Otras son las que veremos a continuación:

☑ ***Curva de vias de administración:*** Con ella comparamos las tres vias de administración mas comunes.

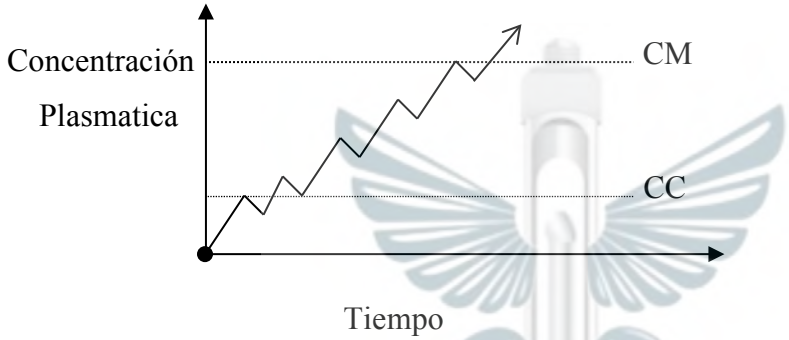


☑ ***Curva de eliminación de orden 1:*** Siempre se elimina un porcentaje del fármaco, así que si hay aumento en la cantidad de droga absorbida, aumenta la cantidad de droga que se elimina. Nunca llega a producirse una acumulación.



FARMACOLOGÍA
F.O.U.N.L.P.

☑ ***Curva de eliminación de orden 0:*** Al contrario de lo que sucede en la eliminación de orden 1, en este caso se elimina una cantidad fija del fármaco, es decir que aunque se aumente la absorción, la cantidad que se elimina siempre será la misma. Esto puede causar una acumulación de la droga. Por ello a esta curva tambien se la conoce como *curva de acumulación.* El fármaco alcanza y supera la concentración máxima, por lo que puede producir efectos tóxicos.

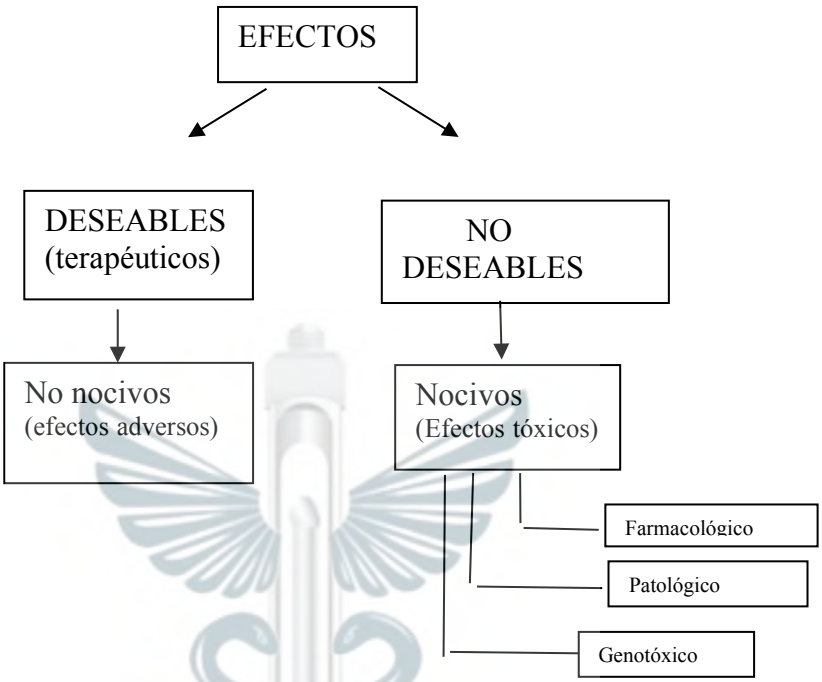


VARIACIONES DEL EFECTO DE LOS MEDICAMENTOS

En unidades anteriores ya hemos explicado de qué manera ejercen su efecto los medicamentos, cuál es el mecanismo de acción y de qué manera llegan al sitio de acción desde el medio externo. En la siguiente unidad temática explicaremos aspectos relacionados con la administración de los fármacos con fines terapéuticos.

Para ello, debemos considerar que además de los efectos farmacológicos, los medicamentos podrían provocar otro tipo de efectos denominados no deseables. A continuación veremos cuales son los factores que pueden modificar o condicionar los efectos farmacológicos y los efectos indeseables.

FARMACOLOGÍA
F.O.U.N.L.P.



Variación de los efectos farmacológicos

Los efectos farmacológicos de un medicamento están asociados al beneficio que éstos puedan provocar en un individuo, por acción del mismo, pudiendo ser somático, psíquico o de comportamiento social. Esos cambios dependen de diversos factores como: la cantidad administrada, la vía de administración, frecuencia, edad y sexo del paciente, factores psicológicos y ambientales, interacciones entre los medicamentos, estados patológicos, entre otros.

A-Variaciones debidas al uso de la administración.

1-Dosis

Podemos definir como tal, a la cantidad de fármaco que se administra para obtener un efecto determinado en un momento dado. Ese efecto se obtiene cuando el medicamento alcanza una concentración determinada en el sitio de acción.

Esto se puede lograr a través de un equilibrio entre lo que llega del fármaco a través de la absorción y distribución del mismo, y la cantidad que se elimina. La respuesta de beneficio (terapéutica) depende de la dosis y del tiempo en el que se administra.

Dosis usual: es la cantidad de fármaco que en condiciones normales produce un efecto terapéutico en un individuo adulto de sexo masculino, de alrededor de 70 kg de peso.

FARMACOLOGÍA FOUNLP

Dosis eficaz media (ED_{50}) es la cantidad necesaria de un fármaco para poder producir un efecto específico en la mitad de la población.

Dosis total: es la cantidad total de un fármaco que se administra durante todo el tratamiento.

Dosis diaria: es la dosis indicada para 24 horas, cuyos intervalos de tiempo más frecuentes pueden ser cada: 6 horas, 8 horas, 12 horas o 24 horas.

Dosis ponderal: es la que considera factores del individuo como peso o superficie corporal y se expresa la unidad del fármaco (por ej. miligramo) por kilogramo (en caso de tomarse el peso) y por día. Suele utilizarse en los niños cuando se debe administrar determinados fármacos, y también, para determinar la dosis tóxica y letal de los medicamentos.

Dosis mínima: es la mínima cantidad de medicamento, que produce efecto terapéutico: Cuando la dosis está por debajo de esta no se produce una acción, ni efecto farmacológico.

Dosis letal: (DL50): es aquella que produce la muerte del 50 % de los animales de experimentación.

Dosis tóxica: es aquella que provoca efectos negativos en los pacientes.

Dosis Máxima: es la máxima cantidad de medicamento que se administra para lograr un efecto terapéutico. Cuando la dosis se halla por encima de ésta, se pueden producir efectos tóxicos.

Además de los efectos terapéuticos cuando se administra un fármaco, también se pueden producir otros efectos indeseables en el individuo. Los mismos pueden ser de dos tipos:

a- Dosis dependiente: son reacciones adversas que aparecen en dosis superiores a la terapéutica, también llamadas efectos tóxicos. (***Ver más adelante***).

b- Dosis independiente: son los efectos adversos que se presentan cuando se administra un fármaco a la dosis empleada habitualmente o dosis usual. Dentro de éstos podemos encontrar dos clases:

1- Efecto colateral: como forman parte del mismo mecanismo de acción del fármaco, se producen con la dosis terapéutica. Ej. acidez gástrica cuando se suministra ácido acetil salicílico.

2- Efecto secundario: es un efecto no deseado y es consecuencia de la acción del fármaco, pero no forma parte de ella. Aparece solo en algunos pacientes. Ej. colitis por la administración de antibióticos.

FARMACOLOGÍA
FOUNLP

2-Relación dosis-respuesta

Las dosis de un mismo fármaco varían los efectos. Por ej. en el caso de los barbitúricos a pequeñas dosis actúan como sedantes, a grandes dosis como anestésicos generales**.**
Existen gráficos de curvas logarítmicas de dosis- respuesta donde se pueden observar los efectos de eficacia y potencia de los diferentes fármacos.

Ver en curva de dosis- respuesta gráficos de eficacia y potencia.

3-Variaciones de la respuesta en relación con el tiempo- Vida media

Cuando se administra un fármaco, éste demora un cierto tiempo hasta que comienza a actuar, y en el que se comienza a obtener determinado nivel del mismo en el sitio de acción, este período se denomina ***latente***. Éste, depende del tiempo que tarda el medicamento en llegar al sitio de acción. Cuando comienzan los primeros efectos se denomina: ***comienzo de la acción del fármaco***. Para que ello ocurra el medicamento se debe haber absorbido, actuado con el receptor, y distribuido. Una vez que interactúa con el receptor y llega al sitio de acción (biofase) ***comienza el efecto***. El tiempo que dura la acción depende del tiempo que dura la concentración del medicamento en la biofase, que irá aumentando hasta llegar al ***punto máximo o pico de concentración***, y cuando la concentración decae, el fármaco comienza a eliminarse. Al bajar ese nivel, termina el efecto del medicamento, y transcurre un tiempo más hasta que sea eliminado totalmente.
Estas fases las observamos graficadas en la parte de curvas.
Para medir la eliminación de un medicamento, se puede utilizar el llamado tiempo de vida media. Éste es el tiempo que necesita un medicamento, para reducir a la mitad la cantidad existente en el organismo, en relación a la cantidad administrada.
Se puede producir acumulación de un fármaco, cuando la absorción del medicamento es superior a la eliminación, pudiendo causar toxicidad. Por lo tanto, podemos decir que la vida media es importante medirlo en aquellos fármacos que tiene una eliminación de orden cero, ya que el tiempo dependerá de la concentración. En el caso del orden uno, el tiempo de vida media es independiente a la concentración plasmática del fármaco.

Ver curvas de orden 1 y orden 0.

Mantenimiento del efecto farmacológico

La absorción y eliminación de un fármaco depende de la vía de administración, pudiendo variar si la misma es enteral o parenteral.
En algunos casos, puede buscarse prolongar la acción medicamentosa con una ***única dosis.***
En ese caso, deberemos aumentar la dosis, aunque su eficacia, podría ser relativa.

FARMACOLOGÍA
F.O.U.N.L.P.

Otra forma sería modificando su forma de absorción o eliminación, resultando más simple ***prolongar la absorción*** de un fármaco. La dosis única, se puede utilizar cuando existen tratamientos farmacológicos prolongados.

Dosis mayor única: tiene una eficacia relativa, ya que si la eliminación es de orden uno, aunque se aumente la dosis no se eleva el tiempo de permanencia del fármaco. Solo es útil, para los medicamentos que se depositan en alguna célula, tejido u órgano.

Para modificar la eliminación se puede seleccionar otro medicamento que actúen sobre la biotransformación o la excreción.

Por los motivos expuestos, tendremos que conocer también la definición de la **dosis de ataque** y la **dosis de mantenimiento.**

Para interpretar bien este ítem consultar gráficos de curvas de administración por vía oral, intramuscular e intravenosa, en la primera parte de este módulo.

Dosis de ataque: consiste en administrar un medicamento por única vez o en cantidad mayor que a habitual, pudiendo obtener dos efectos:

a) Una rápida saturación, cuando se absorbe más rápidamente y generalmente sucede cuando un medicamento se administra por vía parenteral.
b) Se puede obtener el nivel deseado en forma más lenta.

Dosis de mantenimiento: Generalmente es la que se administra luego de una dosis de ataque. La misma deberá ser una dosis suficiente para que pueda compensar la cantidad eliminada en los intervalos que transcurren entre las diferentes dosis. Pueden ser dosis inferiores a las dosis de ataque.

Dosis repetida: es la administración de los medicamentos en la forma tradicional. Por ej. cuando se administran 100 mg de cierto fármaco cada 24 horas, durante el tiempo necesario. Cuando se requiere una rápida concentración se puede entonces administrar el mismo medicamento primero por vía endovenosa o intramuscular, continuando luego por vía oral.

Estos tipos de dosis se utilizan cuando los tratamientos son prolongados, o bien, cuando la vida media del fármaco administrado es muy prolongada.

B- Variaciones debidas al sujeto que recibe el fármaco

Las variaciones individuales que pueden ocasionar los diferentes medicamentos dependen de varios factores como la raza, edad, sexo, etc. Podemos decir que son diferencias que se producen en diferentes pacientes, con diferente respuesta, habiendo administrado el mismo fármaco, a la misma dosis, por igual vía de administración y a igual frecuencia.

FARMACOLOGÍA
FOUNLP

a-Variaciones individuales

- **Variaciones normales**

Cuando se administra el mismo medicamento en diferentes personas y se obtiene una respuesta diferente, se debe a los factores individuales de cada paciente, entre los ya mencionados podemos agregar: la cantidad de receptores, la velocidad de absorción, capacidad del órgano que debe ofrecer la respuesta, etc. por lo tanto, las respuestas pueden variar de un individuo a otro. En algunos casos, la misma es menor a la esperada, y se la denomina: ***resistencia***. Cuando por el contrario, la respuesta es mayor se dice que el individuo es ***susceptible*** a la misma.

- **Variaciones indeseables**

Son aquellas variaciones inesperadas que produce el efecto de los diferentes fármacos en el individuo; algunas de las cuales se mencionan a continuación:

Tolerancia y taquifilaxia

El término taquifilaxia proviene del griego y significa: protección rápida., o sea, que es una tolerancia que se desarrolla rápidamente. Es una disminución importante y rápida en la respuesta, mientras que la tolerancia es una disminución más gradual en la eficacia de la droga tomada repetitivamente durante un período de tiempo más largo.

La estimulación repetida de los receptores de ciertos fármacos (ej. opiodes) genera fenómenos adaptativos que conducen a la aparición de tolerancia y dependencia física. Se denomina ***farmacodependencia*** al uso frecuente o casi permanente de las drogas, por automedicación. Los medicamentos que se utilizan de esta forma son: analgésicos, antiácidos, barbitúricos, antibióticos, etc. El factor psicológico lleva a una dependencia del fármaco que puede afectar al individuo desde el punto de psíquico y físico

En ciertos casos, el consumo prolongado de muchos medicamentos puede dar lugar al desarrollo de adaptaciones biológicas en el organismo, que se manifiestan a través de fenómenos como la tolerancia y la dependencia física antes mencionados. En algunos casos, la primera, es el inicio de la segunda. Cuando ocurre esto, el individuo que consume un fármaco tiende a aumentar sus dosis para poder obtener los efectos esperados (terapéuticos), debido a la ***tolerancia*** a dicho fármaco, y esto induce a continuar utilizando esa medicación en forma continua, evitando de esta manera el síndrome de ***abstinencia.*** Se entiende por tal, al conjunto de factores que contribuyen que un individuo centre su conducta en la búsqueda y el consumo de drogas.

FARMACOLOGÍA
FOUNLP

Éstas, al inducir a una dependencia, se comportan como estimuladores artificiales de los sustratos neuronales de refuerzo, y sustituyen a los reforzadores naturales.
El consumo crónico de un fármaco puede causar el fenómeno de sensibilización en los sistemas biológicos sobre los que actúa, dando como resultado una mayor respuesta de éstos y con mayor intensidad. Ej. el consumo de psicoestimulantes, puede conducir al individuo a padecer reacciones psicóticas.

Intolerancia, idiosincrasia.

La ***intolerancia*** es lo opuesto a la tolerancia. Se produce cuando un individuo reacciona con una respuesta de una magnitud inesperadamente alta, cuando se le administra una dosis normal.

Idiosincrasia del griego idios: peculiar, propio y synkrasis, es una reacción determinada que se caracteriza por una respuesta anormal, cuali o cantitativa que presentan ciertos individuos frente a un fármaco, aún cuando se lo administra en pequeñas dosis.

Hipersensibilidad

Es una reacción de naturaleza inmunológica, debido a que el fármaco o sus metabolitos pueden actuar con carácter antigénico. Algunas sustancias farmacológicas pueden actuar como alergenos como las penicilinas, derivados del salicilato, los adyuvantes, etc.
Recordando los conceptos adquiridos en otras Asignaturas sobre los elementos del sistema inmuno-competente que participan en los diferentes fenómenos de hipersensibilidad, explicaremos la hipersensibilidad a los medicamentos.
Este tipo de alergia puede ser de tipo:

a- ***Reacciones del tipo I o reacción Inmediata:*** comienza aproximadamente a los 20 minutos o antes, después de haber sido administrado el medicamento. El fármaco reacciona con anticuerpos IgE fijados a células tales como mastocitos o leucocitos basófilos.
Las primeras manifestaciones pueden ser: erupciones cutáneas, prurito, rinitis, o bien continuar con dificultad en la deglución y respiratoria, hasta llegar a un shock anafiláctico con edema de glotis. Todo ello va acompañado de hipoxia cerebral.

b- ***Reacciones del tipo II de carácter citotóxico***: los anticuerpos circulantes, interactúan con el hapteno farmacológico que se encuentra unido a la membrana de una célula, generalmente de un hematíe, un leucocito o una plaqueta.

c- ***Reacciones del tipo III por inmunocomplejos***: el anticuerpo IgG se combina con el hapteno farmacológico, en la misma circulación, ambos se adhieren unidos y se depositan en las paredes vasculares, y al activarse el complemento se produce una lesión del endotelio capilar.

FARMACOLOGÍA
FCQ UNLP

d- ***Reacciones del tipo IV o reacciones Tardías***: Puede aparecer a los tres días o más después de haberse administrado el medicamento.

El hapteno farmacológico sensibiliza a los linfocitos que se infiltran en los tejidos.

También se puede manifestar por única vez, en ciertas ocasiones, a las semanas o meses.

Anafilaxia

Es un fenómeno que ha sido estudiado en animales e experimentación. Se manifiesta, cuando el animal ha sido previamente sensibilizado por un alergeno y después de un período de 2 a 3 semanas, a medida que aumentas el título de anticuerpos- se administra la inyección desencadenante del alergeno, por una vía rápida (intravenosa o intracraneana). La respuesta en este caso será la de un shock anafiláctico , cuyas manifestaciones varía de acuerdo al tipo de animal.

Es una reacción antígeno-anticuerpo, que se da en algunos órganos (llamados órganos de choque). Se la utiliza como prueba de experimentación.

Iatrogenia

Son los efectos que pueden producir ciertos fármacos en el individuo, cuando el profesional lo prescribe en un acto de negligencia, ignorancia o imprudencia, y puede estar asociado a una sobredosificación del medicamento. También se lo puede encuadrar como un acto de mala praxis.

Toxicidad

Todos los fármacos administrados en cantidades normales pueden causar un efecto indeseable como ya hemos visto, pero el individuo está más expuesto cuando se le administra una sobredosis.

Este tipo de efecto está asociado a diferentes factores como: absorción, distribución, eliminación del fármaco, entre otros, que a su vez determinarán la concentración en el sitio d acción y el tiempo de mantenimiento. Por lo tanto definiremos al efecto tóxico como a cualquier efecto perjudicial que el fármaco ocasione en el individuo o la sociedad cuando es administrado o tomado a dosis superiores a las terapéuticas.

FARMACOLOGÍA
FCQ UNLP

El efecto tóxico puede:

- Aparecer inmediatamente después de iniciado el tratamiento, durante la administración o cuando se suspende la misma.
- Ser muy frecuente o poco frecuente.
- Ser evitada ajustando o disminuyendo la dosis en forma lenta.
- Aparecer por una sobredosificación
- Puede ser pasajera, grave o mortal.

Un efecto tóxico grave se debe a una dosis exagerada del fármaco, de acuerdo a la edad, sexo, tamaño y susceptibilidad.

En Odontología un sitio de la acción tóxica es la local. Por ej. sobre los tejidos duros del diente, sobe las mucosas, el tejido conjuntivo de la pulpa dental, el periápice, etc. Un ejemplo frecuente es la acción cáustica o irritante de ciertos antisépticos, anestésicos tópicos, etc. sobre la mucosa bucal. La toxicidad se mide a través de las llamadas curvas logarítmicas de dosis -respuesta, de la cual se puede determinar la dosis letal media (DL50), que indica un estado de intoxicación aguda. La intoxicación crónica, se produce cuando se administra una dosis levemente mayor por un tiempo prolongado.

La toxicología prenatal estudia los diferentes tipos de efecto tóxicos que pueden interferir en el desarrollo prenatal.

Los mismos pueden ser de tres tipos:

- ***Teratogénico***: es la inducción a las anormalidades estructurales visibles que pueda causar un fármaco. El efecto de la talidomida ocurrido en 1961, despertó el interés de diferentes científicos por dedicarse al estudio de este tipo de efectos.
- ***Mutagénico:*** Son efectos que producen cambios permanentes en las células de las gametas, pudiendo ser de tipo hereditario.
- ***Carcinogénicos***: son muchos los productos químicos que tiene un poder carcinogénico, algunos pueden ser los medicamentos. En este tipo de efectos pueden intervenir mecanismo de genotoxicidad y de inmunotoxicidad.

C-Variaciones por grupo

Depende de varios factores tales como:

- ***Especie o raza***: las variaciones de los medicamentos no se modifican mucho por el factor raza, excepto algunos casos de idiosincrasia que pueden presentar algunos grupos étnicos.
- ***Edad***: La edad es un factor muy importante a considerar ya que la fisiología varía mucho de acuerdo con la misma. Por ej. no es lo mismo el estado fisiológico de un niño que el de un anciano. Existen variaciones metabólicas, enzimáticas y morfológicas. Por ej. la falta de madurez en el sistema nervioso central hace que los niños puedan reaccionar produciendo convulsiones, cuando las dosis son excesivas para su edad. También se altera más fácilmente el equilibrio ácido/base en los niños.

Para poder ajustar la cantidad de fármaco que se debe administrar en las diferentes etapas de la infancia debemos conocer la relación entre la edad y la etapa del niño, tal como se mencionan a continuación:

FARMACOLOGÍA
FOUNLP

Recién nacido: se considera al niño hasta el mes de vida.

Lactante: se considera al niño hasta 1 año.

1º infancia: desde el año hasta los 2 años o 2 ½ años.

2º infancia: desde los 3 años en adelante.

Preescolar: hasta los 5 años

Escolar: desde los 6 años hasta los 12 años

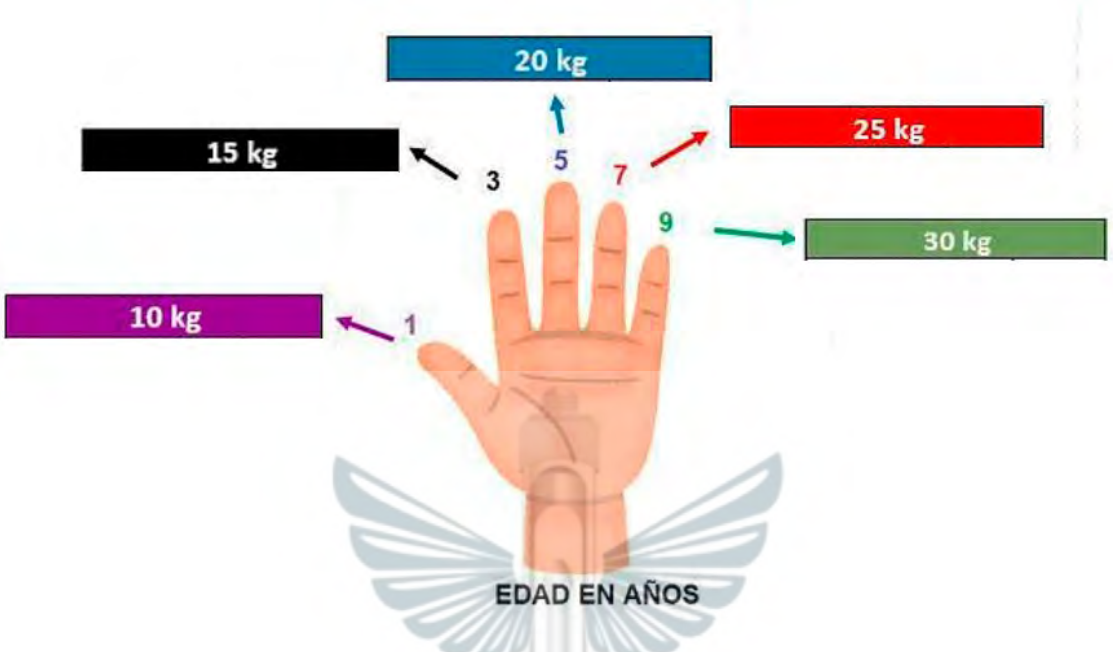
Pubertad: desde los 12 o 13 hasta la adolescencia.

Los parámetros a tener en cuenta para ajustar la dosis en niños son: superficie corporal, edad, peso. Existen diferentes fórmulas que toma alguno de estos parámetros para calcular la dosis que debemos indicar. Sin duda, la más exacta es realizar el ajuste a partir de la superficie corporal, aunque pueden existir riesgos de intoxicación en pacientes menores de 4 años y es complicada de aplicar para el odontólogo. Los métodos que poseen menor precisión son las basadas en la edad. Con respecto a las que toman el peso, según un estudio, comparando la dosis calculada por alguna regla basada en este parámetro y la superficie corporal, el primero habría demostrado una dosis eficaz menor a la dosis estándar terapéutica recomendada. Pero, otras investigaciones demuestran que cualquiera de estos dos métodos para el cálculo de la dosis es favorables para el establecimiento de la dosis pediátrica adecuada.

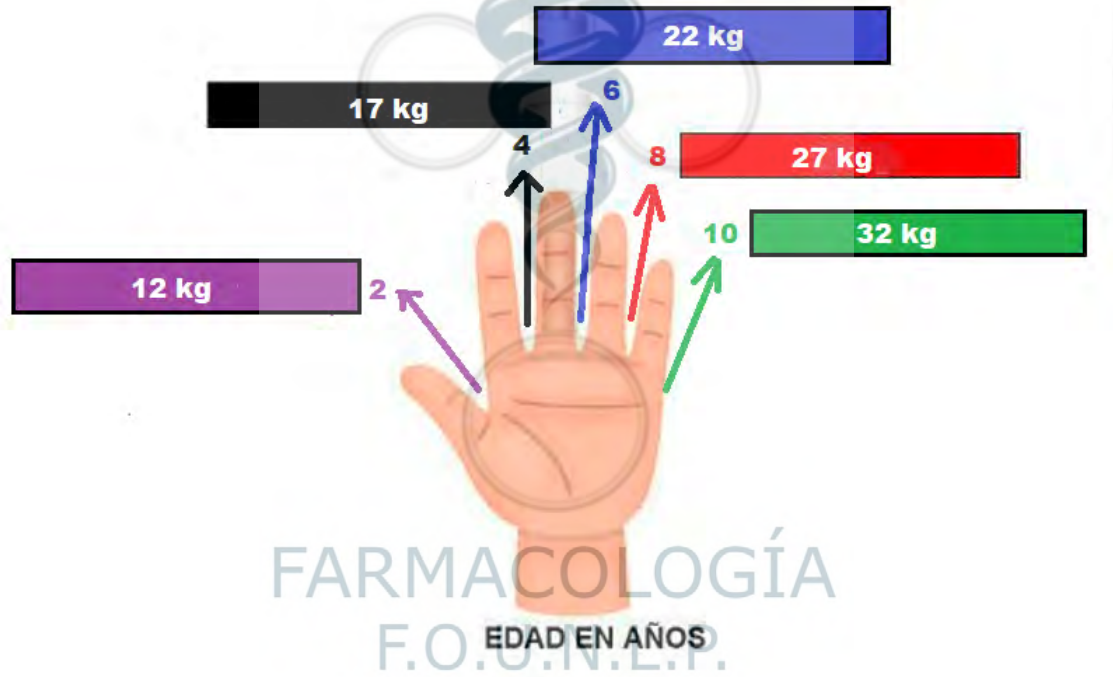
Cada fármaco que puede ser administrado en niños, posee una dosis específica para ellos expresada en forma de ***dosis ponderal*** *(mg/Kg peso/día).* Es decir: se multiplica la cantidad de fármaco establecida por el peso del niño y dicho resultado se divide por la cantidad de tomas diarias. Ej: uno de los antibióticos más utilizados en odontología es la *Amoxicilina.* La dosis ponderal para los niños es *50mg/Kg/día.* Se administra cada 8 horas, es decir, 3 veces por día. Supongamos que debemos indicarle este antibacteriano a un niño de 27 Kg. Entonces: 50 mg (dosis de la Amoxicilina) x 27 Kg (peso del niño) = 1350 mg por día. 1350 mg dividido 3 (cantidad de toma diarias)= 450 mg. La dosis que le indicaremos a este niño es 450 mg cada 8 horas.

FARMACOLOGÍA F.O.U.N.L.P.

Ahora…¿y si quien acompaña al niño no sabe el peso y no tenemos una balanza? Calma, hay una solución muy fácil: el método Handtevy.



Cálculo del peso según el método Handtevy (años impares)



FARMACOLOGÍA
F.O.U.N.L.P.

Cálculo del peso según el método Handtevy (años pares)

Es un método relativamente novedoso, y se ha desarrollado para urgencias pediátricas donde el tiempo de actuación es fundamental que sea lo más corto posible. Se ha diseñado en base a tablas publicadas, aplicabilidad en casos de emergencias y la experiencia de su inventor, el Dr. Peter Antevy.

Esta técnica se desarrolló aplicando los 10 primeros años de vida de un paciente pediátrico a los cinco dedos de la mano (1, 3, 5, 7, 9) y al espacio entre los mismos (2 ,4, 6, 8 y 10) y se le fue asociando un peso contando hasta 30, quedando, por tanto: 10, 15, 20, 25 y 30 kg de peso en las edades impares y 12, 17, 22, 27 y 32 en las pares. A la edad de 11 años, se le relaciona 35 kg y a partir de los 12 (o 40 kg) , se indica la dosis del adulto.
La edad que correspondiera con el peso del mismo dedo o espacio se asocia al peso ideal que debía tener el paciente. Y allí, podemos aplicar la dosis ponderal del medicamento para el niño
Hagamos un ejemplo: Ibuprofeno para un niño de 5 años. La dosis ponderal de este analgésico y antipirético, es de 20 mg/Kg peso/día. Esta dosis se divide en 3 o 4 tomas ya que se indica cada 6 u 8 horas. Entonces:
5 años (dedo mayor) le corresponde 20 kg. De esta manera: 20 mg x 20 Kg= 400 mg por día. Si lo indicamos cada 6 horas, estos 400 mg lo dividimos por 4= 100 mg. Esta es la dosis suministrada al niño cada 6 hora.
En el caso de los mayores de 70 años de edad, se realiza el ajuste dependiendo del estado general del paciente, especialmente las funciones hepática y renal por lo que la dosis se modifica según el estado funcional de estos órganos. Este tema se verá en la primera clase de Farmacología II

Estado fisiológico

Los medicamentos pueden modificar su acción cuando el individuo se encuentra en un estado fisiológico particular. Lo que se puede alterar es la transferencia del medicamento. Por ej. si se administra un preparado de liberación prolongada en una persona que tiene enterocolitis, esto provocará un tránsito rápido del medicamento al intestino con la pérdida casi total del mismo. Esto se deberá a que el pH gástrico favorece la absorción de los ácidos débiles.
También existe otro factor además del funcional del individuo, que es la propia acción medicamentosa. Por ej. en el caso de administrar un medicamento antifebril, para que éste actúe deberá mantenerse el estado febril.
En la mujer, se debe considerar que su masa corporal puede ser menor que en el hombre, además de los estados fisiológicos propios de ésta tales como: embarazo, lactancia, menstruación, etc.

FARMACOLOGÍA
FOUNLP

D-Variaciones debido a la administración de otros medicamentos

Interacciones medicamentosas

Cuando se administran varios medicamentos en forma simultánea en un individuo, alguno puede modificar su efecto, presentándose una variación denominada interacción.

En estos casos, la respuesta puede ser mucho mayor, o cual se denomina sinergismo, o menor llamada antagonismo.

Sinergismo

Se produce cuando el efecto combinándose dos fármacos es igual o mayor que la suma del efecto que produciría cada uno por separado. Este tipo de variación puede ser:

a-De suma: cuando ambos fármacos actúan con el mismo receptor. Ej. La combinación de aspirina con fenacetina.

b-De efecto aditivo: cuando cada uno de los fármacos actúa con un receptor diferente. Ej. La combinación de analgésicos y antiinflamatorios.

c-De Potenciación: cuando el efecto es mayor que la suma de los efectos individuales. Se produce, cuando aumenta la cantidad de droga disponible en el receptor. Ej. cuando se administra un anestésico local con adrenalina.

Antagonismo

Se produce cuando un fármaco disminuye el efecto de otro. Pueden existir antagonismos de diferentes tipos:

a-Antagonismo químico: cuando hay una reacción directa con el agonista que da un producto inactivo. Ej. Una solución alcalina utilizad en los tratamientos de conducto para neutralizar a los ácidos.

b-Antagonismo bioquímico: cuando se produce una interferencia en la transferencia. Ej. Cuando actúa un antiácido sobre las Tetraciclinas disminuyendo su absorción.

c-Antagonismo Farmacológico o competitivo: cuando dos fármacos compiten por el mismo receptor. Ej. los antihistamínicos en su acción sobre los efectos de la histamina.

d-Antagonismo de efecto no competitivo o fisiológico: cuando actúan otros receptores dando efectos que neutralizan o se oponen al efecto del agonista. Ej. adrenalina con la histamina.

FARMACOLOGÍA
FCQUNLP

CAPITULO 4

PRINCIPIOS DE FARMACOTERAPEÚTICA II

Hemos dicho que la Farmacología es la ciencia que se encarga de prevenir, paliar o curar enfermedades. Para ello disponemos de la Farmacoterapéutica que se ha definido como la disciplina encargada del estudio de la composición de los fármacos y su aplicación sobre el individuo. Antes de prescribir un medicamento debemos realizar en forma exhaustiva la historia clínica del paciente, no solo para indagar si presenta además una enfermedad sistémica, sino también para saber cuál es su estado psicológico, su estado fisiológico, cómo se encuentra su sistema inmune, qué otros fármacos toma y determinar el verdadero agente etiológico del síndrome bucal por el que asiste a la consulta. Una vez establecido el diagnóstico procedemos a prescribir el o los fármacos más indicados para ese caso y para ese tipo de paciente. Al procedimiento de elaborar el tratamiento farmacológico lo denominamos: prescripción a través de una receta.

Origen de los medicamentos.

Los fármacos pueden tener diferentes orígenes, estos pueden ser: vegetal, animal o mineral o microbiano. En los comienzos de la farmacología los medicamentos procedían en estados naturales, en la actualidad varían de acuerdo al tipo de Farmacología que se utilice en la práctica profesional. La medicina alopática, hace uso más bien de los productos semisintéticos o sintéticos, mientras que los homeópatas o utilizan los productos naturales o la llamada farmacología alternativa. La elaboración de los fármacos se realiza con sustancias químicas puras o con drogas complejas, y en algunos casos, se utilizan productos activos obtenidos a partir de las sustancias naturales por un mecanismo de síntesis química. Estos productos se denominan formas farmacéuticas, y son los que permiten que la droga pueda tener una mejor administración, facilitan su acción farmacológica, su expendio, almacenamiento y conservación. En consiguiente la forma medicamentosa o farmacéutica es la forma final de la droga o la asociación de drogas después de elaborada y preparada para ser administrada al paciente

FARMACOLOGÍA
F.O.U.N.L.P.

¿Cómo elegir el fármaco?

1. Definir el problema de salud: patología, signos y síntomas, Dolencias. Definimos y establecemos una serie de exámenes de estudio: historia natural de la enfermedad y epidemiología.
2. Objetivos del tratamiento: Evitar la mortalidad, revertir la situación fisiológica anormal, evitar que la enfermedad progrese.
3. Estrategias de tratamiento: No farmacológicos, farmacológicas, otras (derivación, internación, etc.).
4. Fármaco: ¿Qué hace? (farmacodinamia) ¿Funciona? (Eficacia clínica) , ¿seguro? (RAM, dentro del rango terapéutico), ¿le viene bien al paciente? (farmacocinética, contraindicaciones, interacciones, conveniencia), ¿lo va a poder comprar? (costo).
5. Prescipción.
6. Monitoreo: recito al paciente (le digo que vuelva dentro de tantos días o semanas).

La selección de medicamentos está sustentada en evidencias que incluyan información sobre:

	¿Qué es?	**Fuente de información**
Eficacia	Capacidad del fármaco para modificar favorablemente el pronóstico o curso de una enfermedad o síntoma	Ensayo clínico controlado randomizado
Seguridad	Se relaciona con la incidencia de efectos no deseados y tóxicos de un fármaco. Poblaciones de riesgo.	Casos y controles, cohortes, serie de casos, reporte de casos, fármacovigilancia.
Conveniencia	Contraindicaciones, interacciones y farmacococinética del fármaco. Formas farmacéuticas Dosificaciones. Duración del tratamiento estándar	Libros de textos, publicaciones , Historia Clínica de cada paciente
Costo	Costo del tratamiento	Estudios costo/efectividad

FARMACOLOGÍA FCUNLP

Entonces tener presente que la elección de un fármaco depende del:

- Medicamento
- Paciente → edad
  → sexo
- Vía de administración
- Duración de la acción.

Pautas de administración de un medicamento

El uso racional de los medicamentos requiere un diagnóstico correcto, un conocimiento adecuado de la enfermedad y la especial selección del medicamento más indicado en cada caso.

Por lo tanto, se deberá considerar los siguientes aspectos:

- Características de la enfermedad agente etiológico, gravedad de la enfermedad, urgencia y la respuesta previa a otros tratamientos.
- Eficacia y toxicidad del fármaco.
- Características farmacocinéticas del medicamento y factores que pueden alterarla.
- Vía de administración.
- Preparado farmacéutico que se va a utilizar.
- Cumplimiento del tratamiento por parte del paciente
- Costo- beneficio

FORMAS FARMACÉUTICAS

Forma farmacéutica, preparado farmacéutico, forma medicamentosa o forma farmacéutica: es el producto proveniente de la transformación de un principio activo o de una asociación de los mismos mediante procedimientos farmacotécnicos, a fin de conferirles características físicas y morfológicas particulares para su adecuada dosificación y conservación, y que faciliten su administración y acción farmacológica.

Podemos decir, que es el tipo de preparado en la que se confecciona el medicamento ej.sólido, líquido o gaseoso, con cubierta o sin cubierta, etc, con el fin de facilitar la administración del medicamento.

FARMACOLOGIA
F.O.U.N.L.P.

Las formas farmacéuticas se pueden clasificar en:

Uno de los aspectos a tener en cuenta en el diseño de los medicamentos y el proceso de fabricación radica en entender las propiedades del fármaco, ya que estas juegan un papel importante en la determinación de cómo se deben seleccionar los componentes y las etapas de procesamiento.

Las propiedades más importantes que requieren consideración son las físicas, químicas, biofarmacéuticas y mecánicas.

b- ***De acuerdo al estado***:

- ✓ *Sólido*
- ✓ *Semisólido*
- ✓ *Líquido*
- ✓ *Gaseoso*

b- ***De acuerdo a la vía de administración:***

- ✓ Las que son *comunes a varias vías*
- ✓ Las que son para ser *administradas solamente por vía oral*
- ✓ Las que son para ser *administradas en forma tópica*

c- ***Comunes a varias vías***

- ***Soluciones:*** Son dispersiones de uno o más solutos en un solvente. Este generalmente es agua. Pueden ser ingeridas, inyectadas o para aplicación local, tomando distintas denominaciones de acuerdo con su uso Ej.: nebulizaciones, enemas, lociones para piel, infusiones, etc. Las formas farmacéuticas categorizadas como Soluciones se clasifican según la vía de administración, en Soluciones orales y Soluciones tópicas o por la naturaleza de las sustancias disueltas y los solventes, empleados, en Tinturas, Aguas aromáticas, Alcoholados, Oleolados, etc. Las soluciones destinadas para la administración parenteral son denominadas oficialmente Soluciones inyectables.

FARMACOLOGIA
F.O.U.N.L.P.

- ***Emulsiones:*** Soluciones en las que un líquido se halla uniformemente disperso en otro en forma de pequeñísimas gotas líquidas o semilíquidas, de aspecto lechoso o cremoso. Ej: emulsión de vaselina líquida. Todas las emulsiones requieren un agente antimicrobiano porque la fase acuosa es favorable al crecimiento de los microorganismos.

- ***Suspensiones:*** Son dispersiones de sólidos insolubles en medios líquidos. Estos productos se diseñan para administrarse por diferentes vías como Suspensiones orales, Suspensiones inyectables, Suspensiones tópicas; etc. Algunas suspensiones están preparadas y listas para su uso, mientras que otras se presentan como mezclas de polvos para reconstituirse antes de su uso, con el vehículo que corresponda. Tales productos se denominan para suspensión oral, etc. Cuando son espesos se las denomina magmas o también geles.
- ***Polvos:*** Están constituidos por sólidos secos, divididos en finas partículas.

Son productos sólidos constituidos por una sustancia o mezcla homogénea de sustancias finamente divididos que pueden estar destinadas para uso interno (polvos orales) o externo (polvos tópicos). Algunos polvos pueden ser reconstituidos mediante el agregado de una cantidad específica de agua u otro vehículo al momento de dispensar o usar.

d- ***Para ser administradas solo por vía oral***

Líquidas

Ampollas bebibles: Casi no existen las formas farmacéuticas para la vía bucal divididas en tomas. Las ampollas bebibles son la excepción. Consisten en medicamentos líquidos, soluciones o emulsiones, en ampollas de vidrio que contienen una dosis del mismo. Para ingerirlas, es necesario romper la amolla y verter su contenido en una cuchara o mezclarlo con algún alimento

Jarabes: Están constituidos por agua y azúcar denominado *jarabe simple.* Cuando se le agrega esencias se llaman *jarabe aromatizado,* y al adicionarle un fármaco se convierte en *jarabe medicamentoso.* Además de la sacarosa y otros azúcares, ciertos polialcoholes como el sorbitol o la glicerina pueden estar presentes en las soluciones orales para inhibir la cristalización y modificar la solubilidad, el gusto y otras propiedades del vehículo. Generalmente contienen conservantes para impedir el crecimiento de bacterias, levaduras y mohos. Algunas soluciones orales sin azúcar contienen agentes endulzantes como sorbitol o edulcorantes sintéticos, son ocasionalmente preparadas como vehículos para la administración de los principios activos a los pacientes diabéticos

FARMACOLOGÍA
F.O.U.N.L.P.

Sólidas

- ***Cápsulas:*** *Son* formas farmacéuticas sólidas en que el fármaco está acompañado por excipientes dentro de una cubierta soluble rígida o blanda. Generalmente, la gelatina es el componente principal de las paredes de las cápsulas.

- Esta, evita el que el paciente sienta el gusto del medicamento y proporciona la dosis exacta.

  Las cápsulas rígidas se llenan con polvos o gránulos, aunque en la actualidad se dispone también de cápsulas rígidas para contener líquidos. Las cápsulas blandas se llenan con líquidos, aunque pueden llenarse con sólidos empleando equipos apropiados.

  Cápsulas de liberación retardada - Las cápsulas o los gránulos encapsulados pueden recubrirse para resistir la liberación del principio activo en el fluido gástrico cuando es importante evitar problemas de inactivación del principio activo o la irritación de la mucosa gástrica. Estos fármacos están destinadas a retardar la liberación del principio activo hasta que los mismos hayan pasada a través del estómago.

  Cápsulas de liberación prolongada: Se formulan de tal manera, que la liberación del principio activo se produzca durante un período de tiempo prolongado después de su administración. Las expresiones como acción prolongada, acción extendida y liberación sostenida también se han empleado para describir tales formas farmacéuticas.

- ***Tabletas o comprimidos:*** Son formas obtenidas por compresión o moldeo del fármaco con sustancias que permitan la formación de un sólido de consistencia firme. Son las formas farmacéuticas más comunes por su fácil administración, su sabor agradable, su dosificación exacta. Generalmente se emplean como excipientes diluyentes, aglutinantes, desintegrantes y lubricantes. Pueden estar presentes colorantes y saborizantes. A las formas más pequeñas, que se encuentran cubiertas con azúcar y generalmente están coloreadas se las llama:

- ***Comprimidos con cubierta entérica:*** cuando los medicamentos pueden ser destruidos en el estómago o irritar al mismo, se los recubre de sustancias que no se disuelvan en el medio ácido del estómago, pero lo hagan, en cambio en el medio intestinal. Estos revestimientos entéricos están destinados a retardar la liberación del principio activo

  Comprimidos de liberación prolongada: la liberación del principio activo se produce durante un período prolongado de tiempo después de su administración. Las expresiones como liberación extendida, acción prolongada, acción repetida y liberación sostenida también se emplean para describir tales formas farmacéuticas.

FARMACOLOGIA
F.C.U.N.L.P.

- ***Pastillas y caramelos:*** Son formas sólidas destinadas a ser disueltas lentamenteen la boca. Contienen uno o varios principios activos, generalmente en una base azucarada. Pueden ser preparados por moldeo o mediante compresión. Están destinadas para el tratamiento de la irritación o las infecciones locales de la boca o la garganta pero pueden contener principios activos destinados a la absorción sistémica después de la ingestión.

- ***Grageas:*** son una modificación de los comprimidos. El grageado consiste en recubrir el comprimido de una capa de azúcar y abrillantarlo e incluso colorearlo. El grageado se utiliza por varios motivos: con el fin que ésta pase sin esfuerzo por la cavidad bucal y faríngea, protección de los fármacos incorporados de los agentes exteriores: la envoltura protege de la luz, aire y humedad al medicamento, motivos terapéuticos: se realizan grageas con cubierta de protección entérica para que resistan la disgregación estomacal haciéndolo sólo en el intestino.

Formas farmacéuticas para ser administradas en forma tópica:

Líquidas:

- ***Colutorios o Buches :*** Son formas líquidas de diferentes densidades destinadas a actuar sobre la mucosa bucal que se retienen en la boca por un tiempo variable, y luego se expulsan. Su preparación depende del fabricante, diluyéndose o no (se debe leer el prospecto su modo de uso). Estas formas farmacéuticas se presentan como: enjuagues bucales antisépticos o con flúor.

- ***Gargarismos:*** son similares a los buches, pero están destinados a la garganta.
- ***Lociones:*** son soluciones acuosas o hidrosolubles, destinadas para ser aplicada sobre la piel.

FARMACOLOGÍA
F.O.U.N.L.P.

Semisólidas:

- ***Pastas:*** Son formas farmacéuticas semisólidas que contienen un alto porcentaje de sólidos y son destinadas para aplicación local (tópica). Puede prepararse a partir de un gel acuoso o a partir de excipientes grasos, obteniéndose, ungüentos espesos que comúnmente no se ablandan a la temperatura corporal y en consecuencia sirven como capas protectoras sobre las áreas en las cuales se aplican.

- ***Pomadas:*** Son formas farmacéuticas para uso externo de consistencia semisólida que contienen hasta un 40 % de agua sobre una base grasa.
- ***Cremas:*** Son formas farmacéuticas semisólidas emulsionadas que contienen uno o varios principios activos y hasta un 80 % de agua. Este término se ha aplicado tradicionalmente a los semisólidos que poseen una consistencia relativamente fluida, formulados ya sea como una emulsión agua en aceite o aceite en agua.
- ***Geles:*** Son sistemas semisólidos dispersos. Cuando el gel consta de una red de partículas discretas pequeñas, se clasifica como un sistema de dos fases, mientras que si el tamaño de partícula de la fase dispersa es relativamente grande, se denomina Magma. Tanto los geles como los magmas suelen ser tixotrópicos, siendo semisólidos en reposo y tornándose más fluidos al agitarlos. Deben ser agitados antes de su uso para asegurar la homogeneidad.

Formas farmacéuticas para ser administradas por vía inhalatoria:

Las drogas que se administran por esta vía se encuentran en forma gaseosa, de vapor oaerosoles. Se expenden con adminículos para su uso o aplicación, ej. atomizadores, nebulizadores, etc

Aerosol: se encuentran en dos fases del sistema físico: micelas sólidas y líquidasdispersas en un gas. *S*on soluciones o dispersiones conteniendo principios activos que se envasan bajo presión y que se liberan con la activación de una válvula apropiada. Pueden estar destinados a la aplicación sobre la piel, la aplicación local en las vías aéreas superiores (aerosoles nasales), la cavidad oral (aerosoles bucales) o los pulmones (aerosoles para inhalación).

Formas farmacéuticas aplicadas por vía inyectable:

Son formulaciones fluidas para ser administradas por vía parenteral.

Se deben preparar mediante procedimientos que garanticen el cumplimiento de los requisitos establecidos por la Farmacopea para esterilidad, piretógenos y/o endotoxinas bacterianas, partículas extrañas, etc. y contienen, si fuera necesario, inhibidores para el crecimiento de microorganismos.

FARMACOLOGIA
F.C.E.U.N.L.P.

Pueden ser:

- Líquidos
- Sólidos en emulsiones acuosas o aceitosas
- Emulsiones
- En polvo para disolver en solventes

Formas farmacéuticas para ser aplicadas por vía rectal:

Sólidos

Supositorios: son formas sólidas con un vehículo oleoso que se funde a la temperatura corporal, como por ej. cera, manteca de cacao, etc. Se aplican por vía rectal.

Líquidos

Enemas o lavativas: son soluciones acuosas, evacuadas por el recto y la parte inferior del intestino grueso. Generalmente se administran en cantidades no menores de 500 ml.

Sustancias sin acción farmacológica que componen los medicamentos

En todo fármaco además de la llamada droga activa o principio activo, se agregan otras sustancias que no poseen acción farmacológica pero que contribuyen a conservar, a evitar la oxidación, etc. del medicamento. Entre las cuales podremos mencionar: ***Correctivos en intermedios***:

Son sustancias que no modifican las propiedades del fármaco, pero que contribuyen a ladisolución, emulsión o estabilidad del medicamento, sobre todo los llamados intermedios. En cuanto a los correctivos son sustancias encargadas de mejorar el color, sabor, olor, solubilidad y estabilidad.

Correctivos del sabor y el olor: pueden ser naturales como el caso de los edulcorantes (levulosa, sorbitol, ciclamato, etc), ofrecen un sabor másdulce. También se pueden utilizar los sustitutos sintéticos, como por ej. los que se adicionan a los dentífricos, colutorios o buches, como el ciclamato.

Aromatizantes: corrigen el aroma, generalmente son esencias, aceites volátiles o aceites esenciales. Son líquidos incoloros de aspecto oleoso.

FARMACOLOGÍA F.C.E.U.N.L.P.

Correctivos del color: pueden ser sustancias naturales de origen animal o vegetal, minerales o sustancias sintéticas. Ej amaranto, polvo pardo oscuro o rojo, de origen sintético. Caramelo: es azúcar quemada. Cochinilla: es un polvo seco, extraído de un insecto.

Conservantes o preservantes: son sustancias que se agregan a la droga activa para evitar el desarrollo microbiano o la contaminación microbiana y la descomposición del fármaco. Ej . Propilparaben, metiparaben, bisulfito de sodio, etc.

Antioxidantes: Evitan la oxidación de los componentes del medicamento. Ej. bisulfito de sodio, nitrito de sodio, tiosulfato de sodio, etc.

Vehículos o excipientes: Sirven para transportar los medicamentos dándoles consistencia. Como vehículos podemos encontrar a la lactosa, el almidón, estearato de magnesio, en algunos casos puede ser acuoso u oleoso. Ej. La lactosa, agua, alcohol, solventes orgánicos (acetona, cloroformo, etc), sustancias aceitosas (glicerol, glicerina),polvos como el talco, diclorofluormetano para los aerosoles, etc.

Dosificación

Los medicamentos se deben prescribir a una determinada dosis con un determinado intervalo de tiempo, entre una dosis y otra llamado *intervalo interdosis* o *ritmo posológico.* A este procedimiento se lo denomina *posología*. Generalmente para la prescripción de un fármaco se utiliza la dosis usual, que corresponde a una posología media, indicada para una vía determinada. La misma se puede expresar en cantidad de medicamento por día o por toma, en este último caso, se tendrá que indicar cuántas deben ser las tomas diarias. En ciertos casos, podríamos recurrir a las dosis de ataque y de mantenimiento. Otra dosis importante a tener en cuenta es la dosis máxima, que corresponde a la máxima cantidad de medicamento que se administra por día o por tratamiento, sin que cause problemas tóxicos. Por lo tanto, también se le debe mencionar al paciente cuanto tiempo durará el tratamiento. Todas estas dosis se calculanpara individuos de 70 kg de peso, de sexo masculino, sin la administración simultánea de otros fármacos. Lo cual indica, que en muchos casos la dosis se debe ajustar a cada enfermo, teniendo en cuenta el sexo, edad y/o peso.
En el caso de prescribir medicamentos tópicos se deberá especificar la concentraciónusual.

Metrología

Es la medición de las dosis que se deben administrar en las unidades utilizadas y admitidas por la Farmacopea nacional. Generalmente corresponden al sistema métrico decimal, que corresponde a un sistema legal argentino. En ciertos casos, se recurre a lasunidades biológicas, cuando los medicamentos no son lo suficientemente puros y constantes en su composición.
Todas las medidas se utilizan en forma abreviada. En el caso de la administración depolvos, jarabes, pociones, etc. se puede recurrir a los dosificadores que contienen los envases, o bien a utensilios tales como las cucharas de diferentes tamaños.

FARMACOLOGIA
F.C.U.N.L.P.

Las diferentes unidades métricas son las siguientes:

Unidad	***Abreviatura utilizada en la receta***
Gramo	g
Miligramo	mg
Mililitro	ml

Los volúmenes se expresan y miden en centímetro cúbicos (cm^3). Las concentracionesse expresan en peso sobre volumen (p/v). Las medidas más frecuentes son:

Concentración	***cada 100 ml contiene***
1 %	1 g
5 %	5 g
10 %	10 g
1 por mil	0,1 g (100 mg)

Cuando los medicamentos están compuestos por sustancias biológicas compuestas, vegetales o animales, y no se puede medir la concentración de los principios activos seutilizan las ***medidas biológicas***, expresadas en Unidades Internacionales (UI). Las mismas, fueron establecidas por un Comité de Expertos para la Estandarización Biológica de la Organización Mundial de la Salud.

Existe otra volumetría normal que ha sido mencionada anteriormente. Se suele utilizar cuando la medición se realiza mediante cucharas. De acuerdo al tamaño corresponderáuna medida diferente siendo éstas igual a:

1 cucharita para café = 5 cm^3

1 cuchara de postre = 10 cm^3

1 cuchara sopera = 15 cm^3

FARMACOLOGÍA F.O.U.N.L.P.

Nombre de los fármacos para su prescripción

Los fármacos pueden denominarse de diferentes maneras, de acuerdo a que se mencionela droga activa, su nombre comercial o su registro comercial. Los mismos son:

Nombre químico: aquel que está de acuerdo con las normas internacionales. Es elnombre más exacto, pero no es el más práctico.

Nombre genérico: es el que hace mención a la droga que lo constituye, se emplea habitualmente para designarlo, y en la actualidad está permitido para la prescripción.

Este nombre, debe reunir ciertas condiciones y estar en relación a la composiciónquímica del medicamento o sus efectos terapéuticos.

Nombre registrado o comercial: es el patentado por alguna empresa determinada y está protegido legalmente y aprobado por el ANMAT

RECETAS

La ***receta o prescripción*** es *un documento legal por medio del cual se realiza el pedido de medicamentos por parte del médico u odontólogo en forma escrita*. La misma se debe redactar en el idioma oficial de cada país, y el nombre del medicamento deberá estar completo y no abreviado. En caso de cometer un error en la misma, en el reverso de la hoja se repetirá la palabra, el número o símbolo correcto, anteponiendo la siguientefrase: sobre corregido vale. A continuación, debe figurar la firma del profesional que confecciona la receta.

Tipo de recetas

Oficial: son aquellas que se utilizan para prescribir fármacos según la Farmacopea Nacional Argentina (código oficial seleccionado para las diferentes drogas y preaparados farmacéuticos). En este caso, se menciona en la receta el medicamento de acuerdo a su origen, propiedades físisco-químicas, potencia, etc. Este tipo de recetas noson de uso habitual en odontología.

FARMACOLOGÍA
F.O.U.N.L.P.

Ej.

Rp/

Tintura de yodo débil FNA 50 ml

(tópico)

Firma/ Sello/ Fecha

Indicaciones: aplicar sobre la zona afectada 4 veces por día, durante 10 días.

Magistrales: son aquellas donde el profesional deberá especificar todos los componentes o ingredientes de la preparación farmacológica que se solicita, y cada unocon su respectiva cantidad. En odontología se utilizan solo para algunos preparados como por ej. para el flúor, preparados para tratamientos de aftas, etc.

Ej:

Rp/

Acetato de triamcinolona 0,03 g

Lidocaína 0,6 g

Mucobase 30g

(ungüento)

Firma/ Sello/ Fecha

Indicaciones: aplicar sobre la zona afectad 4 veces por día, durante 5 días.

Específicas: son las más usadas en medicina y odontología. En este tipo de recetas debe constar. Nombre genérico, forma farmacéutica, dosis, cantidad total, datos legales, indicaciones. Puede agregarse, aunque no es obligatorio, un nombre comercial o patentado del fármaco recetado como referencia. Para poder comprender correctamente la confección de las mismas detallaremos primero de cuantas partes consta este tipo de recetas:

- ***Encabezamiento***: es la parte de la receta donde habitualmente se coloca o ya está impreso el nombre y apellido del profesional, titulo/s, matrículas, dirección,teléfono, etc.y los datos del paciente, cuando las recetas son particulares.

En el caso de las recetas de las diferentes obras sociales, en esta parte se colocan losdatos del paciente: nombre y apellido, número de obra social, etc.

- ***Superinscripción, superscripción o preposición***: corresponde a la abreviatura **Rp/**. La misma proviene del latín: ***recipe***, que significa: recíbase, tómese o despáchese. Es la orden que da el profesional al farmacéutico y al paciente.

FARMACOLOGÍA F.O.U.N.L.P.

- ***Inscripción o asignación***: en esta parte se debe colocar: el nombre genérico delfármaco.
- ***Subinscripción, suscripción o manipulación***: se inscribe la forma farmacéuticay la cantidad de dicha forma.
- ***Requisitos legales***: irá la firma, y el sello del profesional o bien la aclaración yla matrícula del mismo. La receta se anulará sino consta de esta parte.
- ***Instrucción, indicaciones o signatura***: se escribirá la cantidad de medicamentoque se administra al paciente por toma, el intervalo de dosis y el tiempo que durará el tratamiento.

En el ejemplo que se formula a continuación se irán colocando los nombres que corresponde a cada una de las partes de una receta específica.

Encabezamiento: Od. Pérez Raúl . M. N: 20.001 M.P: 23.010 Título / Especialidad: -----
Tel: ---------- Dirección: ----
Datos del paciente (en caso de recetas particulares)
Apellido/ DN.I / Edad /

Superinscripción ---------- Rp/

Inscripción----------Amoxicilina 500 mg

Subinscripción ---------- (comprimidos) x 12 = 1 (uno)

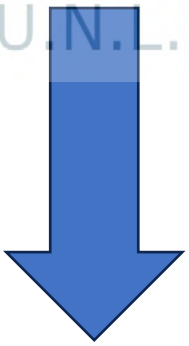
Requisitos legales ---------- Firma/ Sello / Fecha

Indicaciones: Tómese un comprimido cada 8 horas, durante 10 días.

Imágenes de distintos formatos de recetas

Ejemplos de recetas particulares/ recetario solidario / obra social

FARMACOLOGÍA
F.O.U.N.L.P.





TU LOGO

NOMBRE DEL DENTISTA

CIRUGÍA DENTAL

Nombre: Su texto aquí _____ **Edad:** _____

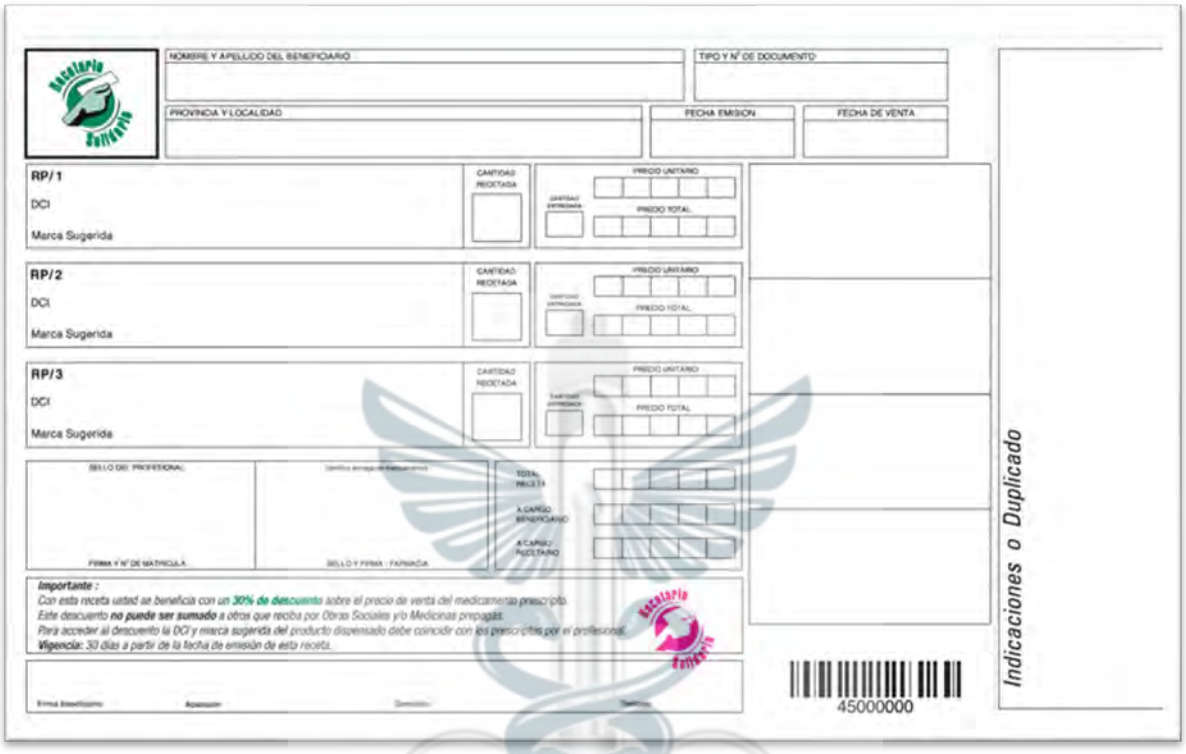
Género: _____

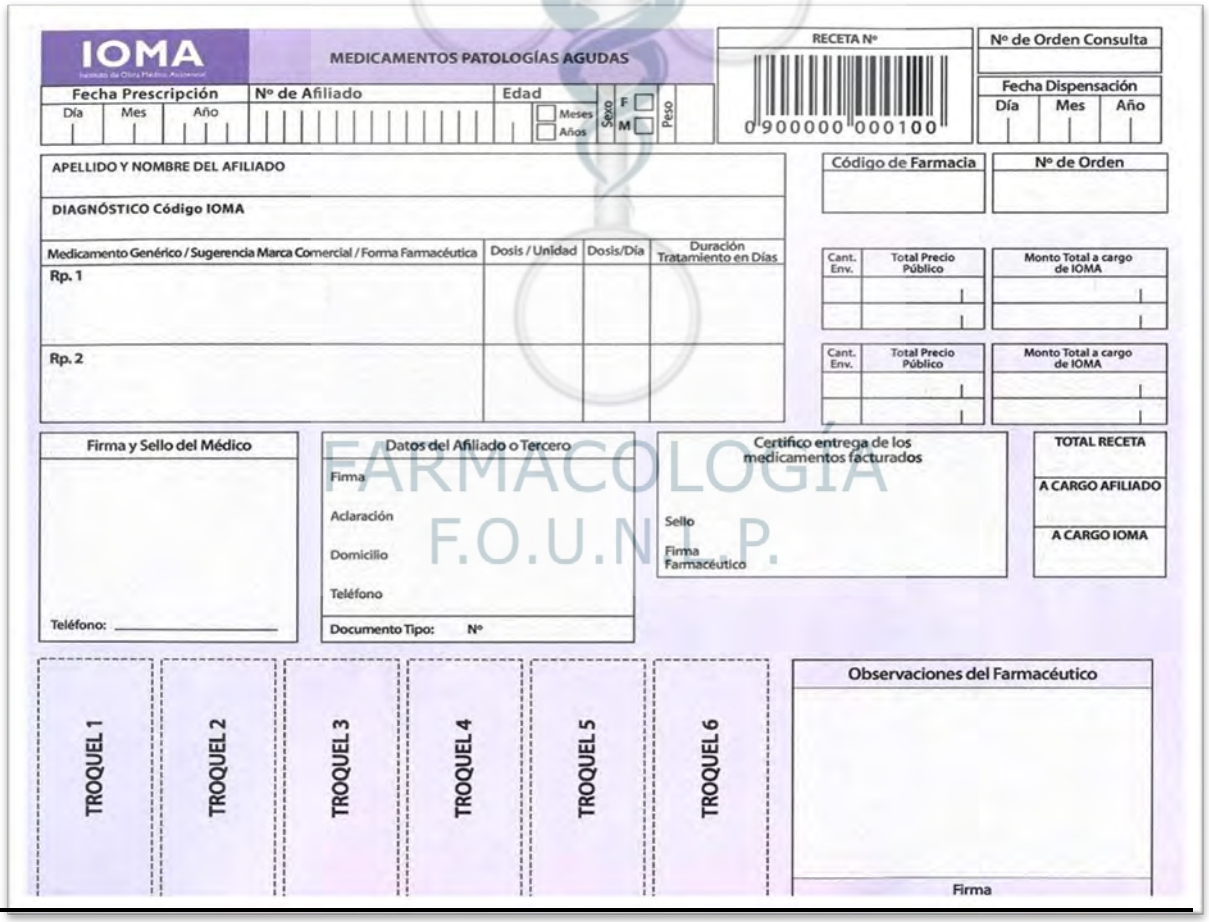
_____ _____

Fecha Firma

Calle Carpesa, 8 28024 Madrid | 93 333 33 33 | www.yourwebhere.com

FARMACOLOGIA
F.O.U.N.L.P.





FARMACOLOGÍA
F.O.U.N.L.P.

CAPITULO 5

FARMACOLOGIA DEL SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO (SNA) y SISTEMA NERVIOSO CENTRAL (SNC)

SNA

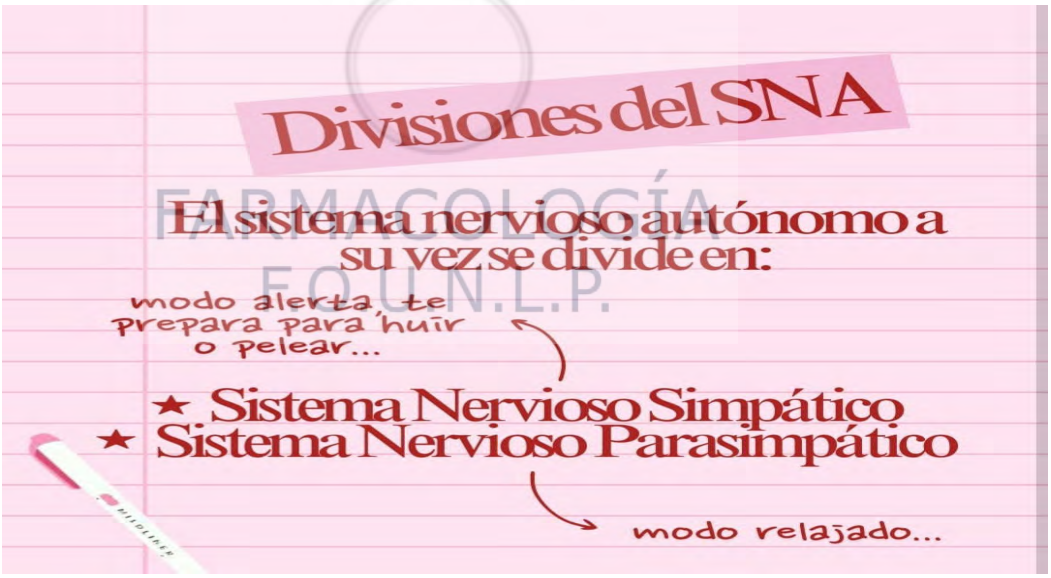
El sistema nervioso autónomo (SNA) o vegetativo es la parte del sistema nervioso central y periférico que se encarga de la regulación de las funciones involuntarias del organismo, el mantenimiento de la homeostasis interna y de las respuestas de adaptación ante las variaciones del medio externo e interno.

Así pues, ayuda a controlar, entre otras funciones, la presión arterial, la motilidad y secreciones digestivas, la emisión urinaria, la sudoración y la temperatura corporal.

Algunas de estas funciones están controladas totalmente por el sistema nervioso autónomo, mientras que otras lo están parcialmente.

El sistema nervioso autónomo habitualmente regula las funciones de los órganos mediante reflejos viscerales inconscientes que en ocasiones se producen como respuesta a cambios en actividades somáticas motoras y sensoriales.

Aunque la mayoría de las funciones reguladas por el sistema nervioso autónomo se encuentran fuera del control consciente, las emociones y los estímulos somatosensoriales lo pueden influenciar profundamente.



FARMACOLOGÍA
F.C.U.N.L.P.

Se divide en tres porciones:

- Simpático o Toracolumbar
- Parasimpático o Craneosacra
- Entérico (plexo de Meissner y plexo de Auerbach)

LOS EFECTOS SOBRE UN MISMO ÓRGANO SON GENERALMENTE ANTAGÓNICOS DE TAL MANERA QUE EL RESULTADO FINAL DEPENDERÁ DEL BALANCE ENTRE LOS DOS

En la siguiente tabla se observa los efectos de los Sistemas simpático y parasimpático en los diferentes órganos

ORGANO		NERVIOS SIMPATICOS	NERVIOS PARASIMPATICOS
OJO		Dilatación de la pupila (midriasis)	Constricción de la pupila (miosis)
CORAZON		Aumento de la fuerza de contracción (*inotrópica positiva*) y de la *frecuencia* (cronotrópica positiva). Dilatación coronaria	Disminución de la frecuencia.
PRESION ARTERIAL		Aumentada	Disminuida.
TRACTO GASTROINTESTINAL	Motilidad	Motilidad y tono de las paredes disminuidas Esfínteres: contracción	Motilidad y tono de las paredes aumentadas. Esfínteres: relajados.
	Secreción.	Actividad secretoria moderadamente disminuida.	Aumentada
GLANDULAS SALIVALES		Trofismo positivo. Actividad secretoria aumentada	Trofismo positivo. Actividad secretoria aumentada.

Como se ve hay una ÚNICA función en que ambos sistemas concuerdan:

AUMENTAN LA SECRECIÓN SALIVAL

FARMACOLOGÍA
F.O.U.N.L.P.

Sistema Nervioso Autónomo Simpático

Los nervios simpáticos tienen su origen en el nivel torácico-lumbar de la médula espinal, desde donde pasan primero a la cadena simpática y desde ahí a los tejidos y órganos que son estimulados por ellos. Cada vía simpática desde la médula espinal al tejido estimulado se compone de dos neuronas, una preganglionar y una posganglionar

Las fibras preganglionares se originan entre los segmentos medulares T1 y L2 y casi inmediatamente terminan en ganglios situados en la proximidad de la médula espinal.

Por lo tanto, en este sistema las fibras preganglionares son cortas, mientras que las posganglionares que contactan con los órganos son largas.

El cuerpo celular de cada neurona preganglionar se halla en el asta intermedio lateral de la médula espinal y sus fibras atraviesan la raíz anterior de la médula hasta el correspondiente nervio raquídeo. Inmediatamente después dejan el nervio formando la rama blanca hasta llegar a uno de los ganglios de la cadena simpática. Desde allí las fibras pueden seguir uno de los tres pasos siguientes:

a) Hacer sinapsis con neuronas posganglionares en el ganglio en que penetra.

b) Ascender o descender por la cadena ganglionar paravertebral y establecer sinapsis en uno de los otros ganglios de la misma. (22 pares dispuestos a ambos lados de la columna vertebral)

c) Recorrer una distancia variable por la cadena, atravesar uno de los nervios simpáticos que irradian a partir de la misma y terminar en uno de los ganglios prevertebrales.

La neurona posganglionar tiene entonces su origen en uno de los ganglios de la cadena simpática o en uno de los ganglios prevertebrales. Desde cualquiera de estos dos puntos de partida las fibras posganglionares viajan a sus destinos en los diversos órganos.

La acetilcolina es el neurotransmisor preganglionar y la noradrenalina el de las neuronas simpáticas posganglionares.

El simpático es especialmente importante durante situaciones de emergencia y se asocia con la respuesta de lucha o huida. Por ejemplo inhibe el tracto digestivo, pero dilata las pupilas, acelera la frecuencia cardiaca, y respiratoria.

Sistema Nervioso Autónomo Parasimpático

Tiene su origen principal en cerebro medio o mesencéfalo y la porción sacra de la médula espinal. Las fibras nerviosas parasimpáticas abandonan el S.N.C. por los nervios craneales III, VII, IX y X y por los nervios raquídeos S2 y S3 y ocasionalmente por S1 y S4. La mayoría de las fibras nerviosas parasimpáticas se encuentran en el nervio vago que pasa a la totalidad de las regiones torácica y abdominal del cuerpo.

FARMACOLOGÍA
F.O.U.N.L.P.

El sistema parasimpático, al igual que el simpático, tiene neuronas pre y posganglionares, no obstante, las fibras preganglionares pasan sin interrupción hasta el órgano que van a controlar en cuya pared se hallan las neuronas posganglionares en las cuales hacen sinapsis y luego las fibras posganglionares salen de las neuronas para diseminarse por la sustancia del órgano.

Es decir que en la división parasimpática las fibras preganglionares son largas y las posganglionares son cortas ya que los ganglios están en la proximidad o dentro de los órganos.

La acetilcolina es el neurotransmisor tanto preganglionar como posganglionar del parasimpático

El sistema parasimpático está relacionado con todas las respuestas internas asociadas con un estado de relajación, por ejemplo provoca que las pupilas se contraigan, facilita la digestión de los alimentos y disminuye la frecuencia cardiaca.

Sistema Nervioso Autónomo Entérico

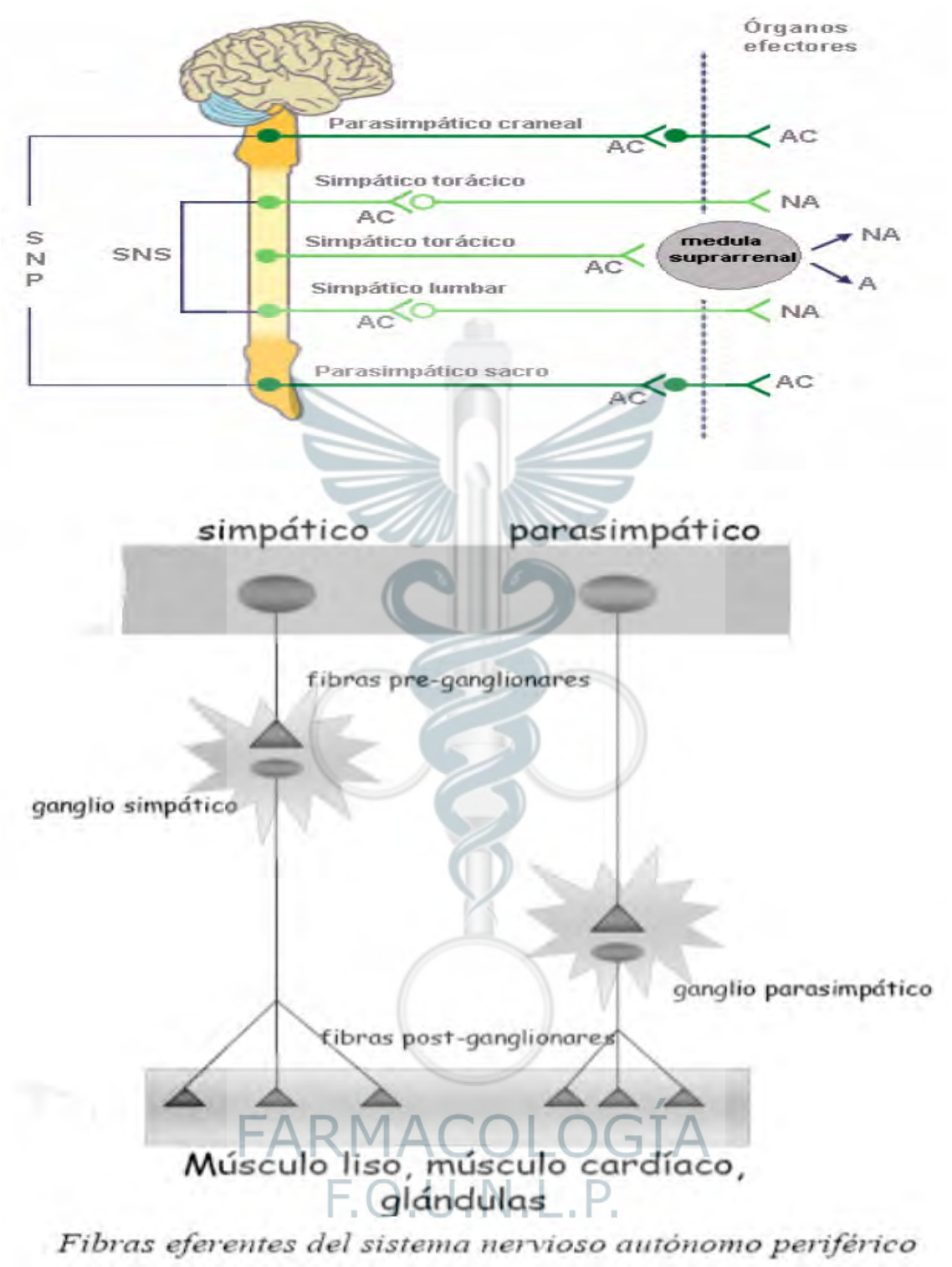
Actualmente se acepta una tercera división, el sistema nervioso autónomo entérico (SNE) Estructuralmente y desde el punto de vista neuroquímico, el SNE tiene la particularidad de funcionar de manera independiente y es por ello que incluso se le denomina "el segundo cerebro**".**

Lo constituyen el plexo mientérico (plexo de Auerbach) y el plexo submucoso que a su vez se divide en tres plexos separados: el plexo de la capa submucosa interna (plexo de Meissner) justo por debajo de la muscularis mucosa, el plexo de la capa submucosa externa (plexo de Henle) directamente adyacente a la capa muscular circular y el plexo intermedio que se encuentra entre estos dos.

Estos plexos forman una red compleja de microcircuitos conducidos por más neurotransmisores y neuromoduladores que los que pueden encontrarse en cualquier otra parte del sistema nervioso lo que le permite llevar a cabo la mayoría de sus funciones en ausencia del control central. Por ejemplo, la digestión y el peristaltismo continúan después de una sección medular completa, ya que la pérdida del control parasimpático queda compensada, con el tiempo, por el incremento de actividad del sistema nervioso entérico.

El plexo mientérico regula la actividad muscular, mientras que el plexo submucoso está involucrado en las funciones mucosas, aunque en ocasiones esta división no es tan estricta. En él se han identificado numerosos neurotransmisores siendo la acetilcolina uno de los más importantes. También encontramos sustancia P y otros neurotransmisores como la noradrenalina, el péptido intestinal vasoactivo (VIP), la adenosina y el óxido nítrico.

FARMACOLOGÍA
FOUNLP



Fibras eferentes del sistema nervioso autónomo periférico

FARMACOLOGÍA F.C.U.N.L.P.

RECEPTORES DEL SNA

Para comprender mejor la Farmacología de este sistema nervioso, primero hay que desarrollar las características de los receptores autónomos, ya que los neurotransmisores postganglionares interaccionan con receptores en los diferentes órganos terminales donde provocan una respuesta biológica.

Por lo tanto, los receptores del SNA son de dos tipos:

- *Adrenérgicos:* sobre los cuales actúan los neurotransmisores postsinápticos del Simpático: Adrenalina y Noradrenalina
- *Colinérgicos:* a los que se une e interactúa la Acetilcolina como transmisor nervioso postganglionar Parasimpático.

Receptores Adrenérgicos

Se clasifican en receptores alfa (α) y beta (β) dependiendo del orden de potencia con la que se afectan por los agonistas y antagonistas del sistema nervioso simpático.



A su vez se subdividen en:

- *ALFA 1 (α 1)*
- *ALFA 2 (α 2)*
- *BETA 1 (β 1)*
- *BETA 2 (β 2)*

Al unirse a receptores Alfa 1 se provoca contracción de la musculatura lisa, por ejemplo en los ojos, vasos, bronquios y **aumento en la secreción salival**.

Sobre Alfa 2 actúa sobre el tono muscular, vasos arteriales y venosos. La vasoconstricción periférica se produce al unirse la Adrenalina o Noradrenalina a estos receptores.

Cada tipo de receptor Alfa, poseen subtipos. Los α1 se subclasifican en α1A, α1B y α1D mientras que los α2 lo hacen en α2A, α2B y α2C.

Sobre los receptores Beta 1 los efectos son: estimulación simpática del corazón y estimulación simpática renina-angiotensina-aldosterona que da respuesta a la hipotensión

En cuanto a Beta 2 la acción es relajación de los músculos lisos bronquiales produciendo broncodilatación y sobre la musculatura vascular: (vasodilatación). También favorece la glucógeno lisis y lipólisis e inhibición de la secreción de insulina.

FARMACOLOGÍA
FOUNLP

Receptor	Localizacion	Efecto
ALFA-1	Vasos musculos	Vasoconstriccion
ALFA-2	Neuronas pancreas	Inhibicion
BETA-1	Corazon	Aumento FC
BETA-2	Musculos lisos	Relajacion
BETA-3	Tejido adiposo	Lipolis

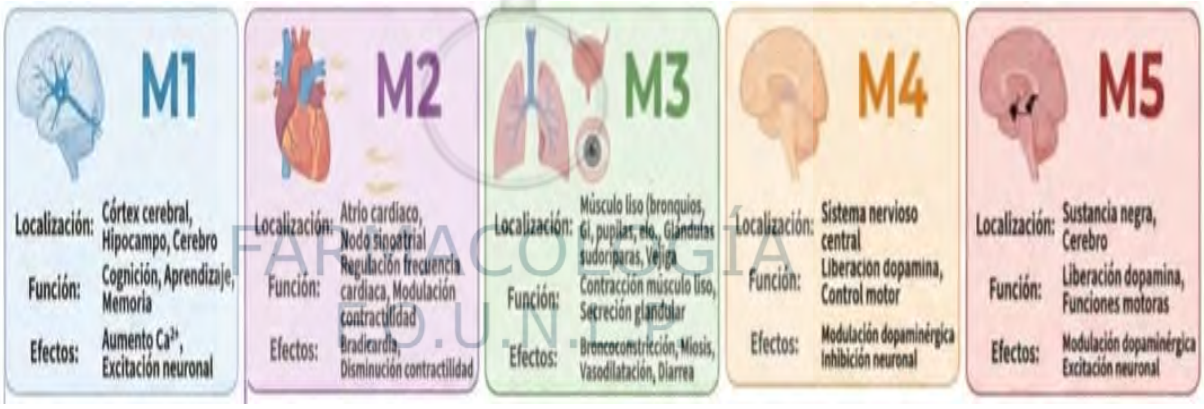
Receptores Colinérgicos

Se clasifican en:

- ✓ *MUSCARÍNICOS*
- ✓ *NICOTÍNICOS*

Los Muscarínicos se dividen en cinco tipos (M1 a M5)

- M1 se localizan fundamentalmente en el sistema nervioso y median efectos excitatorios.
- M2 predominan en el miocardio, aunque también se encuentran en neuronas presinápticas donde son responsables del "feed-back" negativo.
- M3 y M4 están localizados en las glándulas secretoras, **incluyendo las salivales,** y en el músculo liso y son responsables de todos los demás efectos de la estimulación parasimpática



Los Nicotínicos se localizan en las uniones sinápticas de las neuronas pre y postganglionares tanto del simpático (ganglios simpáticos) como del parasimpático
Así el estímulo nicotínico produce efectos excitatorios en ambos sistemas, pero el efecto final es predominantemente simpático con hipertensión y taquicardia a través de la liberación de adrenalina y noradrenalina en la médula suprarrenal.

FARMACOLOGÍA U.N.L.P.

Ahora sí, llegó el momento de hablar de……

FARMACOLOGÍA DEL SNA

Las drogas que actúan sobre el Sistema Nervioso Autónomo son capaces de imitar o modificar las funciones autonómicas ya sea actuando en forma directa o indirecta.

De aquí la clasificación de estos medicamentos:

Igual Efecto:

- *SIMPATICOMIMETICOS o ADRENÉRGICOS*
- *PARASIMPATICOMIMETICOS o COLINÉRGICOS*

Antagonistas:

⇒ *SIMPATICOLITICOS*

⇒ *PARASIMPATICOLITICOS O ANTICOLINÉRGICOS*

Simpaticomiméticos o Adrenérgicos

Es un extenso grupo de fármacos entre los cuales se destacan Isoproterenol, Dopamina, Efedrina, Adrenalina y Noradrenalina, estas dos últimas de gran importancia en odontología. Por ello, se desarrollará de este grupo, estas dos drogas.

La Adrenalina, también llamada **epinefrina**, es una hormona vasoactiva secretada en situaciones de alerta por las glándulas suprarrenales.

Es una monoamina catecolamina, simpaticomimética derivada de los aminoácidos fenilalanina y tirosina. Su acción está mediada tanto por los receptores adrenérgicos α como β. Se administra por vía parenteral, su metabolización se realiza en el hígado y la excreción es renal.

En odontoestomatología tiene dos aplicaciones terapéuticas:

1. Una, usted ya la sabe. Sino, vaya al apunte de Anestésicos locales. ¿Ahora se acuerda? Es el **vasoconstrictor coadyuvante de la Lidocaína, Articaina y Mepivacaina** utilizada en concentraciones **1:50000, 1:100000 o 1:200000**
2. **Tratamiento en Shock Anafiláctico**, siendo la primera droga que se administra en este caso. La acción más importante de la Adrenalina en esta reacción alérgica es provocar broncodilatación y en 2° lugar vasoconstricción. La concentración indicada es **1:1000** por vía intramuscular.

La Noradrenalina (o **norepinefrina** o **levoarterenol,** que actúan como la noradrenalina, pero son sintéticas) es una catecolamina de la misma familia que la dopamina y adrenalina.

FARMACOLOGÍA FOUNLP

Actúa también sobre los receptores α y β adrenérgicos, aunque es un agonista potente a nivel de receptores alfa, y tiene relativamente poca acción en los receptores beta2. Es un tanto menos potente que la adrenalina en los receptores alfa de casi todos los órganos. También su biotransformación es hepática y la eliminación es renal.

Su único uso terapéutico en odontología, es como **coadyuvante vasoconstrictor en anestesia local** asociado a la **Lidocaína o Mepivacaina** en concentraciones de **1:25000, 1:50000 y 1:100000**

CONTRAINDICACIONES

ALTERACIONES DEL SNC

DIABETES

CARDIACOS

HIPERTENSOS

EMBARAZO

DEPORTISTAS

Simpaticolíticos

Estas drogas actúan bloqueando la activación del sistema nervioso simpático, ya sea a nivel de la síntesis de Neurotransmisores o de los receptores Adrenérgicos. Se clasifican en

⇒ Alfa bloqueantes Selectivos α1o α2.

⇒ Alfa bloqueantes No Selectivos.

⇒ Beta bloqueantes Selectivos β1o β2.

⇒ Beta bloqueantes No Selectivos.

Es decir, existen fármacos que bloquean las acciones de las catecolaminas sobre los receptores alfa o beta. Entre los alfa bloqueantes podemos mencionar a la Ergotamina (uno de los componentes del *MIGRAL)* que se utiliza en el tratamiento de cefaleas de origen vascular. Los beta bloqueantes son los simpaticolíticos más ampliamente indicados, ya que se prescriben para la terapéutica de la Hipertensión Arterial y algunas enfermedades cardíacas. Atenolol (*NC: PLENACOR*) o Propanolol *(NC: INDERAL),* son ejemplos de este grupo de antiadrenérgicos.

No son prescriptos por el odontólogo, pero debemos tener precaución en pacientes medicados con alguna de estas drogas, ya que producen mareos, hipotensión, bloqueos a nivel cerebrovascular, especialmente cuando el paciente sufre cambios bruscos de posición.

FARMACOLOGÍA FOUNLP

Parasimpaticomiméticos o Colinérgicos

Los fármacos colinérgicos se clasifican en base a su mecanismo de acción en 3 grupos:

📖 *Agonistas colinérgicos o Colinérgicos de acción directa:* Simulan el efecto de la Acetilcolina estimulando los receptores Colinérgicos Postsinápticos. Debido a que este neurotransmisor es muy inestable y rápidamente destruida por la enzima colinesterasa, farmacológicamente sólo se utiliza en forma tópica intraocular para producir miosis rápida en cirugía de cataratas, queratoplastias, entre otros procedimientos quirúrgicos oftálmicos. Otro parasimpaticomimético de este grupo es la Pilocarpina, que estimula de manera directa a los receptores colinérgicos.

Si bien se lo indica en casos de glaucoma o para provocar miosis postoperatoria, su intensa acción estimulante sobre las glándulas salivales la convierte en la droga de este grupo de más utilidad en odontología. Se usa en forma de sales, nitrato o clorhidrato, bien absorbida cuando se administra por vía oral. Es capaz de atravesar la barrera hematoencefálica y se elimina por orina aunque se desconoce características de su biotransformación. La dosis es **5 mg cada 6 u 8 hs**, siendo la indicación odontológica **xerostomía** especialmente **en casos de instalación de prótesis removibles**. Para sequedad oral provocada por enfermedades, quimioterapia o radioterapia anticáncer la prescripción más segura es *Saliva artificial.* Recordar que al administrar en forma sistémica este medicamento **no sólo actúa en glándulas salivales** sino que tiene efectos sobre **todos los órganos.**

♦ *Anticolinesterásicos o Colinérgicos de acción indirecta:* Actúan impidiendo la degradación de la acetilcolina por la colinesterasa, ya que inhiben el efecto de esta enzima en los receptores colinérgicos. Como resultado facilitan la transmisión de impulsos en la unión neuromuscular y prolongan los efectos de la acetilcolina. No tienen indicación odontoestomatológica.

Su uso es en el tratamiento de Miastenia gravis y Mal de Alzheimer. Como ejemplo mencionaremos a Neostigmina y Piridostigmina.

FARMACOLOGÍA
F.O.U.N.L.P.

♦ *Colinérgicos de doble acción.:* no sólo estimula la placa motora de la célula muscular, como lo hacen los colinérgicos directos, sino que además inhibe parcialmente la colinesterasa. Se utiliza para disminuir la presión intraocular en el tratamiento del glaucoma. De este grupo de parasimpaticomiméticos encontramos en el mercado farmacéutico argentino al Carbacol.

CONTRAINDICACIONES PILOCARPINA

ASMA BRONQUIAL, CONJUNTIVITIS O QUERATITIS INFECCIOSAS AGUDAS, IRITIS AGUDAS.

Parasimpaticolíticos o Anticolinérgicos

Son aquellas drogas que inhiben selectivamente las acciones muscarínicas de la acetilcolina, impidiendo su estímulo tanto a nivel central como periférico.

Existen alcaloides naturales y numerosos derivados sintéticos. De todos ellos sólo desarrollaremos dos fármacos de utilidad en el campo odontológico: *Atropina* y *Hioscina Butilbromuro o Escopolamina.*

La *Atropina* inhibe las acciones muscarínicas de la acetilcolina sobre las estructuras inervadas por fibras colinérgicas posganglionares, al igual que sobre los músculos lisos que responden a la acetilcolina pero que no presentan inervación colinérgica. Entre sus acciones, la de mayor interés en odontología es la disminución de la secreción salival. Se absorbe con rapidez en el tracto gastrointestinal; el metabolismo es hepático por hidrólisis enzimática. Su unión a las proteínas es moderada. La duración de la acción por vía oral es de 4 a 6 horas y en la forma parenteral muy breve. Se excreta por vía renal. La dosis para reducir la sialorrea durante el tratamiento oral es de **0,3 a 0,5 mg cada 6 hs en adultos 2 horas antes de la sesión. En niños la dosis es 0,01mg/kg, sin sobrepasar los 0,4mg cada 6 horas**.

CONTRAINDICACIONES

LESIONES CEREBRALES EN NIÑOS
CARDIOPATÍAS
SÍNDROME DE DOWN,
ESOFAGITIS
GLAUCOMA
DISFUNCIÓN HEPÁTICA O RENAL
PARÁLISIS ESPÁSTICA EN NIÑO
MIOPATÍA OBSTRUCTIVA
NEUROPATÍA AUTÓNOMA Y TAQUICARDIA
HIPERTENSIÓN
HIPERTIROIDISMO

FARMACOLOGÍA
F.O.U.N.L.P.

El *Hioscina Butilbromuro o Escopolamina* actúa como un bloqueante colinérgico muscarínico. Sus efectos periféricos son como los de la atropina, pero, a diferencia de ésta, deprime el SNC en dosis terapéuticas sin estimular los centros medulares y por ello no aumenta la respiración ni la presión arterial. El efecto sobre las glándulas salivales es más intenso que el de la atropina. Cuando se lo administra por vía oral comienza su acción a los 30 minutos y su máximo efecto se logra a las 2 horas y dura 4-6 hs. Es capaz de atravesar la barrera hematoencefálica. Se excreta por riñón e hígado.

La dosis es **10 mg cada 6-8 hs siendo la dosis máxima 100 mg/día. Para disminuir la secreción salival preoperatoria se indica 2 hs antes.**

CONTRAINDICACIONES

ALERGICOS A ATROPINA

MIASTENIA GRAVIS

ENFREMEDADES DEL INTESTINO GRUESO

POR ÚLTIMO, ANTES DE RECETAR…

- **TENER EN CUENTA QUE ESTOS FARMACOS ACTUAN SOBRE <u>TODOS LOS EFECTOS</u> DEL SNA**
- **PARA XEROSTOMIA: SALIVA ARTIFICIAL O ENJUAGUES DE MANZANILLA**
- **ANALIZAR EXAUSTIVAMENTE LA HISTORIA CLINICA DEL PACIENTE**

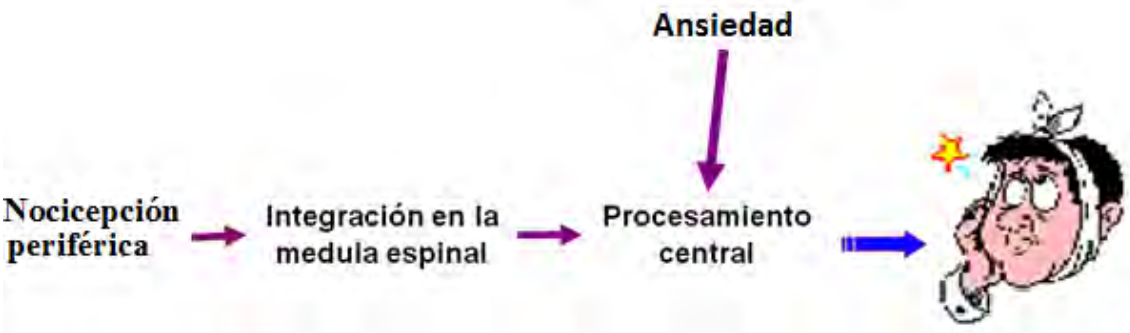
FARMACOLOGIA DEL SNC. BENZODIACEPINAS

Algunas semanas atrás, vimos los fármacos que actúan sobre el dolor. Recordemos su definición: "**Experiencia sensorial y <u>emocional</u> desagradable asociada con una lesión hística real o potencial, o que se describe como ocasionada por dicha lesión"** (*International Association for the Study of Pain)*

Es decir que el dolor posee dos componentes: *físico* y *emocional.* Con los AINES y los Anestésicos locales controlamos el eje físico, sensorial. Pero, y sobre todo en odontología, no debemos descuidar el factor *psíquico, emocional* que puede influenciar el elemento físico ya sea aumentando o disminuyendo la respuesta sensorial.

Veamos el camino del dolor

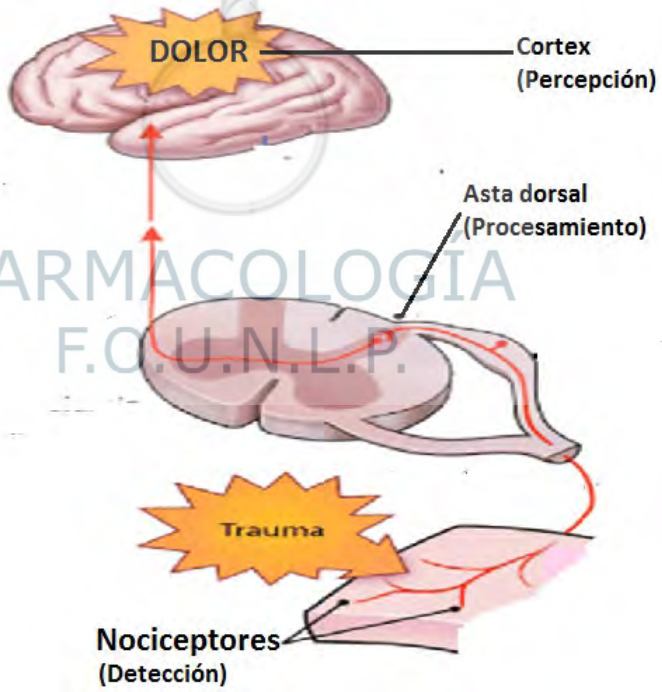
FARMACOLOGÍA FOUNLP



La Nocicepción periférica esta dada por receptores especiales sensoriales llamados *Nociceptores,* que son capaces de diferenciar los estímulos nocivos de aquellos que son inocuos. Ante un impulso perjudicial se desencadena una serie de procesos que se desarrollan en tres pasos: *Detección:* por parte de los nociceptores del sitio injuriado. Se liberan sustancias que favorecen la transmisión del impulso nervioso, llamados **Neurotransmisores.** Ellos son **los Iones H, Serotonina, Bradicinina, Prostaglandinas, Leucotrienos, Citocinas y Sustancia P.**

Estos transmisores facilitan que el impulso ascienda hasta las astas dorsales de la medula espinal donde se lleva a cabo el *Procesamiento,* que es el segundo paso del dolor y de aquí, sigue subiendo hasta el cortex cerebral para cumplir con el tercer y último escalón, la *Percepción.*

Graficamente:



FARMACOLOGIA
F.O.U.N.L.P.

Como respuesta a estos procesos, el organismo reacciona tratando de suprimir el dolor. Para ello se liberan otras sustancia llamadas **Neuromoduladores** que son los **Opioides (Endorfinas, Dinorfinas y Encefalinas), Adrenalina, Acetil colina, Acido γ–Aminobutírico (GABA)** Pero, en aquellos pacientes que tienen un alto nivel de ansiedad, la modulación endógena no es suficiente. Por ello, necesitaremos en estos casos, controlar la percepción del nivel emocional del dolor con medicamentos que actúen sobre el SNC.

FARMACOS QUE ACTUAN EN EL SNC O PSICOFARMACOS

Son sustancias que poseen la propiedad de alterar diversos procesos mentales. Pueden provocar sedación, modificar ánimo, pensamiento, percepción y/o el comportamiento.

Se clasifica en tres grupos:

- ***Psicolépticos:*** son aquellos medicamentos que deprimes al SNC (Hipnoticos, Antipsicoticos, Sedantes, Ansiolíticos)
- ***Psicoanalépticos:*** tienen el efecto opuesto ya que son estimulantes del SNC (Antidepresivos)
- ***Psicodislépticos:*** o perturbadores (Alucinógenos)

De estas tres categorías, la de interés odontológico es una familia de *Ansiolíticos:* las **Benzodiacepinas**

BENZODIACEPINAS(BZD)

Son un numeroso grupo de fármacos que poseen acción ansiolítica, sedante, hipnótica, anticonvulsivante y miorrelajante.

Como ansiolíticos, alivian tanto la tensión subjetiva como los síntomas objetivos: sudor, taquicardia, molestias digestivas y su acción puede manifestarse de forma profiláctica o curativa

FARMACOLOGÍA
F.O.U.N.L.P.

Farmacodinamia

Actuan sobre un receptor específico e intensifican los efectos de GABA. Uyyy ¿Qué era el GABA? Acido γ-aminobutírico (RECORDAR γ = GAMMA), un neuromodulador del SNC . Posee tres receptores: $GABA_A$, $GABA_B$ y $GABA_C$, que inhiben la transmisión de señales a las terminaciones nerviosas. El receptor de las Benzodiacepinas se encuentra dentro del complejo molecular del receptor $GABA_A$.

Como resultado de esta interacción sinérgica, sobreviene una mayor influencia del GABA sobre su sitio específico de interacción, aumentando la probabilidad de abertura del canal del Cl–. Esquematicamente:



La diversidad de efectos producidos por las benzodiazepina y ciertas diferencias particulares de cada una de ellas sugiriron la existencia de subtipos de receptores BZD con diferente distribución en el sistema nervioso. Se encontraron dos subpoblaciones de receptores, denominados tipos I y II , presentando cada uno de ellos una distribución específica. El tipo I se lo encuentra mayoritariamente en elcerebelo y la corteza. Los de tipo II se encuentran preferentemente en el hipocampo y las láminas I-III de la corteza

También se ha identificado un tercer tipo de receptor BZD. Debido a que inicialmente se lo identifico fuera del SNC (riñón, corteza suprarrenal, glándulas salivales, testículos, ovarios, etc.), se denominó receptor BZD periférico. Posteriormente, este tipo de receptor fue localizado en el cerebro (células gliales, glándula pineal, bulbo olfatorio, plexos coroideos,hipófisis, etc.).

FARMACOLOGÍA
F.O.U.N.L.P.

Clasificación

Se clasifican según a vida media en 4 grupos:

a) **De acción ultrabreve** (semivida menor a 2 hs). Por ej: *Midazolam*

b) **De acción corta** (vida media entre 2 y 6 hs). *Triazolam*

c) **De acción intermedia (**entre 6 y 24 hs).***Alprazolam, Bromazepam, Clonazepam, Lorazepam***

d) **De acción prolongada** (mayor de 24 hs)***Diazepam***

Existen numerosas drogas pertenecientes a este grupo. Desarrollaremos solo las Benzodiacepinas más utilizadas clinicamente.

Farmacocinetica

Tienen buena absorción por vía oral pero no cuando se las administra parenteralmente. Solo Diazepam y Lorazepam, pueden aplicarse en forma inyectable, aunque la absorcion por esta vía es más lenta que la administracion oral. El Lorazepam, además, es óptimo para la administración sublingual. Una vez en el torrente sanguíneo, se distribuyen unidas a proteinas plasmatica variando el porcentaje de fijación entre 70 (alprazolam) y 99% (diazepam). En Liquido Cefalorraquídeo se encuentran casi las mismas concentraciones de droga libre en plasma. Son metabolizadas extensamente por enzimas del Citocromo P450 (CYP). Algunos de los metabolitos resultantes de esta Fase I de la biotransformación, son activos y poseen mayor vida media que la droga original. Posteriormente en todos los casos, se conjuga con el Acido Glucurónico y se eliminan por riñón

En la siguiente tabla se observa la vida media y grado de unión a proteinas de las BZD más renombradas

BENZODIACEPINA	% UNION PROT PLASMATICAS	VIDA MEDIA HS	METABOLITOS ACTIVOS Y VIDA ½	DOSIS USUAL	DOSIS MAXIMA
ALPRAZOLAM	70	6-20	SI: (2-6 hs)	0,25-0,5mg	3 mg/dia
BROMAZEPAM	70	10-20	SI (12 hs)	1,5-6 mg	30 mg/dia
CLONAZEPAM	70	18-23	SI (48hs-semanas)	0,5-1 mg Niños: 0,01-0,03mg/Kg/ dia	20 mg/dia
DIAZEPAM	96-98	20-100	SI: (51-100 hs)	5-10 mg	20 mg
LORAZEPAM	85	9-22	NO	V.O: 1-3 mg V.P: 0,05 mg/Kg	10 mg 4 mg

FARMACOLOGÍA F.O.U.N.L.P.

Debe tenerse cuidado si el paciente esta medicado con Eritromicina, Claritromicina, Ritonavir (uno de los antivirales utilizados en la terapeutica antiHIV), Itraconazol o Ketoconazol, ya que estos fármacos inhiben una de las enzimas del CYP que metabolizan a las BZD, reduciendo la biotransformación de las mismas.

Indicaciones

En el campo odontológico, las BZD se utilizan como coadyuvantes de la anestesia local, para mejorar el control del dolor intraoperatorio en aquellos pacientes con alto nivel de ansiedad ante el tratamiento en la cavidad oral.

Individuos con malas experiencias odontológicas anteriores, enfermos cardíacos, pacientes temerosos, casos en que la ansiedad se manifiesta como una preocupación permanente, con síntomas psicológicos o somáticos intensos, aprensión, agitación, son a quienes es recomendable premedicar con estos fármacos ansiolíticos previamente a la terapéutica en cavidad bucal.

La forma de indicarlos es la siguiente:

1ª DOSIS: NOCHE ANTERIOR

2ª DOSIS: A LA MAÑANA

3ª DOSIS: 1 HORA ANTES DE CONSULTA

En caso que la atención se realice en horas de la mañana:

1ª DOSIS: NOCHE ANTERIOR

2ª DOSIS: 1 HORA ANTES DE CONSULTA

Con la primera dosis, se busca que el paciente tenga un buen descanso y sueño tranquilo. Con la/s dosis restante/s, se logra controlar la ansiedad previa al tratamiento, regulando así el factor emocional del dolor que se encuentra aumentado en estos pacientes.

Por la noche y la mañana, se indica una dosis menor mientras que para la toma inmediatamente anterior a la consulta, la cantidad de fármaco es mayor. Por ejemplo: si indicamos Clonazepam y lo atendemos a la tarde, la dosificación será 0,5 mg la noche, 0,5 mg a la mañana y 1 mg una hora antes de la consulta. Si la atención es a la mañana y elegimos indicar Alprazolam, el paciente deberá tomar 0,25 mg la noche antes y 0,5 mg una hora antes del turno.

Tal vez una pregunta comienza a dar vueltas: **¿Cuál indico?** Hoy en dia el consumo de benzodiazepinas como ansiolíticos es muy elevado por lo que debemos considerar si el paciente ya esta tomando alguna de estas drogas. En caso afirmativo, se adecua la indicación a la BZD y dosis que le ha sido prescripta al individuo.

FARMACOLOGÍA FOUNLP

De lo contrario, se recomienda seleccionar una de acción corta o intermedia (Alprazolan, Bromazepam, Lorazepam) comenzando por las dosis mínimas.

En Ciudad Autonoma de Buenos Aires y en algunas provincias, el Odontólogo no puede recetar ningún medicamento que actue sobre el SNC, incluyendo Bzd, por no estar incluido dentro del listado de profesionales de la salud que pueden prescribirlos en la Ley de Psicofármacos. En estos casos, sera el médico del paciente el que confeccionará la receta, pero las indicaciones las dará el profesional odontólogo.

El Diazepam, por su alta actividad anticonvulsivante, es el fármaco elegido para tratar las convulsiones que pueden surgir como urgencia en el consultorio. La dosis es 10 mg por via parenteral.

Efectos adversos

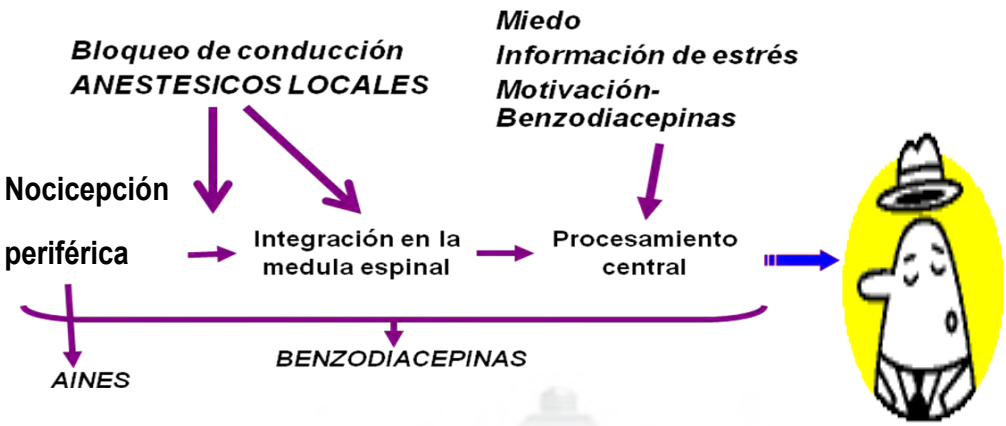
Sedación, somnolencia, ataxia, vértigo, hipotensión, trastornos gastrointestinales, retención urinaria, cambios en la libido, ictericia, discrasias sanguíneas. Con Diazepam pueden producirse reacciones paradójicas: excitación y agresividad. La administración parenteral puede producir hipotensión o debilidad muscular. Aquellos pacientes medicados en forma continua con BZD pueden desarrollar tolerancia.

Contraindicaciones

Miastenia gravis, glaucoma, insuficiencia pulmonar aguda, depresión respiratoria, insuficiencia hepática y renal (excepto el Bromazepam que puede ser administrado en estos pacientes), intoxicación alcohólica aguda, antecedentes de dependencia de drogas. En las embarazadas solo pueden indicarse en el segundo trimestre y esta contraindicado el Diazepam. Se debe evitar el uso de BZD durante el período de lactancia.

Ahora sí. Volvamos al esquema del principio para observar que tenemos todas las herramientas para cerrarle el camino al dolor:

FARMACOLOGÍA
F.O.U.N.L.P.



FARMACOLOGÍA
F.O.U.N.L.P.

CAPITULO 6

SNP. ANESTESICOS LOCALES

Anestesia es la perdida de sensibilidad dolorosa de forma reversible. Cuando se aplica una anestesia local será en una zona determinada, perdiéndose sensibilidad de dolor.

En el caso de la anestesia general, además se da la pérdida de otros reflejos y del conocimiento. En odontología sólo se utiliza anestesia general para tratar a pacientes con ciertas discapacidades o en ciertos casos de cirugía bucomaxilofacial.

Anestésicos locales:

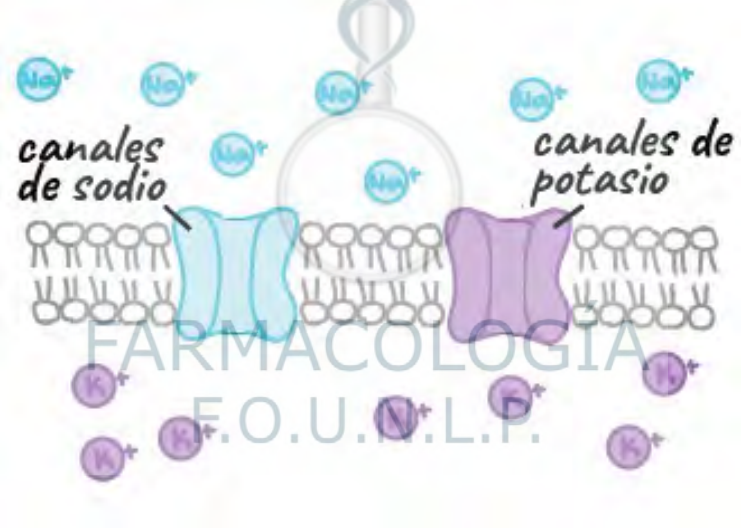
Se denominan así a los fármacos que bloquean en forma reversible la conducción del impulso nervioso, y de esta manera inhiben la excitación de la membrana nerviosa en forma localizada.

Mecanismo de acción de los anestésicos locales:

El mecanismo de acción de los anestésicos es actuar bloqueando los canales o puertas de entrada del Sodio a la membrana nerviosa e indirectamente actuar bloqueando la acción del Calcio en otras zonas del organismo.

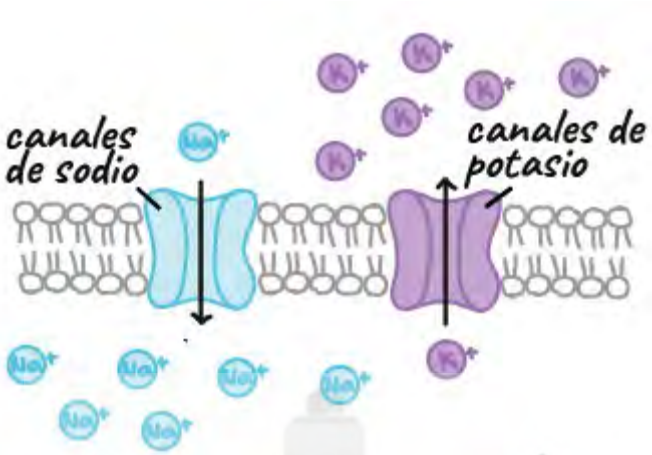
¿Cómo podríamos explicar esto de una manera más sencilla?

Cuando la membrana está en reposo, en el exterior de la misma hay presente Sodio (Na), y en el interior Potasio (K)

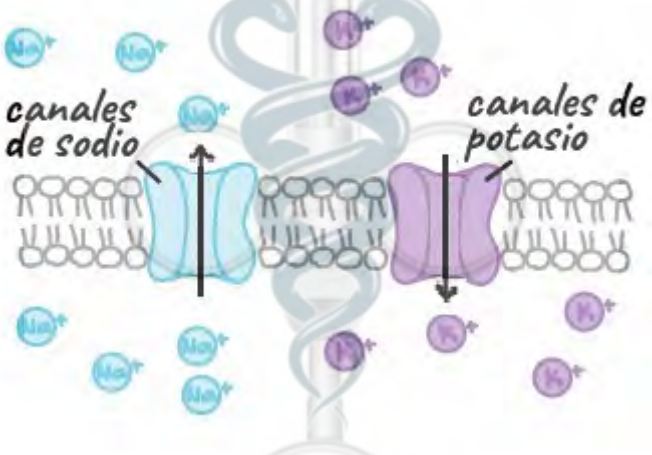


FARMACOLOGIA
F.O.U.N.L.P.

La membrana tiene unas “compuertas”, por donde, cuando hay un impulso nervioso, entra Sodio y sale Potasio. A esto se le llama despolarización

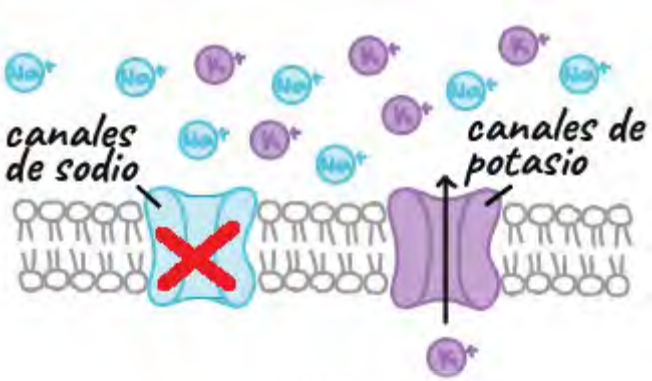


Existen compuertas específicas para el sodio y otras para el potasio. Cuando cesa el estímulo, el Sodio sale y entra el Potasio, produciéndose la repolarización.



Los anestésicos locales bloquean las "puertas" por donde se mueve el Sodio y así aminoran la velocidad del proceso en la fase de despolarización y reducen el flujo de entrada del ión de Sodio al nervio. No alteran la salida del Potasio. Al no entrar el Sodio dentro de la membrana, no se despolariza, continua en "reposo" y de esta manera evitamos la presencia de dolor en nuestros pacientes.

FARMACOLOGÍA
F.O.U.N.L.P.



Un aspecto muy discutido, es el papel de los anestésicos locales sobre el Calcio. Este catión incrementa la entrada del Na durante la despolarización y los efectos del Ca y los anestésicos son antagónicos. Por ello se explica que la farmacodinamia de los anestésicos locales es bloquear los canales de sodio y del calcio.

Composición y clasificación de los anestésicos locales

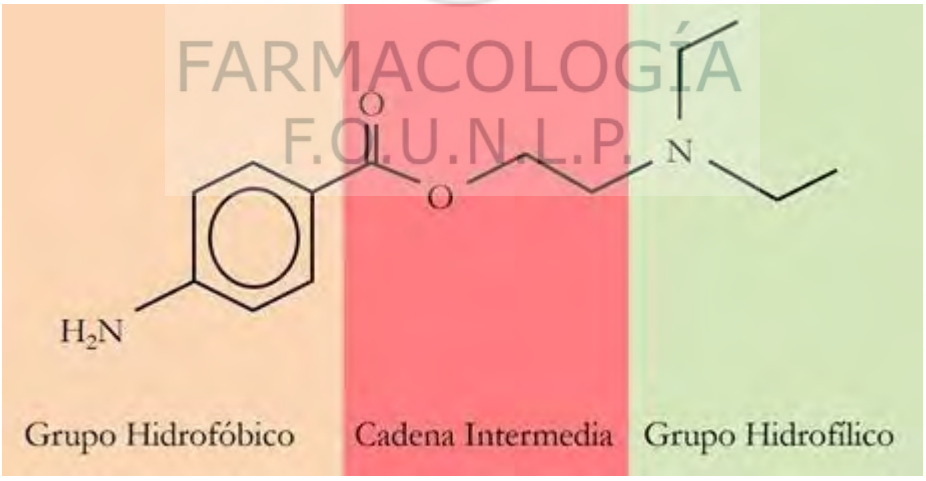
Químicamente los anestésicos son bases débiles cuya estructura posee:

✓ Un anillo aromático o bencénico que es lipofÍlico o liposoluble; los lípidos son componentes estructurales del tejido nervioso.

✓ Un grupo amino que es hidrofÍlico o hidrosoluble; permite la difusión en los tejidos.

✓ Cadena intermedia alifática que es un alcohol tipo éster o amida; permite la interacción de los dos radicales.

FARMACOLOGÍA
F.C.U.N.L.P.



De acuerdo al puente químico los anestésicos locales se clasifican en:

➔ *ESTERES*

➔ *AMIDAS*

Anestésicos de unión éster:

Son derivados del ácido paraaminobenzoico. A este grupo pertenece el primer anestésico local que se utilizó, la cocaína. Entre otros se destacan la ***procaína*** y la ***benzocaína***.

La gran desventaja de este grupo, es que son cuatro veces menos efectivos, de acción más corta y gran alergenicidad, por ser derivados del PABA (ácido paraminobenzoico) que más adelante hablaremos de lo que se trata.

En Odontología se utilizan como anestésicos tópicos.

• *Procaína:* de acción muy corta y poco tóxica. Es el prototipo del grupo de anestésicos locales tipo éster pero su uso es más bien reservado para ciertos individuos que padecen de reacciones de hipersensibilidad a los anestésicos tipo amida pero no a los del grupo éster.

• *Benzocaína*: es de acción corta, no posee la parte hidrofílica del grupo éster y por ello no se la usa inyectable, sino en forma tópica a nivel de mucosas, pero no en la piel, no es hidrosoluble, y se absorbe más en la sangre.

Anestésicos amidas:

Son los más utilizados en la actualidad. Los de mayor uso odontológico, en nuestro país son: *Lidocaína, Prilocaína, Carticaína o Articaína y Mepivacaína.*

Lidocaína:

Es uno de los que más se utilizan, pues produce anestesia rápida, intensa, duradera, amplia y posee efectos tópicos muy buenos. Se la consigue en forma líquida para inyecciones, jalea, crema, ungüento y aerosol.

FARMACOLOGÍA
FOUNLP

En odontología se lo usa al 2% y al 3%. La dosis máxima es de 5 mg/kg, pero se indica no superar los 300 mg., que equivalen a 10 anestubos con lidocaína al 2%.

Prilocaína:

La iniciación y duración de sus acciones es un poco más larga que la lidocaína. Tiene duración de aprox. 2 hs. Tiene un efecto secundario exclusivo que es la metahemoglobinemia.

Se usa al 2,5% asociado con lidocaína en la misma concentración. Y se presenta en gel o crema.

Carticaína o Articaína:

Se utiliza al 4%. Su duración es mayor que las dos anteriores. Es uno de los anestésicos amida más tóxicos. Su dosis es de 220 mg. Lo que equivale a 3 anestubos.

Mepivacaína:

Tiene una iniciación de acción más rápida y duración más prolongada que la lidocaína: carece de propiedades tópicas. Su duración es de aproximadamente 2 hs. Se la utiliza para anestesia infiltrativa, bloqueo y anestesia espinal. Se la consigue al 2% y al 3%. La dosis máxima es de 300 mg. lo que equivale a 5 anestubos para carpulle al 3% y 8 al 2%. Aunque los laboratorios que lo comercializan en Argentina recomiendan no superar los 3 anestubos.

Bupivacaína:

Cuatro veces más potente que la lidocaína, su acción demora más en iniciarse. Dura más o menos 6 hs., pudiendo llegar a 8 hs. Se usa al 0,5%. La dosis máxima es de 90 mg. Se lo utiliza en cirugías de ATM y trauma.

Resumiendo:

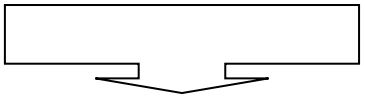
- Lidocaína del 2 al 10% según uso y presentación
- Prilocaína al 2,5%
- Carticaína al 4%
- Mepivacaína al 2 y al 3%
- Bupivacaína al 0,5%

FARMACOLOGÍA
F.O.U.N.L.P.

Todos estos son bases débiles. Tiene un PK que varía entre 7,9 a 8,2. La mayoría tiene 7,9

A esta base débil (para que pueda llegar al sitio de acción) se la debe transformar en una sal ácida sumándole a la base débil, ácido clorhidrico

base débil + ac. Clorhídrico



Sal ácida





Farmacocinética:

La absorción es rápida, cuando el pH tisular sea el correcto. Como se mencionó antes, las drogas anestésicas son bases débiles. Su pK es de 7,8 a 8,2, lo que las hace altamente liposoluble, que es el ideal para ingresar a la membrana nerviosa.

Si el pH tisular es neutro el anestésico se absorberá perfectamente. Pero si el pH de los tejidos es ácido, el anestésico se ionizará y no se absorberá. El pH es ácido en los tejidos cuando éstos se encuentran afectados por un cuadro infeccioso.

Los anestésicos ésteres son metabolizados en plasma, inactivados por la colinesterasa plasmática y, un pequeño porcentaje, en el hígado. Todos los anestésicos del grupo amida se biotransforman por oxidación e hidrólisis en el hígado. Ambos grupos se eliminan por vía renal.

Recordar siempre ⟹ ***Ácido en ácido no se absorbe. Se disocia***

Acciones sobre el organismo

Sistema nervioso central: Producen estimulación del sistema nervioso central, que se manifiesta con excitación, inquietud, temblor y convulsiones clónicas, tinnitus, somnolencia.

FARMACOLOGÍA F.C.U.N.L.P.

Luego puede ocurrir depresión respiratoria y muerte. Estas manifestaciones de toxicidad se relacionan directamente con la potencia del anestésico.

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

Es importante estar seguros de no dar una inyección intravascular; por eso siempre se debe aspirar antes de aplicar el anestésico.

Composición de un anestubo:

- Anestésico
- Vasoconstrictor
- Metabisulfito sódico
- Metilparaben
- ClNa
- Vehículo



¿Por qué poseen en su composición vasoconstrictor?

FARMACOLOGÍA
F.O.U.N.L.P.

Los anestésicos tienen de por sí acción vasodilatadora. Las únicas excepciones son la cocaína, la mepivacaína al 3% y la bupivacaína al 0,5%.

El agregado del vasoconstrictor es ventajoso porque:

- *Mantienen la concentración anestésica deseada*
- *Aumenta el período de vida útil.*
- *Evita efectos tóxicos en los tejidos*

- *Izquemia local en cirugía.*
- *Evita ascenso brusco de niveles sanguíneos.*
- *Evita un aumento de concentración relativa de efectos tóxicos.*
- *Necesidad de menor cantidad y concentración de las soluciones.*
- *Disminución de las microhemorragias*

VASOCONTRICTORES USADOS EN ODONTOLOGÍA:

✓ ***Adrenalina:*** Es una catecolamina. Tiene la característica de que atraviesa el torrente sanguíneo a pesar de no ser inyectada en forma intravascular, produce alza de la presión arterial y de la frecuencia cardíaca. Las concentraciones usadas son de 1:50.000, 1:100.000 y 1:200.000.

✓ ***Noradrenalina:*** Es una catecolamina, derivada de la adrenalina que produce vasoconstricción y es más hipertensiva que la adrenalina. Las concentraciones usadas son 1:25.000 y 1:50.000.

CONTRAINDICACIONES DADAS POR LOS VASOCONSTRICTORES:

✓ ***Adrenalina:***

No se indica en pacientes diabéticos, cardíacos, en pacientes con grado grave de hipertensión (superior a los 180), en deportistas que están sujetos a controles antidoping y en pacientes medicados con drogas depresoras del SNC.

FARMACOLOGÍA
F.O.U.N.L.P.

✓ ***Noradrenalina:***

No se indica en pacientes hipertensos (cualquier grado de hipertensión) para pacientes con alteración en el SNC o con medicación cobre el SNC y en deportistas sujetos a controles antidoping

ASOCIACIÓN DE ANESTÉSICOS Y VASOCONSTRICTORES

ANESTÉSICOS	%	VASOCONSTRICTORES

Lidocaína	2%	Adrenalina 1:50.000
Lidocaína	2%	Noradrenalina 1:50.000
Lidocaína	3%	Noradrenalina 1:25.000
Carticaína o Articaína	4%	Adrenalina 1:100.000
Carticaína o Articaína	4%	Adrenalina 1:200.000
Mepivacaína	2%	Adrenalina 1:100.000
Mepivacaína	2%	Noradrenalina 1:100.000
Mepivacaína	3%	Sin vasoconstrictor
Bupivacaína	0,5%	Sin vasoconstrictor

ANESTÉSICOS TÓPICOS O DE SUPERFICIE

- ✓ ***Procaína:***

Se la utiliza superficialmente asociado con benzocaina o lidocaina. La concentración varía entre 1 y 5 %.

- ✓ ***Benzocaina:***

Se la utiliza al 10 o 20 %.

- ✓ ***Lidocaina:***

Existen varias presentaciones que determinan la concentración: Jalea al 2%, Solución tópica al 4%, pomada al 5%; spray 10%

FARMACOLOGÍA F.O.U.N.L.P.

ALERGIA

Las reacciones alérgicas con más frecuentes en los anestésicos de unión ÉSTER, mientras que la mayoría de las alergias a los anestésicos del grupo amida son provocadas por el correctivo de esterilidad que son el ***metilparaben*** y el ***propilparaben (parabenos)***. Ambos que son derivados del PABA (ácido paraminobenzoico) que es un metabolito que puede provocar reacciones alérgicas tempranas, tardías; leves, moderadas o graves pudiendo llegar a provocar

shock anafiláctico por lo que es obligación de los productores indicar su presencia en los cartuchos de anestesia.

Es muy importante tener esto en cuanta en los pacientes con historial de alergias ya que los parabenos son también de uso cosmético (en algunas tinturas para pelo) y comestible (usado como conservante de algunas comidas). Algunos laboratorios han eliminado la utilización de estos correctivos de esterilidad y preservativos, esterilizando las soluciones anestésicas a travez de medios de radiación (son los anestubos que se presentan en blister cerrado como si fuesen comprimidos)

TRATAMIENTO PREVENTIVO DE LA REACCIÓN ALERGICA

- *ANTIHISTAMINICOS* : 3 Veces por día 24 horas antes.
- *BETAMETASONA* : 1 Ampolla previa anestesia

TRATAMIENTO CURATIVO DE LA REACCIÓN ALÉRGICA

- *EPINEFRINA O ADRENALINA* : Intravenosa o sublingual
- *ANTIHISTAMINICOS* : Intravenosa o intramuscular
- *BETAMETASONA* : Intravenosa 1 ampolla 4mg

IMPORTANTE TENER EN CUENTA

- Dar la anestesia en forma lenta. (deberíamos tardar 1 minuto en administrar todo un anestubo).
- En lo posible usar jeringa carpule autoaspirante para evitar inyectar intravascularmente.
- No administrar la solución anestésica fría.
- Seleccionar cuidadosamente el anestésico según el caso operatorio y el paciente.
- Realizar una minuciosa historia clínica del paciente.
- No punzar dos veces seguidas en el mismo sitio exacto.

FARMACOLOGÍA
F.O.U.N.L.P.

- Cuando damos anestesia troncular, no completar la misma en forma infiltrativa hasta no estar seguros que “tomó” bien la troncular.
- Tranquilizar al paciente.

“El mayor éxito o fracaso del arte de anestesiar está en las manos del operador”

FARMACOLOGÍA
F.O.U.N.L.P.

CAPITULO 7

FARMACOLOGÍA DE LA INFLAMACIÓN Y DOLOR

CORTICOIDES

INTRODUCCIÓN:

Las glándulas suprarrenales secretan dos tipos de hormonas, los corticosteroides, con 21 átomos de carbono, y los andrógenos, con 19.

Entre los corticoides se diferencian dos clases según sus acciones:

- Las relacionadas con el control del agua y los electrolitos y
- Las relacionadas con el control del metabolismo y de la inflamación

La primera de las acciones corresponde a los mineralocorticoides, cuya principal hormona es la “Aldosterona”, mientras que las segundas las llevan a cabo los glucocorticoides, cuyo principal representante en el ser humano es el “CORTISOL”

MECANISMO DE ACCIÓN:

Los esteroides suprarrenales actúan uniéndose a receptores intracelulares, que son factores de transición pertenecientes a la familia de receptores de las hormonas esteroideas, tiroideas y la vitamina D. A través de estos receptores, los esteroides modifican la transcripción génica y por lo tanto, alteran la síntesis de proteínas de una manera lenta (sus efectos tardan en manifestarse aproximadamente 4 horas), pero de larga duración. A este mecanismo se lo llama genómico. Pero también pueden actuar de modo no genómico, activando receptores de la membrana celular, lo que da lugar a una respuesta fisiológica rápida (+/- 1 hora).

FARMACOLOGÍA
F.O.U.N.L.P.

Existen 2 subtipos de receptores, para glucocorticoides (GR) y para mineralocorticoides (MR) y son los que median las distintas acciones de las hormonas.

Receptores de glucocorticoides:

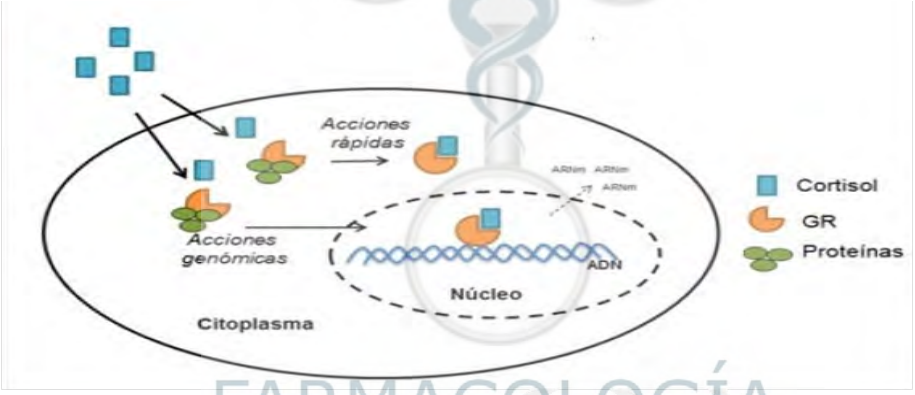
La unión de los corticosteroides a los receptores provoca la disociación de los receptores del complejo proteico y su translocación del citoplasma al núcleo celular, donde modificaran la expresión génica.

En el núcleo, los receptores se unen en forma de homodímeros a zonas de ADN reguladoras o promotoras de los genes denominadas GRE (elementos de respuesta a los glucocorticoides). Cuando se activan los receptores GR y se unen a los GRE aumentan la expresión de un gen (activación trans), dando como resultado final el aumento de la síntesis de proteínas.

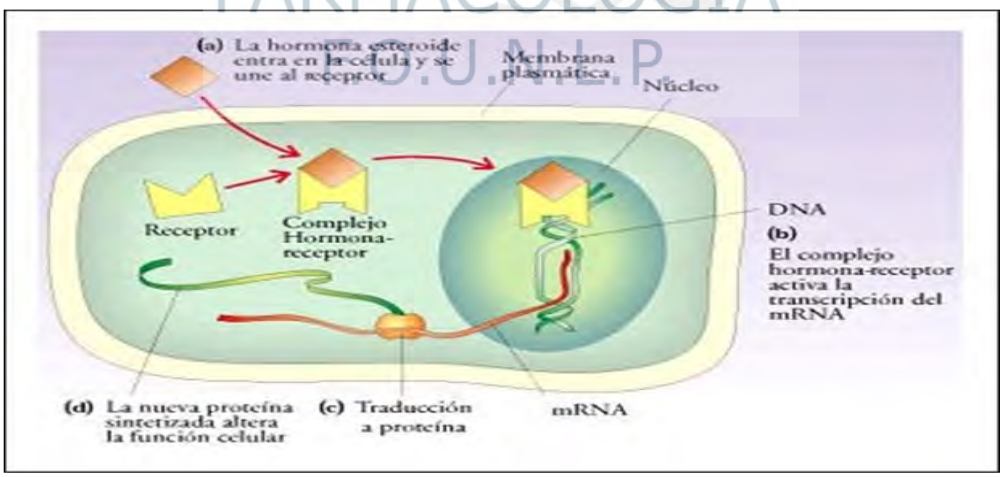
El otro factor de transcripción proinflamatorio y proinmunitario es el NF.

Este es inducido por muchas citosinas y activa la transcripción de numerosos genes entre ellos los involucrados en enfermedades inflamatorias como la artritis reumatoide y el asma (oxido-nítrico-sintasa inducible (INOS), ciclooxigenasas de tipo 2 (cox2), etc.

Mecanismos de acción genómico y no genómico de los corticoides



FARMACOLOGÍA
F.C.E.U.N.L.P.



OTRAS ACCIONES FISIOLÓGICAS Y FARMACOLÓGICAS DE LOS CORTICOSTEROIDES:

Entre los mediadores inflamatorios, tienen especial importancia los eicosanoides, porque:

-Estas sustancias están implicadas en la mayoría de las reacciones inflamatorias.

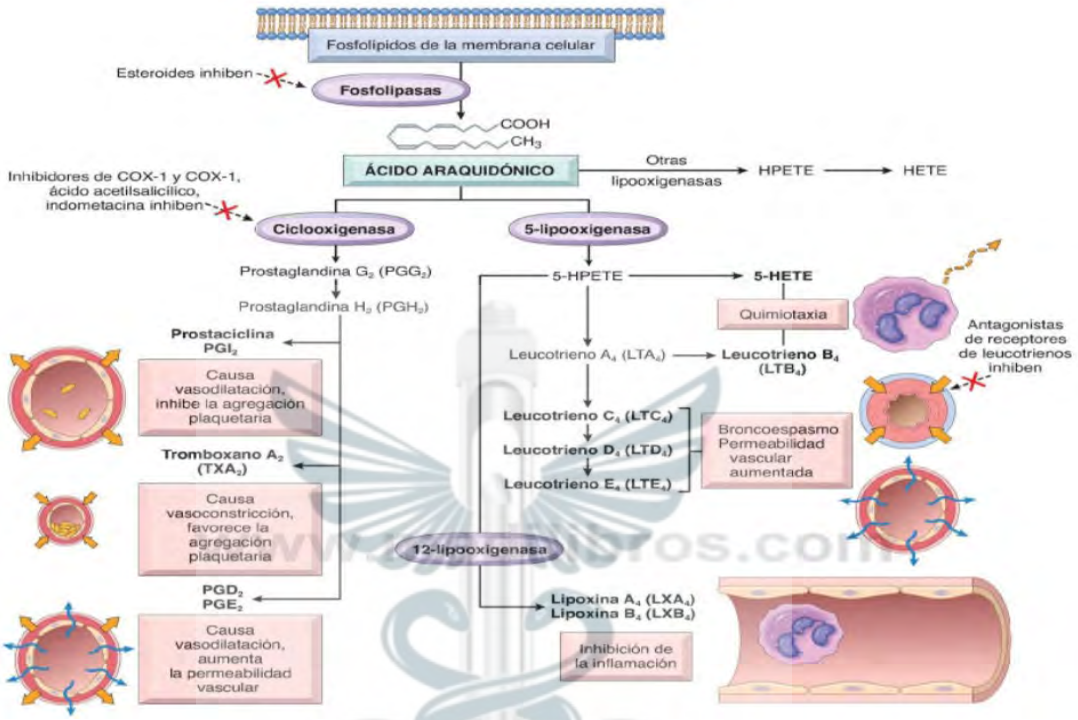
-La mayor parte de los tratamientos antinflamatorios lo que hacen es manipular la biosíntesis de los eicosanoides (así sucede en el caso de los antiinflamatorios no esteroides (AINE) que veremos en la siguiente unidad, y también en el de los esteroides (glucocorticoides).

Los eicosanoides son una familia de ácidos grasos polinsaturados derivados del ácido araquidónico, vía por la cual, se realiza su biosíntesis.

El ácido araquidónico se encuentra almacenado principalmente en los fosfolípidos de las membranas celulares, lugar desde la cual se moviliza al actuar la enzima fosfolipasa A2.

Los corticoides impiden la movilización de ácido araquidónico de los fosfolípidos de membrana, al inducir la síntesis del polipéptido llamado LIPOCORTINA. Esta inhibe a la fosfolipasa A2, la enzima que es responsable, normalmente, de movilizar al acido araquidónico desde los fosfolípidos de las membranas celulares, y por ello inhibe la subsiguiente formación tanto de prostaglandinas como de leucotrienos

FARMACOLOGÍA
F.O.U.N.L.P.



Fisiológicamente los corticosteroides producen efectos sobre el metabolismo de los hidratos de carbono, lípidos y proteínas. Actúan de una forma u otra prácticamente en todos los tejidos con acciones sobre los sistemas renal, cardiovascular, musculo esquelético y nervioso central y modulación de la respuesta inflamatoria.

- *Acciones metabólicas:*

Las acciones metabólicas de los glucocorticoides sobre el metabolismo de los glúcidos, son el incremento de la síntesis hepática de glucógeno y glucosa, produciendo HIPERGLUCEMIA. Moviliza los sustratos disponibles para la síntesis de glucosa, activando la lipolisis y liberando glicerol de los tejidos grasos, así como aumentando el catabolismo proteico con la consiguiente liberación desde el musculo esquelético de aminoácidos libres a la sangre.

Estas acciones sobre el metabolismo de la glucosa pueden empeorar el control de la glucemia, en pacientes con diabetes mielitus y desencadenar la aparición de la enfermedad en individuos predispuestos cuando se instaura el tratamiento con glucocorticoides.

FARMACOLOGÍA FOUNLP

Sobre el metabolismo lipídico, los glucocorticoides producen 2 efectos principales: tienen una importante ACCIÓN LIPOLÍTICA, con liberación de ácidos grasos y glicerol del tejido adiposo y producen una redistribución de la grasa corporal en situaciones de hipercortisonismo crónico o Síndrome de Cushing, promoviendo el depósito de grasa en la parte superior del organismo (tronco, zona supraclavicular y cara), con cara de luna llena, joroba de búfalo y borramiento de la fosa clavicular. Este efecto de los glucocorticoides se derivaría de su acción hiperglucemiante, lo cual aumentaría la secreción de insulina que facilita el depósito característico de grasa en esta zona.

Durante un tratamiento prolongado con glucocorticoides, estos efectos catabólicos sobre las proteínas pueden producir atrofia muscular, osteoporosis por disminución de la matriz proteica ósea, balance negativo de nitrógeno por aumento de la excreción urinaria de urea, así como atrofia de la piel.

- *Acciones sobre los sistemas renal y cardiovascular y el equilibrio de agua y electrolitos:*

Las acciones sobre el balance hidroelectrolíticos son ejercidas fundamentalmente por los mineralocorticoides, pero la mayor parte de los glucocorticoides tienen acciones de este tipo. Se origina retención de sodio y agua con aumento del retorno venoso y del gasto cardiaco, lo que puede condicionar la aparición de hipertensión arterial.

Los glucocorticoides también ejercen acciones sobre el metabolismo del calcio.

En el intestino interfieren en la captación de calcio, incrementando a la vez la excreción de este por el riñón, pudiendo conducir a una disminución de las reservas corporales de calcio.

FARMACOLOGÍA
F.O.U.N.L.P.

- *Acciones sobre el sistema nervioso:*

Las acciones de los glucocorticoides sobre el SNC son variadas y complejas ya que pueden modular funciones diversas, como los patrones del sueño, el estado de ánimo, la conducta, el conocimiento y la excitabilidad cerebral. A demás trastornos psiquiátricos sobre todo estados depresivos, neurosis y psicosis.

- *Acciones musculo-esqueléticas:*

La administración crónica de glucocorticoides produce una disminución de la masa muscular, con la aparición de debilidad muscular y fatiga.

Estos, afectan además al metabolismo óseo, causando osteopenia, disminuyendo la formación de hueso al inhibir la proliferación y función de los osteoblastos. También inhiben la reabsorción intestinal de calcio, aumentando su excreción renal. Todas estas acciones favorecen la resorción ósea y la osteoporosis.

- *Acciones sobre otras hormonas:*

La administración de glucocorticoides en dosis altas durante la niñez y adolescencia bloque la acción de algunos estímulos sobre la hormona de crecimiento (GH), además de ejercer una acción directa inhibidora sobre el cartílago de crecimiento. El resultado es la detención del crecimiento.

La modulación de la respuesta inflamatoria, sea cual fuere la causa de la inflamación (infecciosa, inmunológica, química o física) es quizá la aplicación clínica y terapéutica más valiosa de los glucocorticoides. Por ello, son ampliamente utilizados en el tratamiento de las enfermedades inflamatorias auto-inmunitarias y en el trasplante de órganos y tejidos.

Los glucocorticoides inhiben las manifestaciones inmediatas de la inflamación (vasodilatación capilar, edema, migración de leucocitos al foco inflamatorio, formación y depósito de fibrina en el área inflamada). Otra acción antiinflamatoria de estos, es la inhibición de la síntesis de mediadores de la inflamación, las prostaglandinas y el óxido nítrico, a través de varios mecanismos. Por un lado inducen la síntesis de una proteína, la lipocortina, por otro lado, los glucocorticoides inhiben la síntesis de las enzimas COOX-2 inducible y de la Fosfolipasa A2, aminas involucradas en la síntesis de la prostaglandinas y tromboxanos. Estos efectos junto con la inhibición de la liberación de histaminas por basófilos y células cebadas hacen que disminuyan la permeabilidad capilar, el edema y la infiltración de leucocitos a la zona inflamada.

FARMACOLOGÍA
FQUNLP

El glucocorticoide natural, cortisol o hidrocortisona, se utiliza generalmente para el tratamiento de remplazo fisiológico en caso de insuficiencia hipofisaria o insuficiencia suprarrenal, mientras que los glucocorticoides sintéticos, de mayor potencia, se utilizan para el tratamiento farmacológico de las reacciones inflamatorias e inmunosupresoras.

REACCIONES ADVERSAS:

Son frecuentes durante el tratamiento con corticosteroides, pero no suelen depender del preparado utilizado, sino que en general tienen más relación con la duración del tratamiento. Debe realizarse en la medida de lo posible, durante cortos periodos de tiempo, dependiendo además de las dosis utilizadas. El tratamiento puede utilizarse hasta tres semanas utilizando dosis altas sin que aparezcan efectos secundarios importantes y es posteriormente cuando comienzan aparecer las reacciones adversas típicas. Estos efectos también pueden aparecer tras una supresión brusca después de una terapia prolongada.

SISTEMA ENDOCRINO Y METABOLISMO:

Una de las complicaciones más destacadas del tratamiento prolongado con glucocorticoides es el síndrome de Cushing secundario, caracterizado por obesidad central, redistribución de la grasa corporal con los signos característicos ya mencionados en párrafos anteriores.

Los glucocorticoides incrementan la producción hepática de glucosa a través de la gluconeogénesis, produciendo hiperglucemia.

FARMACOLOGÍA
F.O.U.N.L.P.



La PREDNISOLONA y la BETAMETASONA son glucocorticoides con gran potencia diabetogenica, por lo que debe evitarse su utilización en pacientes con riesgo de diabetes y sustituirlas por DEFLAZACORT en dosis equivalentes ya que este glucocorticoides induce menos modificaciones sobre el metabolismo de los hidratos de carbono y también sobre la masa ósea.

A nivel renal, incrementan la retención de sodio y agua, produciendo aumento de la presión arterial, lo que condiciona su utilización en personas hipertensas.

Dosis altas de estos fármacos, en niños, pueden afectar el desarrollo óseo produciendo una disminución de la talla, alterando el eje hipotalmo-hipofisiario, disminuyendo la secreción de GH, y también pueden tener un efecto directo sobre el hueso y el cartílago inhibiendo su desarrollo.

SISTEMA MUSCULO-ESQUELÉTICO:

La osteoporosis, por disminución de la matriz orgánica y la mineralización del hueso, es la complicación más frecuente del tratamiento continuado con corticosteroides en dosis moderadas o altas.

FARMACOLOGIA
F.O.U.N.L.P.

Estos inhiben la síntesis de colágeno y calcitonina y la absorción intestinal de calcio, aumentando la excreción urinaria de este.

La utilización de corticoides sintéticos como el DEFLAZACORT parece que reduce la incidencia de esta complicación.

SISTEMA INMUNITARIO:

La acción antinflamatoria y la disminución de la respuesta inmunitaria de los corticosteroides aumentan el riesgo de padecer enfermedades infecciosas causadas por bacterias, virus, hongos o protozoos. Son frecuentes las infecciones como la tuberculosis o procesos micoticos, como las candidiasis orales y casos más graves como la aspergilosis.

SISTEMA NERVIOSO CENTRAL:

Los glucocorticoides pueden ocasionar diversos procesos:

Insomnios, ansiedad, inestabilidad emocional, irritabilidad, depresión y alteración de memoria y brotes psicóticos.

APARATO GASTROINTESTINAL:

Se han descripto que estas drogas producen ulcera gástrica y episodios hemorrágicos digestivos. Aumentan la secreción acida gástrica y disminuyen la capacidad regenerativa del epitelio del estómago, por lo que en pacientes con antecedentes de ulcera péptica, se recomienda la utilización conjunta de fármacos anti-ulcerosos.

OFTALMOLOGÍA:

FARMACOLOGÍA
F.O.U.N.L.P.

Producen riesgo de cataratas, incrementándose en edades infantiles.

EFECTOS DEL USO PROLONGADO DE CORTICOIDES



Recordamos que:

Acción	Efecto adverso
Disminución de ACTH	Supresión/insuficiencia suprarrenal
↓ de la respuesta inmunológica	Mayor susceptibilidad a infecciones
↑ de la producción de glucosa por el hígado y ↓ utilización por los tejidos	Hiperglucemia
Aumento del catabolismo óseo	Osteoporosis
Redistribución de lípidos	Obesidad central, miembros delgados
Catabolismo proteico	Debilidad y atrofia muscular; ↓ de crecimiento en niños
Más reabsorción de Na+ y H2O	HTA, edemas
Altera el funcionamiento del SNC	Alteración del comportamiento, irritabilidad, nerviosismo, neurosis, psicosis
Opacidad del cristalino	Catarata
Combinación con AINEs	↑ Riesgo de úlcera/hemorragia GI.

FARMACOLOGÍA F.C.E.U.N.L.P.

FARMACOCINÉTICA:

Los corticosteroides pueden administrarse por distintas vías: ORAL, INTRAMUSCULAR, INTRAVENOSA, INHALATORIA O TÓPICA.

La absorción por vía oral de los corticoides naturales es buena, y la de los sintéticos depende de su estructura, aunque la mayoría se absorbe bien, dada su naturaleza lipídica. Si se requiere alcanzar una concentración alta en la circulación sistémica de modo rápido, se administran derivados hidrosolubles por vía intravenosa.

El efecto es más prolongado si la administración es intramuscular, aunque la velocidad de absorción depende de la solubilidad del compuesto; por ejemplo los fosfatos se absorben más rápidamente que los acetatos.

Los corticoides administrados por vía tópica, aunque su absorción es pequeña, existe cierto grado de absorción.

El 90 % del cortisol plasmático esta unido a proteínas, el 10% que circula libre esta es el que puede abandonar el compartimiento plasmático, entrar en la célula y, por lo tanto, activar al receptor.

Se metabolizan en el hígado, atraviesan la barrera placentaria. El 90 % de los esteriodes se eliminan por orina y el resto por el aparato gastrointestinal.

CARACTERÍSTICAS DISTINTIVAS DE LOS CORTICOSTEROIDES:

NATURALES

☞ HIDROCORTISONA (CORTISOL): tiene acción glucocorticoidea y mineralocorticoidea).

Dosis usual: 20 mg cada 6 hs. Dosis máxima hasta 240 mg / día . En comprimidos, suspensión oral o en forma parenteral (intramuscular).

Hidrocortisona 2,5 mg cada 6 hs. Comprimidos para disolver en boca,

(uso tópico) para aliviar síntomas de aftas, ulceraciones bucales, procesos inflamatorios de mucosa bucal.

Hidrocortisona al 0,5% al 1 % y al 2 % (uso tópico) crema x 15 g y x 60 g cada 6 hs. Sobre la zona afectada, para aliviar la sintomatología.

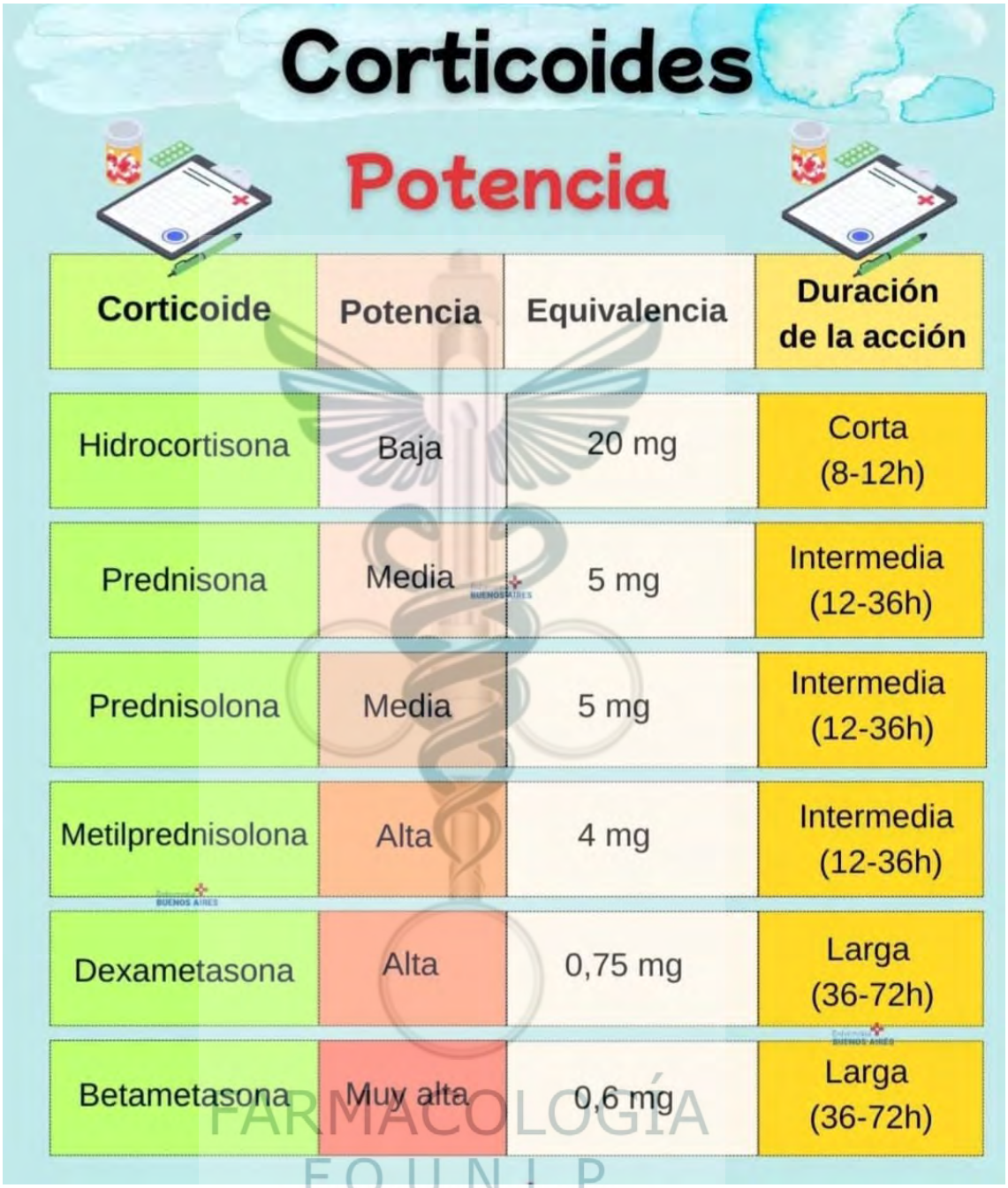
FARMACOLOGIA F.O.U.N.L.P.

SINTÉTICOS:

- PREDNISOLONA: es cuatro veces más potente que la hidrocortisona, su duración de acción es intermedia. Dosis: 5 mg cada 6 hs. Dosis máxima 60 mg/ dia. Por vía oral y parenteral (intramuscular).
- METILPREDNISOLONA: es ligeramente más potente y más selectiva que la prednisolona. Se administran dosis de 16 mg día (4 mg cada 6 hs). Se presentan comprimidos de 4 mg, 8 mg, 40 mg en dosis única o fraccionada en varias tomas por vía oral o intramuscular.
- TRIAMCINOLONA: ligeramente más potente que la prednisolona. Se administran dosis de 16 mg día (4 mg cada 6 hs) . Idem anterior. Se presenta vía tópica crema o loción al 0,1 % puede estar asociada a la xilocaína, para aplicar sobre la lesión 3 veces por día, hasta que remita la misma.
- DEXAMETASONA: muy potente y altamente selectivo. Se administran dosis de 0,5 mg cada 6 hs en comprimidos. Vía parenteral (frasco ampolla) de 4-8 mg/día
- ACETATO - FOSFATO SODICO de DEXAMETASONA: rápido comienzo de acción y efecto prolongado (durante 7 a 21 días). Cada ml contiene acetato de dexametasona equivalente a 8mg de dexametasona y fosfato sódico de dexametasona equivalente a dexametasona 2mg. Es decir 10 mg cada 1 ml. La presentación contiene 2 ml de la solución.
- BETAMETASONA: muy potente y altamente selectivo. Se administran dosis de 0,6 mg cada 6 hs en comprimidos. Vía parenteral (frasco ampolla) de 8 mg/día. Vía local: crema al 0,1%
- ACETATO – FOSFATO DISODICO de BETAMETASONA: rápido comienzo de acción y efecto prolongado (durante 7 a 21 días). Cada ml contiene: acetato de betametasona 3 mg; betametasona fosfato disódico equivalente a 3 mg de betametasona.
- DEFLAZACORT: El deflazacort es un glucocorticoide con propiedades antinflamatorias e inmunosupresoras. Debido a su propiedad de no afectar sustancialmente la expoliación de calcio óseo, su uso puede ser conveniente para personas que necesitan tratamiento glucocorticoide, en especial aquellos con mayor riesgo de osteoporosis; sus reducidos efectos diabetogénicos permiten indicarla en pacientes diabéticos o pre diabéticos.

FARMACOLOGÍA FQ UNLP

La dosis usual es de 6 mg cada 24 horas. Dosis máxima de 60 a 90 mg /día (dependiendo la gravedad de los síntomas).



SUSPENSIÓN DEL TRATAMIENTO O SÍNDROME DE RETIRADA DE LOS CORTICOIDES

El cese del tratamiento con glucocorticoides no produce manifestaciones clínicas adversas si los tratamientos son cortos, y se disminuye gradualmente la dosis siguiendo el ciclo circadiano si el tratamiento supera los 10 días.

En este último caso, la suspensión brusca del tratamiento puede originar insuficiencia suprarrenal porque induce una supresión del eje hipotálamo-hipofisis-suprarenal, y al cesar la administración, la corteza suprarrenal es incapaz de sintetizar glucocorticoides en las cantidades adecuadas.
La supresión gradual del tratamiento, permite que se recupere paulatinamente la secreción de cortisol.

INDICACIONES TERAPÉUTICAS:
La mayor parte de su uso en clínica, está determinado por sus potentes efectos antiinflamatorios e inmunosupresores, pero al emplearlos debe tenerse en cuenta la posible aparición de efectos adversos, por lo que es muy importante la relación beneficio-riesgo para obtener el mayor beneficio terapéutico.
Al instaurar un tratamiento con corticoides, hay que tener en cuenta 3 parámetros:
Potencia, duración de acción y actividad mineralocorticoide.
La duración de su acción tiene gran importancia. Es preferible seleccionar derivados de acción corta o intermedia.
Los casos agudos o de urgencia responden mejor a este tipo de compuestos que a los corticoides de larga duración. En general, una sola dosis, incluso si es alta, carece de efectos adversos.
Los compuestos de acción prolongada se utilizan generalmente en enfermedades como la artritis reumatoide y la enfermedad inflamatoria intestinal.

- Algunos derivados con acción glucocorticoidea media, como la HIDROCORTISONA O CORTISONA, pueden utilizarse en tratamientos antiinflamatorios de corta duración en pacientes que no presenten factores importantes de riesgo cardiovascular (hipertensión arterial, insuficiencia cardiaca congestiva, etc).
- TRATAMIENTO DE SUSTITUCIÓN EN ENFERMEDADES SUPRARRENALES.
- TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES REUMÁTICAS: por su efecto antiinflamatorio.

FARMACOLOGÍA
FQ UNLP

- TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES PULMONARES: asma- epoc- bronquiolitis- vasculitis pulmonares- (disminuyen la hiperrectividad bronquial y el edema de la mucosa).
- ENFERMEDADES ALÉRGICAS
- ENFERMEDADES DE LA PIEL
- ENFERMEDADES OFTALMOLÓGICAS
- ENFERMEDADES HEMATOLÓGICAS
- ENFERMEDADES GASTROINTESTINALES
- TRASPLANTE DE ÓRGANOS.

USOS DE LOS CORTICOIDES EN ODONTOLOGÍA

Administración Local:

- EN ARTRITIS TEMPOROMANDIBULAR
- EN DIFERENTES PROCESOS INFLAMATORIOS (estomatitis protésica, estomatitis aftosa recurrente, liquen plano bucal, queilitis angular, etc)

Administración sistémica

- TRATAMIENTO DE ERITEMA MULTIFORME O PÉNFIGO
- TRATAMIENTO DE ESTOMATITIS, CELULITIS, PERICORONARITIS.
- TRATAMIENTO DE ARTRITIS REUMATOIDE QUE INCLUYE LA A.T.M.
- TRATAMIENTO DE INFLAMACIÓN POR CIRUGÍAS BUCALES (Indicación pre o post- operatoria)
- TRATAMIENTO DE PERIODONTITIS AGUDA ASÉPTICA POS-ENDODONCIA.
- TRISMUS.

FARMACOLOGÍA
F.O.U.N.L.P.

EFECTOS ADVERSOS Y CONTRAINDICACIONES

Son la extensión de la acción farmacológica. Sobrevienen con el tratamiento prolongado y representan una gran limitación para la administración de corticosteroides en enfermedades crónicas.

- Retención de sodio y agua, edema, alcalosis hipopotasémica y aumento progresivo de la presión arterial.

- Constitución de tipo Cushing: cara de luna llena, vientre en delantal, giba o espalda de búfalo.
- Estrías purpúreas, propensos a hematomas, piel frágil, telangiectasias.
- Hiperglucemia, precipitación de diabetes.
- Pacientes con enfermedades renales.
- Debilidad muscular, miopatías.
- Susceptibilidad a infecciones, infecciones oportunistas (candidiasis).
- Retraso de la curación de heridas.
- Ulceración péptica.
- Osteoporosis
- Retardo del crecimiento
- Pacientes que estén cursando una virosis (herpes labial, etc) o micosis
- Tuberculosis y otras infecciones (se produce diseminación del proceso infeccioso).
- Pacientes embarazadas (anormalidades fetales, fisura palatina)
- Enfermedades cardiacas (insuficiencia cardiaca congestiva)
- Trastornos psiquiátricos o psicosis.
- Supresión del hipotálamo-hipofiso-suprarrenal (se produce según la dosis y la duración del tratamiento).
- Glaucoma
- Inmunocomprometidos.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

- PARACETAMOL + CORTICOIDES: formación de un metabolito hepatotóxico de éste.
- ANTICOAGULANTE +CORTICOIDES: aumenta los efectos del anticoagulante
- QUINOLONAS + CORTICOIDES: potencia efectos adversos y tóxicos de los corticoides.
- ANTIDEPRESIVOS + CORTICOIDES: exacerban perturbaciones mentales.
- ADRENALINA + CORTICOIDES: sinergismo de potenciación en shock anafiláctico

FARMACOLOGÍA FCQ UNLP

- INSULINA O HIPOGLUCEMIANTES ORALES + CORTICOIDES: disminuye el efecto hipoglucemiante de los agentes antidiabéticos.
- ANTICONCEPTIVOS ORALES O ESTRÓGENOS: incrementan la vida media de los corticoides y con ello sus efectos tóxicos.
- GLUCOSIDOS DIGITALICOS + CORTICOIDES: aumento de riesgo de arritmias

CAPITULO 8

FARMACOLOGÍA DEL DOLOR

ANALGÉSICOS Y ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDES

(A I N E)

DOLOR: *Experiencia sensorial y emocional desagradable asociada con una lesión hística real o potencial, o que se describe como ocasionada por dicha lesión*

Es decir que el dolor:

- No es una experiencia puramente física
- Presenta componentes emocionales
- Puede producirse sin causa somática que la justifique.

Por lo tanto, esta caracterizado por una *dualidad:*

SENSACIÓN + EMOCIÓN

También, participan mediadores químicos como la bradiquinina, Sustancia P, Ión Hidrógeno y…*Prostaglandinas,* ya conocidas por nosotros.

Ahora sí, podemos hablar de un grupo de fármacos analgésicos que también son antiinflamatorios y antipiréticos.

ANALGÉSICOS

Los analgésicos son fármacos que disminuyen la percepción del dolor sin afectar la causa que lo produce. Se dividen en 2 grupos:

a. Analgésicos opiáceos u opioides, similares a la morfina
b. Analgésicos no opiáceos o no opioides

a. Analgésicos opioides

Son analgésicos de acción central

Actúan sobre los centros superiores

Producen adicción

Se los utiliza en dolores intensos

b. Analgésicos no opioides

- Actúan principalmente sobre los mecanismos periféricos del dolor y elevan el umbral doloroso sobre el SNC
- Se prescriben en patología bucodental

FARMACOLOGÍA
F.O.U.N.L.P.

- No producen adicción ni tolerancia ni dependencia
- Son analgésicos, antiinflamatorios y antipiréticos

ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDES (AINES)

Son un amplio grupo de drogas de estructura química variada pero que poseen algunas propiedades comunes que son:

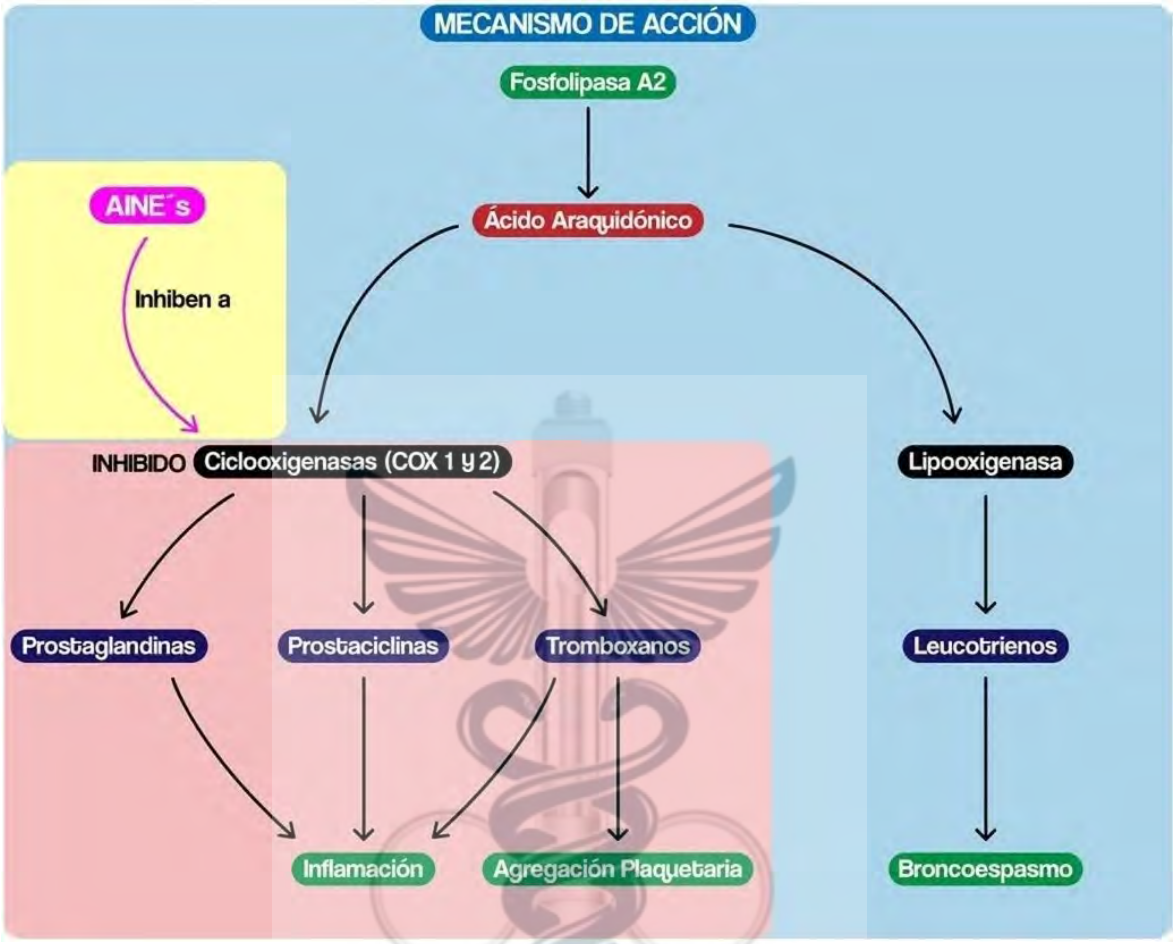
1. La mayoría son ácidos débiles
2. Se unen fácilmente a los receptores de las enzimas sobre las cuales actúan (ciclooxigenasa)
3. Tiene un efecto rápido
4. La supresión del dolor o inflamación origina la rápida reaparición de estos procesos
5. No curan ni modifican el curso natural de las enfermedades inflamatorias

Mecanismo de acción

Este grupo de fármacos bloquean la síntesis de prostaglandinas al inhibir, con mayor o menor especificidad, las isoformas de la enzima ciclooxigenasa (Cox). La síntesis de prostaglandinas puede iniciarse por diferentes estímulos (bradicininas, trombina, histamina, isquemia, lesión mecánica, etc). Estos estímulos activan a la enzima fosfolipasa que actúa sobre los fosfolípidos de la membrana para liberar ácidos grasos poliinsaturados como el *ácido araquidónico.* Este ácido puede seguir 2 vías metabólicas diferentes que son:

* La vía de la lipooxigenasa
* La vía de la ciclooxigenasa

FARMACOLOGÍA
F.O.U.N.L.P.



La vía de la lipooxigenasa produce leucotrienos y no es afectada por los AINE.
Los leucotrienos aumentan la permeabilidad capilar, promueven la quimiotaxis y causan contracción del músculo liso bronquial.
Por acción de la enzima ciclooxigenasa se producen los siguientes prostanoides:
Tromboxanos
Prostaciclinas
Prostaglandinas
Los *tromboxanos* provocan:
Agregación plaquetaria
Vasoconstricción
Las *prostaciclinas*:
Inhiben la agregación plaquetaria
Provocan vasodilatación
Las *prostaglandinas*:
Provocan vasodilatación
Aumentan la permeabilidad vascular y el edema. Amplifican el dolor.

FARMACOLOGÍA
F.O.U.N.L.P.

La enzima Cox está presente en 2 isoformas:

- Constitutiva (Cox-1)
- Inducible (Cox-2)

- *Ciclooxigenasa 1 (COX 1):* presente en la mayor parte de los tejidos en forma constante, sintetizando prostanoides con diferentes funciones necesarias para el organismo:

  Protección de la mucosa gástrica
  Hemodinamia renal
  Función plaquetaria
  Función en la hemostasia
  Mecanismo de regulación del tono vascular
  Mecanismo de regulación del tono bronquial

Su distribución en órganos y tejidos es:

Riñón
Endotelio vascular
Plaquetas
Mucosa gástrica

- *Ciclooxigenasa 2 (COX 2:* sintetiza prostaglandinas, siendo la responsable de sintetizar PG inflamatorias y la inductoras de la fiebre. Su nivel aumenta en la inflamación al ser inducida por procesos inflamatorios y por mediadores químicos de la inflamación como: citocinas, interleuquina-1 (IL-1), factor de necrosis tumoral (FNTα), factor de crecimiento, interferón y otros mediadores.

Normalmente está presente en pequeñas cantidades en:

Riñón
Cerebro
Hueso
Próstata

Las enzimas Cox son inhibidas de diferentes formas por los AINES y esa diferencia juega un rol fundamental en el momento de optar por un AINE para manejar el cuadro doloroso o inflamatorio sin provocar daños en la mucosa gástrica ni efectos en la coagulación sanguínea.

FARMACOLOGÍA
F.O.U.N.L.P.

Actúan como antiinflamatorios, analgésicos y antipiréticos. Tienen las 3 acciones pero hay una que predomina por sobre las otras 2.
Veamos:

- *Acción Analgésica:* Las prostaglandinas producen dolor y esta acción se aumenta si se unen a otro mediador, la Bradiquinina. Por lo tanto al inhibir la prostaglandinas producen analgesia y además algunos AINES tienen acción sobre el SNC
- *Acción Antiinflamatoria:* Los mecanismos son por inhibición de la enzima Ciclooxigenasa aunque es importante que la Lipooxigenasa tambien sea inhibida.(por ello los corticoides son los antiinflamatorios por excelencia); disminución en la producción de superoxidos; disminución de la quimiotaxis de los neutrófilos; inhibición de las moléculas de adhesión e inhibición de enzimas lisosómicas.
- *Acción Antipirética:* La fiebre produce aumento de citocinas que liberan prostaglandinas, por lo que su inhibición a nivel del hipotálamo, produce una reducción de la temperatura cuando esta se eleva aunque no altera la temperatura corporal normal.

Clasificación

A- Inhibidores no selectivos de la Cox

1. Salicilatos
    - Ácido acetilsalicílico o aspirina (AAS)
2. Derivados del ácido propiónico
    - Ibuprofeno
    - Naproxeno
    - Ketoprofeno
    - Flurbiprofeno
3. Derivados del ácido antranílico
    - Ácido Mefenámico
    - Ácido Tolfenámico
4. Derivados del ácido arilacético
    - Diclofenaco
5. Derivados del oxicam (ácido enólico)
    - Piroxicam
    - Tenoxicam

FARMACOLOGÍA
F.C.Q.U.N.L.P.

6. Derivados del grupo pirrolo-pirrol

Ketorolaco

7. Derivados indolacéticos

Indometacina

8. Derivados de la pirazolona

Fenilbutazona

Oxifenilbutazona

9. Derivados del ácido nicotínico

Clonixinato de lisina

B- Inhibidores preferenciales de la Cox-2

Meloxicam

Nabumetona

Nimesulida

Lornoxicam

C- Inhibidores selectivos de la Cox-2

Celecoxib

Etoricoxib

Lumiracoxib

D- Analgésicos-Antipiréticos con escasa acción antiinflamatoria

1. Derivados del paraaminofenol

Paracetamol

2. Derivados de pirazolonas

Metamizol (Dipirona)

Propifenazona

3. Derivados de la benzoxazocina

Nefopam

FARMACOLOGÍA
F.C.E.U.N.L.P.

Efectos farmacológicos de los AINE

Efecto analgésico

Los AINE son útiles para el dolor leve a moderado. No eliminan el dolor ya que actúan sobre las prostaglandinas y estas aumentan la sensibilidad al dolor pero no lo provocan. Estos fármacos bloquean el mecanismo de sensibilización al dolor inducido por bradicininas, FNTα, IL y otras sustancias algésicas.

Efecto antipirético

Los AINE disminuyen la temperatura corporal en estado febril, pero no disminuyen la temperatura normal del cuerpo. El control de la temperatura se lleva a cabo en el hipotálamo (termostato) que mantiene una temperatura constante, es decir que mantiene un equilibrio entre la pérdida y producción de calor. Un signo común de los procesos febriles es la liberación de pirógenos, IL, TNFα, y otras sustancias que aumentan la producción de prostaglandinas, a su vez las prostaglandinas aumentan el AMPc estimulando al hipotálamo para elevar la temperatura corporal debido a que este eleva su punto de ajuste de la temperatura. Los AINE bloquean la acción de los pirógenos y así suprimen la síntesis de prostaglandinas en el hipotálamo.

Efecto antiinflamatorio

La inflamación es la respuesta del organismo ante variadas agresiones. En el proceso inflamatorio existen 3 fases:

a. Fase aguda, en la que predominan fenómenos vasoactivos con vasodilatación y aumento de la permeabilidad capilar.
b. Fase subaguda de fenómenos quimiotácticos con infiltrado de leucocitos y fagocitos
c. Fase crónica de fenómenos proliferativos, degenerativos y fibrosis reactiva.

FARMACOLOGÍA F.O.U.N.L.P.

Los AINEs reducen la inflamación, pero no la suprimen; su mecanismo de acción más importante es la inhibición de las prostaglandinas en el sitio de la lesión.

Además de las prostaglandinas existen otros mediadores de la inflamación que no son afectados por la inhibición de la Cox, como: Leucotrienos (LT), Factor activador de plaquetas (PSF), Citocinas y otros.

Los AINE al inhibir la síntesis de prostaglandinas y tromboxanos provocan la disminución de la sensibilidad de las terminaciones nerviosas, de la vasodilatación y la quimiotaxis, fenómenos que aparecen al iniciarse la inflamación.

Las células endoteliales activadas expresan moléculas de adhesión en su superficie.

Las *integrinas* son proteínas de adhesión. Las integrinas leucocitarias se expresan en la superficie de los leucocitos y necesitan ser activadas para cumplir con la función adhesiva.

Las *selectinas* son un grupo de moléculas de adhesión que se expresan en los leucocitos, plaquetas y endotelio.

"Ciertos AINES inhiben la actividad o expresión de estas moléculas."

Al proceso de adhesión le sigue el proceso de reclutamiento en el cual intervienen diversos factores como el factor activador de plaquetas (PAF), Leucotrienos, interleucina 8 y factores de crecimiento.

"Los AINES inhiben los factores de transcripción que intervienen en la síntesis de estos mediadores."

Efecto antiagregante plaquetario

La alteración de la función plaquetaria es un efecto común de los AINE al evitar la formación de tromboxanos en las plaquetas por lo cual se prolonga el tiempo de sangría. Este efecto, en especial de la aspirina, se utiliza para el tratamiento profiláctico de situaciones de riesgo tromboembólico.

Las plaquetas sólo contienen enzima Cox-1, por lo tanto los inhibidores de la Cox-1 son capaces de producir este efecto antiagregante plaquetario.

La inhibición selectiva de la Cox-2 produce una relativa reducción de prostaciclinas, sin afectar la producción de tromboxanos por las plaquetas, de ahí que se produzca un aumento del riesgo de fenómenos trombóticos.

Cierre del ductus arterioso

El ductus arterioso es un vaso que conecta la aorta con la arteria pulmonar ya fuera del corazón. El feto debe tener abierto el ductus ya que a través de él circula sangre hacia la placenta donde se oxigena; al nacer, ya que los pulmones comienzan a funcionar, se cierra espontáneamente. Si el ductus no se cierra sigue pasando sangre oxigenada de la aorta a la arteria pulmonar y a

FARMACOLOGÍA FOUNLP

los pulmones, lo cual resulta ineficaz ya que la sangre está oxigenada, mezclándose con la no oxigenada que proviene del ventrículo.
El ductus arterioso permanece permeable por las prostaglandinas y prostaciclinas sintetizadas localmente. En el momento del nacimiento el ductus se cierra debido a la detención de la producción de estas moléculas. En ocasiones el cierre no se produce y se puede inducir el mismo con la administración de AAS o Indometacina pues inhiben la síntesis de prostaglandinas. Además, la administración de AINE en el último período del embarazo promueve el cierre prematuro del ductus, de tal manera que se recomienda no prescribirlos en esta etapa del embarazo.

Trabajo de parto
La síntesis de prostaglandinas aumenta en las horas previas al parto e inicia el trabajo de parto, borra el cuello uterino y facilita su progresión. La administración de AINE prolonga la gestación; su uso para evitar el parto antes de término tiene como consecuencia el cierre del ductus arterioso en el feto.

Efecto sobre la mucosa gástrica
La reacción adversa más común de la mayoría de los AINE es la que se produce sobre la mucosa gástrica. Los AINE produce gastritis, erosiones y úlceras en la mucosa gástrica hasta hemorragia. Normalmente se sintetizan prostaglandinas gastroprotectoras que inhiben la secreción de ácido, aumentan la irrigación de la mucosa y favorecen la secreción de moco protector.
La administración de AINE inhibe la síntesis de prostaglandinas por lo tanto los procesos que ellas rigen se ven alterados, es así que hay una disminución de los factores que protegen la mucosa y un aumento de los factores que la agreden.
Por esta razón los AINE son considerados ulcerogénicos con algunas excepciones como el paracetamol y los inhibidores selectivos de la enzima Cox-2.

FARMACOLOGÍA
F.O.U.N.L.P.

Efectos renales

Las prostaglandinas renales son potentes vasodilatadores, participan en el control del flujo sanguíneo renal y de la excreción de sales. La inhibición de la síntesis de prostaglandinas renales puede producir retención de sodio y menor flujo sanguíneo renal.

Los efectos renales de los AINE son fundamentales y se deben tener en cuenta en pacientes con nefropatías, cirrosis hepática, insuficiencia cardiaca y en quienes reciben diuréticos o antihipertensivos cuyos efectos disminuyen y se retiene sodio con aparición de edemas.

Reacciones anafilactoides (seudoanafilaxia) o Reacciones de hipersensibilidad

Algunos pacientes son alérgicos a la aspirina y a otros AINE. Pueden desencadenar ataque de asma y en personas susceptibles edema angineurótico, urticaria, rinitis con rinorrea o rubor.

Por lo general este tipo de reacciones ocurre con varios AINE incluso, aún, entre los que pertenecen a grupos químicos diferentes, por este motivo se recomienda no utilizar ningún AINE en este tipo de pacientes.

La crisis de asma podría deberse a la desviación a la vía lipooxigenasa con la formación de leucotrienos, responsables de la broncoconstricción, que no se ve afectada por la acción de los AINE.

Efectos cardiovasculares

La inhibición selectiva de la Cox-2 es la responsable de la mayoría de los efectos cardiovasculares de los AINE que se manifiesta con hipertensión, infarto, insuficiencia cardiaca, aumenta el riesgo de fenómenos trombóticos y sobre el riñón con incremento de sodio y retención de agua.

FARMACOLOGÍA
F.O.U.N.L.P.

Descripción

A. Inhibidores no selectivos de la Cox

1. SALICILATOS

ÁCIDO ACETILSALICÍLICO O ASPIRINA (AAS)

Acciones farmacológicas

1) Acciones analgésica, antipirética y antiinflamatoria (ya descriptas)
2) Efectos metabólicos

Los efectos metabólicos se producen a dosis antiinflamatorias y pueden estar afectadas deferentes vías metabólicas.

3) Efectos respiratorio, sobre el equilibrio ácido-base y electrolítico

Los salicilatos pueden tener efecto sobre la respiración. En dosis antiinflamatorias es estimulada con aumento de producción de CO_2 que a su vez estimula a los centros respiratorios cerebrales (4 a 6 mg diarios de AAS). La estimulación respiratoria depura de CO_2 provocando alcalosis respiratoria que se compensa con el aumento de la eliminación renal de bicarbonato.
Con dosis más elevadas (cerca de 12 g diarios) se produce estimulación directa de los centros respiratorios y se incrementa aún más la respiración.
Un aumento mayor de la concentración de AAS provoca depresión respiratoria con retención de CO_2 que da como resultado acidosis respiratoria a lo que se le adiciona la producción de distintos ácidos y derivados metabólicos que son retenidos por disminución de la función renal y del bicarbonato. Todo lleva a una acidosis metabólica. También se produce deshidratación por aumento de la eliminación de agua por orina, sudoración e hiperventilación.

4) Efecto sobre el aparato cardiovascular

El AAS con dosis mayores a las terapéuticas aumenta el gasto cardíaco y provoca vasodilatación para compensar la demanda de oxígeno. El centro vasomotor se deprime y puede descender la presión arterial. Se llega a insuficiencia cardiaca por el aumento del trabajo cardíaco y la retención de agua y sodio.

5) Excreción de uratos

La excreción de uratos por orina es un efecto relacionado con la dosis.
Con dosis menores a 2 g diarios, hay retención de uratos.
Con dosis entre 2 y 5 g diarios, no hay cambios.

FARMACOLOGÍA FCQ UNLP

Con dosis mayores a 5 g diarios, aumenta la excreción de uratos.

6) Efectos sobre el aparato digestivo (ya descripto)

Farmacocinética

Absorción

El AAS se absorbe rápidamente en el estómago e intestino delgado después de la administración oral. Los alimentos disminuyen la velocidad pero no el grado de absorción.

Distribución

El ASS es desacetilado y se libera el ácido salicílico que se une a las proteínas plasmáticas en un 80%.

Atraviesa rápidamente la placenta y muy lentamente la barrera hematoencefálica. Tiene buena difusión en los tejidos. La vida media plasmática es de 15 a 20 minutos.

Biotransformación

Tanto el ASS como el ácido salicílico sufren conjugación con glicina y ácido glucurónico para formar el ácido salicilúrico.

Excreción

Se excreta por vía renal. La eliminación urinaria se ve aumentada en casos de alcalinización de la orina.

Efectos adversos

Gastrointestinales

Se manifiestan con: náuseas, vómitos, dolor epigástrico, gastritis, erosión de la mucosa digestiva, úlcera gástrica y duodenal.

Hipersensibilidad

Es poco frecuente. Se manifiesta con erupción cutánea, asma y anafilaxia.

FARMACOLOGÍA
F.O.U.N.L.P.

Renales

En dosis tóxicas y en pacientes susceptibles disminuye la función renal. Al igual que otros AINE provoca retención de agua y sodio pudiendo llevar a una nefropatía analgésica en tratamientos crónicos.

Embarazo

Provoca el cierre prematuro del ductus arterioso si se administra en el tercer trimestre de embarazo.

Síndrome de Reye

El síndrome de Reye es una encefalopatía aguda con degeneración grasa del hígado, con alta mortandad. Se da en niños y adolescentes con procesos febriles virales a los que se les administra AAS.

Contraindicaciones

- Hipersensibilidad
- Úlcera gástrica o duodenal
- Insuficiencia hepática y renal
- Discrasias sanguíneas
- Virosis

Precauciones

- Embarazo (bajo peso al nacer, retraso del trabajo de parto, cierre del ductus arterioso, hemorragia postparto)
- Poliposis nasal
- Asma

Interacciones con:

- Anticoagulantes
- Otros AINE
- Sulfonilureas
- Digoxina
- Metotrexato
- Corticoides
- Antirreumáticos
- Antihipertensivos
- Diuréticos

FARMACOLOGÍA
F.O.U.N.L.P.

Indicaciones

En dolor leve, moderado y agudo.

Dosis

Adultos:Dosis analgésica: 500 mg cada 6 u 8 horas

Dosis en reuma, artritis, etc. 3 a 5 g diarios

Niños: Puede ser administrado en niños. Se recomienda interconsulta en menores de 2 años.

2. DERIVADOS DEL ÁCIDO PROPIÓNICO

IBUPROFENO

El ibuprofeno es un derivado del ácido propiónico. Produce efecto analgésico, antipirético y antiinflamatorio. Su mecanismo de acción es similar al AAS (inhibe la síntesis de prostaglandinas). Inhibe las 2 enzimas ciclooxigenasa (Cox_1 Y Cox_2). Produce inhibición de la agregación plaquetaria.

Farmacocinética

El ibuprofeno es absorbido rápidamente después de la administración oral y alcanza el nivel máximo en el plasma entre 1 y 2 horas. Los alimentos disminuyen la velocidad de absorción. Se une a las proteínas plasmáticas (98%). Pasa lentamente a los espacios sinoviales. Se metaboliza en el hígado por hidroxilación y conjugación. Se elimina por vía renal. Su vida media es de 2 horas.

Efectos adversos

A altas dosis (más de 600 mg/día) es uricosúrico y a dosis bajas (menos de 600 mg/día) produce retención de uratos.

Puede producir edemas, erupción cutánea, alteraciones gastrointestinales, leucopenia, eritrocitopenia. Retención de cloro, sodio y agua. Zumbidos y cefaleas.

Interacciones

Con anticoagulantes orales, hipoglucemiantes orales, hormona tiroidea y sulfonamidas; estos fármacos son desplazados de su unión a las proteínas plasmáticas.

Contraindicaciones

Embarazo y lactancia. Hipertensión arterial. Úlcera gastroduodenal. Insuficiencia hepática, renal y cardiaca.

Alergia por salicilatos ya que puede dar una reacción cruzada. Administrar con precaución en pacientes con problemas hemorrágicos.

Dosis

Adultos: 400 mg c/6 u 8 hs como analgésico y antipirético. Dosis Maxima: 2400 mg/día

Niños: 20-30 mg/kg/día dividido c/ 6 u 8 hs.

FARMACOLOGÍA
FOUNLP

NAPROXENO

El naproxeno es un derivado del ácido propiónico con efecto analgésico, antipirético y antiinflamatorio.

Inhibe a las enzimas Cox_1 y Cox_2 responsables de la síntesis de prostaglandinas. Altera la función plaquetaria y prolonga el tiempo de sangría.

Farmacocinética

El naproxeno administrado por vía oral se absorbe totalmente; los alimentos disminuyen la velocidad de absorción pero no la cantidad absorbida. Se une a las proteínas plasmáticas. Atraviesa la barrera placentaria. Aparece en la leche materna (1% de la concentración plasmática).

Se metaboliza en el hígado y sus metabolitos se excretan por orina. Entre las 2 y 4 horas de su administración alcanza el pico máximo plasmático. Su vida media es de 14 horas.

Efectos adversos

Puede producir trastornos gastrointestinales (dispepsia, epigastralgia, acidez gástrica, náuseas, vómitos y hemorragia gastroduodenal). Trastornos sobre el sistema nervioso central (somnolencia, cefalea, vértigo, fatiga, depresión y ototoxicidad). Trastornos dermatológicos. Alteraciones renales. Ictericia. Edema angioneurótico. Trombocitopenia y agranulocitosis.

Interacciones

Disminuye el efecto de los diuréticos y de los antihipertensivos. Con el AAS se produce desplazamiento del naproxeno de las proteínas (albúminas) y se incrementa la eliminación renal del mismo.

Contraindicaciones

Embarazo y lactancia. Úlcera gástrica y duodenal activas. Alergia a otros AINE. No está recomendado en menores de 16 años.

Dosis: 250 mg c/8 hs. o 500 mg c/ 12 hs.

FARMACOLOGÍA
F.C.E.U.N.L.P.

KETOPROFENO

El ketoprofeno es un AINE derivado del ácido propiónico con acción analgésica a nivel central y periférica. Inhibe la biosíntesis de la prostaglandinas y la agregación plaquetaria.

Farmacocinética

Se absorbe en forma rápida y completa luego de la administración por vía oral. La unión a las proteínas plasmáticas es elevada. Se metaboliza en el hígado y se excreta por orina. Su vida media es de 2 a 3 horas.

Efectos adversos

Puede producir trastornos: náuseas, dolor abdominal, rara vez hemorragia, cefalea, erupciones, urticaria, broncoespasmo, tinnitus.

Interacciones

Con: anticoagulantes, otros AINE, corticoides, trombolíticos y con inhibidores de la agregación plaquetaria puede aumentar el riesgo de sangrado digestivo. Disminuye el efecto antihipertensivo y de los diuréticos. Disminuye la excreción renal del metotrexato.

Contraindicaciones

Úlcera gástrica y duodenal. Insuficiencia renal moderada a severa, insuficiencia hepática severa. Asma. Hipertensión. Problemas hemorrágicos.

Dosis

50 a 100 mg c/ 8 o 12 hs

FLURBIPROFENO

El flurbiprofeno es un AINE derivado del ácido propiónico con acción analgésica. Inhibe a las enzimas Cox_1 y Cox_2, disminuyendo la biosíntesis de la prostaglandina G sintetasa y de prostaglandinas que intervienen en la agregación plaquetaria como el tromboxano A_2

Farmacocinética

Se absorbe en forma completa luego de la administración por vía oral; los alimentos disminuyen la velocidad de absorción pero no la cantidad de droga absorbida. Entre las 0,5 y 4 horas de su administración alcanza el pico máximo plasmático. Se une a las proteínas plasmáticas en un 99%. Se metaboliza en el hígado y sus metabolitos inactivos se excretan por orina. Atraviesa la barrera placentaria. Su vida media es de 5 horas.

FARMACOLOGÍA
FOUNLP

Efectos adversos

Puede producir trastornos gastrointestinales (dispepsia, náuseas, vómitos, úlcera, dolor abdominal, diarrea y hemorragia gastroduodenal). Trastornos sobre el sistema nervioso central (somnolencia, insomnio, cefalea, depresión, astenia, ansiedad, etc.). Trastornos dermatológicos. Alteraciones renales. Edema angioneurótico. Trombocitopenia, leucopenia, eosinofilia. Tinnitus. Mareos.

Interacciones

Con anticoagulantes puede aumentar el riesgo de sangrado. Con AAS disminuye la concentración plasmática del flurbiprofeno. Antagoniza el efecto de antihipertensivos. Aumenta la acción del metotrexato y litio.

Contraindicaciones

Embarazo y lactancia. Úlcera gástrica y duodenal activas. Antecedentes de asma, urticaria o alergia a otros AINE. No está recomendado en menores de 15 años.

Dosis: 100 mg c/8 hs. o 12 hs.

3. DERIVADOS DEL ÁCIDO ANTRANÍLICO

ÁCIDO MEFENÁMICO

El ácido mefenámico es un derivado del ácido antranílico. Posee acción antiinflamatoria y analgésica.

Los efectos antiinflamatorios de este fármaco resultan de una inhibición periférica de la síntesis de prostaglandinas. A diferencia de otros fármacos antiinflamatorios, el ácido mefenámico antagoniza los efectos de prostaglandinas pre-existentes mediante una competición en los lugares de fijación de las mismas. Esto también puede contribuir a los efectos analgésicos del fármaco. Produce cierta inhibición de la agregación plaquetaria.

FARMACOLOGÍA FOUNLP

Farmacocinética

El ácido mefenámico se administra por vía oral y rectal. La absorción es completa. Su semivida plasmática es entre 2 y 4 horas. Los alimentos disminuyen la absorción. Se distribuye en el organismo unido a las proteínas del plasma. Su metabolismo es parcialmente hepático. El fármaco y sus metabolitos se excretan por orina (70%) y un 20-30% por excreción biliar.

Efectos adversos

Son: náuseas, vómitos, gastritis, constipación y diarrea. Los efectos adversos más severos son la ulceración gástrica con o sin perforación. La anemia hemolítica es una complicación grave pero rara. Prurito, rash y urticaria. A nivel del sistema nervioso central cefaleas y mareos.

Interacciones

Con otros AINE, etanol, corticoides o salicilatos, son posibles efectos adversos gastrointestinales. Con anticoagulantes, trombolíticos o con inhibidores de la agregación plaquetaria puede ocasionar hemorragias gastrointestinales. Con Litio se produce aumento de los niveles plasmáticos de litio (toxicidad).

Dosis: 500 mg c/ 8 hs.

4. DERIVADOS DEL ÁCIDO ARILACÉTICO

DICLOFENAC

El diclofenac es un derivado ácido arilacético. Produce efecto analgésico, antipirético y antiinflamatorio de eficacia similar a los derivados del ácido propiónico. Produce rápido alivio del edema y dolor por lo que se lo indica en posoperatorio y postraumático. Tiene acción antiplaquetaria de corta duración. También disminuye la quimiotaxia y la producción de superóxido.

Farmacocinética

El diclofenac tiene buena absorción por vía oral, la concentración plasmática máxima se logra a los 20 - 60 minutos. Su vida media es de 2 horas. Posee muy buena penetración en los tejidos lo que provoca que las concentraciones en articulaciones y sitios de inflamación se mantengan altas. Se une a las proteínas plasmáticas (99%). Se acumula en líquido sinovial, metaboliza en hígado y elimina por orina (65 %) y por bilis (35 %).

FARMACOLOGÍA
F.O.U.N.L.P.

Efectos adversos

Puede ocasionar: náuseas, vómitos, dolor de cabeza, mareos, dolor epigástrico, rash, aumento de transaminasas séricas. Hemorragia, úlcera péptica y daño renal.

Interacciones

Con diuréticos, inhibe el efecto a estos; Anticoagulantes, peligro de hemorragias; Metotrexato, aumenta su toxicidad; Ciclosporina, mayor nefrotoxicidad

Contraindicaciones

Embarazo parto y lactancia. Úlcera péptica. Insuficiencia hepática y renal severa. Hipersensibilidad. Pacientes con asma por AINE. Niños menores de 14 años. Requieren especial control pacientes de edad avanzada.

Dosis: VO: 75 mg c/ 12 hs ó 50 mg c/ 8 o c/12 hs

VP: 75 mg una vez por día (no mas de dos días)

5. DERIVADOS DEL OXICAM (ÁCIDO ENÓLICO)

PIROXICAM

El Piroxicam es un derivado del oxicam. Es un AINE de acción prolongada, con actividad analgésica potente. Altera la función plaquetaria y prolonga el tiempo de sangría. Su mecanismo de acción es bloquear la síntesis de prostaglandinas por inhibición de las enzimas ciclooxigenasas (Cox_1, Cox_2). También disminuye la producción del factor reumatoideo IgM y reduce la quimiotaxis de leucocitos.

Farmacocinética

El piroxicam tiene buena absorción por vía oral y rectal. De semivida larga de alrededor de 50 hs. lo que permite una dosis diaria. Con dosis de 10 mg y 20 mg alcanza el máximo 3 a 5 hs luego de su administración. Se une a las proteínas plasmáticas (99%). Se acumula en los líquidos sinoviales donde alcanza concentraciones similares a las plasmáticas. Se metaboliza en el hígado por hidroxilación y conjugación. Se excreta por orina y heces.

Efectos adversos

Los más frecuentes son gastrointestinales como anorexia, náuseas, flatulencias, dispepsia, diarrea. Puede producir hemorragias gastrointestinales, perforación y ulceración.

Se han observado descenso de los valores de hemoglobina, hematocrito, y variaciones en parámetros de la función hepática. Puede precipitar una descompensación renal.

Interacciones

No asociar con otro AINE ya que no existe sinergismo. Piroxicam aumenta los niveles plasmáticos de litio y aumenta su absorción cuando se administra con cimetidina.

Contraindicaciones

FARMACOLOGÍA FOUNLP

Pacientes con úlcera péptica. Insuficiencia hepática o renal grave. Hipersensibilidad. Alergia por salicilatos. Embarazo. Lactancia. No está recomendado en menores de 16 años.
Dosis: Adultos: 20 mg administrados en una única dosis diaria.

TENOXICAM

Propiedades e indicaciones similares al Piroxicam. El piroxicam se acumula en líquido sinovial mientras que el Tenoxicam lo hace en un 50%.
Dosis: 20 mg/día

6. DERIVADOS DEL GRUPO PIRROLO-PIRROL

KETOROLAC

El Ketorolac es un AINE derivado del grupo pirrolo-pirrol con acción antiinflamatoria moderada y predominante acción analgésica. Inhibe a la enzima ciclooxigenasa, disminuyendo la biosíntesis de prostaglandinas.
Farmacocinética

Se absorbe con rapidez luego de la administración por vía oral e IM. Entre 1 y 2 horas de su administración alcanza el pico máximo plasmático. Por vía sublingual se absorbe rápidamente y a los 6 minutos alcanza concentraciones 4 veces superiores a las alcanzadas en el mismo tiempo por vía oral.
Se une a las proteínas plasmáticas en más del 99%. Se metaboliza en hígado, principalmente por conjugación con ácido glucurónico. Se excreta por orina (92%) y el resto por heces. Su vida media es de 5 a 7 hs.
Efectos adversos

FARMACOLOGÍA
F.O.U.N.L.P.

La frecuencia de reacciones adversas con el uso a corto plazo incluye náuseas, dolor abdominal, diarreas, úlceras, mareos, nerviosismo, cefaleas. Con el tratamiento a largo plazo aumenta el riesgo de sangrado, perforación y úlcera.
Interacciones

Con anticoagulantes orales, heparina, metotrexato, litio.
Contraindicaciones

Embarazo y lactancia. Hipersensibilidad. Insuficiencia hepática y renal. Úlcera gastroduodenal. Antecedentes de alergia a otros AINE. Asma.

En pacientes con anomalías en la hemostasia. Menores de 16 años de edad. No se recomienda su uso en mayores de 65 años de edad, insuficiencia cardiaca e hipertensión.

Dosis

Adultos: Oral o sublingual: 10 a 20 mg cada 6 hs (no superar los 5 días)

Parenteral: 10 a 30 mg cada 8 hs (no superar los 2 días)

7. DERIVADOS INDOLACÉTICOS

INDOMETACINA

La indometacina es un derivado indolacético. Con actividad antinflamatoria potente, analgésico y antireumático.

Es un potente inhibidor de la síntesis de prostaglandinas y suprime la motilidad de los neutrófilos. Altera la función plaquetaria y prolonga el tiempo de sangría.

Farmacocinética

La indometacina tiene buena absorción por vía oral y por vía rectal es lenta. Se une a las proteínas plasmáticas (90%). Se metaboliza en el hígado. Se excreta por orina. Su vida media es de 2 a 5 hs.

Efectos adversos

Los más frecuentes son gastrointestinales y del SNC. Gastrointesinales: náuseas, anorexia, irritación y sangrado, diarrea. SNC: cefaleas, mareos, ataxia, depresión.

Contraindicaciones

Pacientes con úlcera. Gastritis. Embarazo. Menores de 14 años. Epilépticos. Pacientes con Parkinson. Trastornos psiquiátricos severos. Lactancia. No está recomendado en menores de 16 años.

FARMACOLOGÍA
F.O.U.N.L.P.

8. DERIVADOS DEL ÁCIDO NICOTÍNICO

CLONIXINATO DE LISINA

El Clonixinato de lisina es un derivado del ácido nicotínico. Produce efecto predominantemente analgésico.

Su mecanismo de acción es la inhibición de la síntesis de prostaglandinas con actividad predominante sobre la enzima Cox_2 y menor actividad sobre la Cox_1. Hay estudios que indican que no posee acción sobre la agregación plaquetaria.

Farmacocinética

El Clonixinato de lisina es absorbido rápidamente. Alcanza el nivel máximo en el plasma entre 40 y 60 minutos después de su administración. Se metaboliza en el hígado. Se elimina por vía renal principalmente, como metabolitos. Su vida media es de 1 a 2 horas.

Efectos adversos

A dosis terapéuticas es bien tolerado. Puede producir, en individuos predispuestos, náuseas, vómitos, gastritis y somnolencia.

Interacciones

Con anticoagulantes, otros AINE, trombolíticos provoca mayor riesgo de hemorragia. Con litio, aumenta los niveles plasmáticos de éste.

Con metotrexato aumenta la toxicidad. Con diuréticos aumenta el riesgo de insuficiencia renal aguda. Con antihipertensivos, disminuye la eficacia antihipertensiva.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad. Embarazo y menores de 15 años. Úlcera gastroduodenal. Alergia por salicilatos.

Dosis: Adultos: 125 mg c/8 hs

B. Inhibidores preferenciales de la Cox-2

MELOXICAM

El Meloxicam está relacionado con los oxicanos y desarrolla una actividad inhibitoria preferencial sobre la Cox_2.

FARMACOLOGÍA
F.C.U.N.L.P.

Farmacocinética

El Meloxicam tiene buena absorción tras su administración por vía oral y buena biodisponibilidad. Su absorción prolongada, sus concentraciones séricas sostenidas y su larga vida media (20 hs.) son características a destacar. Se une a las proteínas plasmáticas (99%). Se elimina por vía renal y heces.

Efectos adversos

Los efectos colaterales gastrointestinales son menores pero se han informado complicaciones ulcerosas (sangrado y perforación) con administración prolongada. Puede producir prurito, urticaria, cefalea, vértigo, palpitaciones, mareos.

Interacciones

Con anticoagulantes orales, metotrexato, litio, antihipertensivos.

Contraindicaciones

Embarazo y lactancia. Úlcera gastroduodenal. Insuficiencia hepática, renal severa y cardiaca. Antecedentes de hipersensibilidad al fármaco o de asma. No se recomienda en menores de 15 años. Administrar con precaución en pacientes añosos, deshidratados, cardíacos.

Dosis: Adultos: 7,5 mg a 15 mg una vez al día.

LOXOPROFENO

Es un nuevo AINE, relacionado químicamente con el ibuprofeno (prodroga) con rápida y potente acción antiinflamatoria y analgésica. Inhibe, preferencialmente la enzima Cox_2. Administrada por vía oral tiene rápida y completa absorción digestiva.

Se metaboliza en el hígado y se elimina por orina.

Dosis: 60 mg c/ 8 hs.

C. Inhibidores selectivos de la Cox-2

CELECOXIB

El Celecoxib está relacionado con los coxibs y desarrolla una actividad inhibitoria selectiva sobre la Cox_2 sin afectar Cox_1. Produce efecto analgésico, antipirético, antiinflamatorio y antirreumático.

FARMACOLOGÍA
F.O.U.N.L.P.

Farmacocinética

El celecoxib luego de su administración oral se absorbe muy bien en mucosa digestiva y alcanza el nivel máximo en el plasma entre 2 y 3 horas. Se une a las proteínas plasmáticas (97%). Se distribuye ampliamente por los tejidos. Se metaboliza a nivel hepático a través del sistema enzimático P450. Se elimina por orina y por heces. Su vida media es de 11 horas.

Efectos adversos

Aunque en general muestran buena tolerancia clínica, se han observado: dolor abdominal, náusea, vómitos, constipación, rash, prurito, cefaleas, mareos, tos, broncoespasmo, hipertensión agravada, angina de pecho, enfermedad coronaria, infarto de miocardio, astenia, ansiedad.

Interacciones

Litio. Fluconazol. Antihipertensivos. Aspirina.

Contraindicaciones

Embarazo y lactancia. Hipersensibilidad. Alergia a las sulfonamidas y a otros fármacos que bloquean la síntesis de prostaglandinas. Menores de 18 años. Úlcera gastroduodenal. Hemorragia gastrointestinal. Insuficiencia hepática, renal. Precaución en pacientes ancianos, hipertensos o con insuficiencia cardiaca. Asma. Urticaria.

Dosis: Adultos: 100 mg a 200 mg c/12hs

D. Analgésicos-Antipiréticos con escasa acción antiinflamatoria

1. DERIVADOS DEL PARAAMINOFENOL

PARACETAMOL O ACETOMINOFEN

El paracetamol es un compuesto semisintético derivado del paraaminofenol. Posee acción analgésica y antipirética mientras que la acción antiinflamatoria es mínima o nula. No daña la mucosa gástrica. No altera el tiempo de protrombina.

Ejerce su acción en un medio libre de peróxidos; la elevada concentración de peróxidos, existente en los tejidos inflamados, impide la acción periférica por esta razón tiene escasa acción antiinflamatoria. Carecen de efecto sobre la agregación plaquetaria, no afecta la respiración ni el equilibrio ácido-base, la irritación gástrica es nula y no se relaciona con el síndrome de Reye.

FARMACOLOGÍA
F.O.U.N.L.P.

Farmacodinamia

Aunque el Paracetamol es uno de los analgésicos más utilizados, su mecanismo de acción no está totalmente clarificado. Parte de su actividad analgésica y antipirética la provoca por inhibición de las COX 1 y 2, pero no es su farmacodinamia principal. El mecanismo de acción de mayor relevancia es la activación de receptores de la serotonina y cannabinoides.

Activación de la vía serotoninérgica

Las vías serotoninérgicas son parte del sistema de dolor descendente, que se origina en los núcleos del tronco del encéfalo, el hipotálamo y la corteza, e interactúa con aferentes del dolor en el asta dorsal. Los receptores de la serotonina están presentes en todo el sistema nervioso central, involucrándose en una serie de funciones, que incluyen la conciencia, el estado de ánimo, la memoria, náuseas y vómitos.

Se ha aceptado ampliamente que la activación de las vías serotoninérgicas descendentes desempeña un papel clave en la acción del paracetamol.

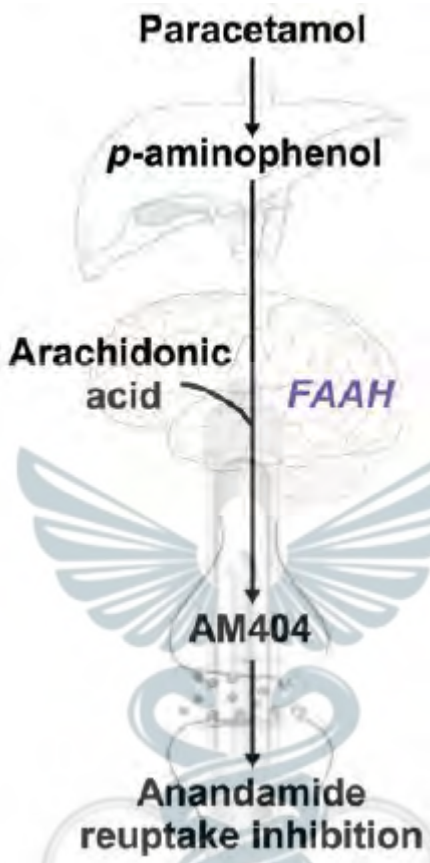
Activación del receptor cannabinoide

El paracetamol se transforma en el hígado en Para-aminofenol que fácilmente atraviesa la barrera hematoencefálica y se conjuga con Acido Araquidónico y se transforma en N- araquidonoilfenolamina (AM404).

Este metabolito AM404 inhibe la recaptación del endocannabinoide, anandamida, en las hendiduras sinápticas, lo que aumenta la activación del receptor cannabinoide en la membrana postsináptica.

El AM404 parece jugar un papel clave en varias vías del dolor. Además de la inhibición de la recaptación de endocannabinoides, también se ha demostrado que activa el receptor vanilloide potencial transitorio 1 (TRPV1) e inhibe la ciclooxigenasa, el óxido nítrico y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-a), todos ellos implicados en estados de dolor agudo y crónico. La producción central de AM404 también explicaría el efecto antipirético del paracetamol, que se sabe que está relacionado con la inhibición de la producción de prostaglandinas en el cerebro, aunque sin acciones periféricas.

FARMACOLOGIA
F.O.U.N.L.P.



Conversión de paracetamol en AM404, un inhibidor de la recaptación de endocannabinoides.

Farmacocinética

Se absorbe en forma rápida y casi completa a nivel gastrointestinal luego de la administración por vía oral. Entre 30 y 60 minutos de su administración alcanza el pico máximo plasmático. Se une en forma débil a las proteínas plasmáticas, entre un 20% y 50%. Tiene buena difusión histica, aparece en todos los líquidos corporales.

FARMACOLOGÍA F.O.U.N.L.P.

Se metaboliza en el hígado donde se oxida originando un metabolito que se conjuga con el glutatión (aminoácido antioxidante) y produce un conjugado no tóxico que se elimina por orina. Cuando la formación del metabolito sobrepasa la concentración del glutatión, queda libre y se une a las células hepáticas y renales, originar una intoxicación aguda con metahemoglobinemia, hemólisis y necrosis hepática y renal, hipoglucemia y coma.

Estudios realizados no han demostrado efectos nocivos durante el embarazo y puede ser administrado durante la lactancia en las dosis recomendadas. Su vida media plasmática es de 2 horas.

Efectos adversos

Puede producir erupciones cutáneas. Aumento de enzimas microsomales hepáticas a dosis altas. Broncoespasmo en pacientes alérgicos a la aspirina.

Interacciones

Las dosis elevadas de paracetamol aumentan el efecto de los anticoagulantes orales. Con inductores de enzimas hepáticas o medicamentos hepatotóxicos, incrementa el riesgo de hepatotoxicidad. Los barbitúricos disminuyen el efecto del paracetamol. Con otros AINE pude incrementar el riesgo de los efectos adversos renales.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad. Insuficiencia hepática o renal. Hemólisis. Metahemoglobinemia.

Dosis: Adultos: 500 mg a 1 g c/6-8 hs.

Niños: 60 mg/Kg/día dividido cada 6-8 hs.

FARMACOLOGÍA
F.O.U.N.L.P.

CAPITULO 9

ANTISEPTICOS Y DESINFECTANTES

Existen sustancias que poseen actividad contra bacterias, hongos y virus. Nos referimos a los ***Antisépticos*** y ***Desinfectantes.***

Ambos tienen en común que inhiben o eliminan microorganismos patógenos por contacto. La diferencia es que los *Antisépticos* actúan sobre tejidos vivos mientras que los *Desinfectantes* lo efectivizan sobre material inerte. Existen drogas que pueden cumplir el rol tanto de antisépticos y desinfectantes a la misma concentración o modificándola levemente. De todas maneras, los estudiaremos por separado para una mejor comprensión.

Antisépticos

Se clasifican en:

GRUPO QUIMICO	CLASES	PRODUCTO
ALCOHOLES		Etílico Isopropílico
BIGUANIDINAS		Clorhexidina
HALOGENADOS	Yodados	Soluciones de yodo Yodóforos
	Clorados	Hipoclorito de Sodio
FENOLES	Bifenoles	Hexaclorofeno Triclosán
OXIDANTES		Peróxido de hidrógeno
TENSIOACTIVOS	Aniónicos	Jabones
	Catiónicos	Hexetidina
METALES PESADOS	Mercuriales	Mertiolato

FARMACOLOGIA
F.O.U.N.L.P.

Alcoholes

Rapidez de acción, economía, ser volátiles y no dejar residuos son las principales propiedades de estas drogas. Las concentraciones óptimas son 60-80° ya que alcanzan el equilibrio óptimo entre actividad antimicrobiana y acción en superficie.

La solución pura, al 100%, carece casi por completo de acción germicida debido a que actúan exclusivamente en medio acuoso. Por ello, debe estar diluido para tener efecto. Varios estudios demostraron que la solución más efectiva es al 70% (70 ml de OH + 30ml de H20), siendo capaz de reducir el 99,7% de la concentración microbiana de la piel de las manos.

No puede ser utilizado en mucosa oral por ser irritante ya que los niveles adecuados para uso en cavidad bucal es 5 al 10%, que carece de efectividad antimicrobiana.

La función de los alcoholes en los enjuagues orales es como coadyuvante, potenciando la acción de otro antiséptico.

Su mecanismo de acción es por desnaturalización de las proteínas, logrando un efecto bactericida, tuberculicida, fungicida y viricida, entre ellos contra el SARS-COV-2 agente etiológico de Covid19. El espectro de estos antisépticos incluye Estafilococos, Enterobacterias y posee moderada actividad contra Micobacterias y Pseudomonas.

Los dos alcoholes más utilizados son el Etílico y el Isopropílico fundamentalmente para la antisepsia complementaria o reemplazante del lavado de manos. Para tal fin, se presentan en forma de gel. La solución acuosa se utiliza también para desinfección de superficies contra el virus causante de Covid-19. Otra presentación es en aerosol

Biguanidas.

A este grupo pertenece la *Clorhexidina,* antiséptico catiónico, que actúa rompiendo la membrana bacteriana, produciendo también desnaturalización de proteínas. Tiene la característica de poseer acción residual o sustantividad. Esta propiedad se debe a que, por su carga positiva, se adsorbe en las superficies que tienen una carga negativa (entre ellos superficies dentarias, placa, mucosa oral). De esta manera, se libera gradualmente durante un plazo de hasta 24 horas, según vaya disminuyendo la concentración de clorhexidina. Esta liberación proporciona un efecto bacteriostático continuo. El espectro microbiano sobre el cual es eficaz incluye a Estreptococos, Estafilococos y otros Gram +, virus lipofílicos y algunos hongos. Estudios realizados para analizar su efectividad contra el SARS-COV-2, son contradictorios. Los últimos indican que, en ciertas condiciones, la Clorhexidina inhibe a este virus por un tiempo máximo de 2 horas.

Es el antiséptico de mayor uso en Odontología en diferentes concentraciones:

- ✓ 0,12 %.....enjuague o spray bucal, indicado especialmente en gingivitis
- ✓ 0,05%.....enjuague bucal como mantenimiento después de 20-30 días del tratamiento con la concentración de 0,12 %. Viene asociado con Cloruro de Cetilpiridinio al 0,5%

FARMACOLOGÍA FOUNLP

✓ 0,2 %.....gel postquirúrgico y en casos de pacientes con dificultades para realizar el cepillado adecuadamente

✓ 0,5-1%.....dentífricos

✓ 0,5-20%.....lavado de manos, siendo 4% la concentración óptima para este uso Debido a que produce pigmentación en las piezas dentarias, alteraciones linguales, modificación del gusto y desequilibrio en la flora bucal normal, se lo debe indicar por un tiempo máximo de 30 días y que el paciente lo deje de usar durante 20 días antes de reiniciar su uso.

Halogenados

Algunos de los antisépticos más útiles y efectivos pertenecen a este grupo, ya que la actividad la posee el halógeno libre. De este grupo las moléculas con mayor acción son Iodo y Cloro.

Iodados

Rápido microbicida que actúa sobre Estreptococos, Estafilococos, Enterobacterias, Micobacterias, Virus, Hongos y, en forma moderada, contra Pseudomonas y algunas formas esporuladas. Oxida el protoplasma microbiano, provocando la destrucción de la estructura de los ácidos nucleicos.

Para evitar las desventajas de irritación y tinción que produce en los tejidos y la corrosión en el instrumental, se han formado compuestos orgánicos con Yodo.

El más utilizado y difundido es la asociación de este halógeno con la Polivinilpirrolidina (polímero sintético que actúa como surfactante) conocido como Iodopovidona o Povidona Iodada. Esta asociación le confiere al Iodo una sustantividad de hasta 8 horas.

Además tiene una efectividad demostrada sobre el coronavirus.

Utilidades:

- 5%: Solución jabonosa para lavado de manos o10%: Tópico y pomada antiséptica para heridas
- 0,2% (a partir de la solución del 10%. Colocar 40 gotas o 2 ml de Yp y 98 ml de agua) o al 7% (70 ml de Yp 10% y 30 ml de agua): Colutorio antiséptico previo a la atención odontológica

FARMACOLOGÍA
F.O.U.N.L.P.

Clorados

Excelentes germicidas y de rápida acción, usándose en formas compuestas (*cloróforos*) por ser más sencilla su manipulación. De ellos, el de mayor utilización es el Hipoclorito de sodio, cuyo espectro incluye Estafilococos, Enterobacterias, Micobacterias, Pseudomonas, Virus y Hongos, aunque no es muy eficaz contra el bacilo de la Tuberculosis. Actúa desnaturalizando proteínas e inhibiendo reacciones enzimáticas.
Como antiséptico, es sumamente difundido su uso en Endodoncia para la irrigación de los conductos durante la instrumentación del mismo a una concentración variable entre 2,6 y 5,25% (dependiendo el estado actual de la pieza a tratar, con sus características clínicas y radiográficas) para eliminar los detritus, restos pulpares y demás tejido orgánico.
Esta aplicación de hipoclorito puede producir algunas complicaciones por derrames o por sobrepasar el ápice radicular:

1. Por derrames: Daño

a) a la ropa: es probablemente el más común de los accidentes ocurridos durante la irrigación del conducto radicular, que llevan al blanqueo rápido e irreparables.

b) ocular: Provocando quemaduras leves o lesiones significativas por reacción con los lípidos en el epitelio de la cornea produciendo visión borrosa e irregular coloración de la misma.

c) en la piel: irritación o quemaduras

d) en la mucosa oral: igual que en piel

2. Por extravasación del ápice radicular

a) Quemaduras químicas y necrosis de los tejidos: Cuando el hipoclorito llega a los tejidos perirradiculares provoca quemaduras que conducen a la necrosis tisular que puede ser localizada o extensa. A pesar del uso generalizado del hipoclorito, esta complicación es, afortunadamente, muy rara.

b) Complicaciones Neurológicas: Parestesia y anestesia afectan a las ramas del nervio Trigémino al pasar el hipoclorito de sodio fuera de los canales de la raíz dental.
También se han descripto alteraciones del nervio facial.

FARMACOLOGÍA FOUNLP

c) Obstrucción de las vías respiratorias:

Usar hipoclorito de sodio en Endodoncia sin el aislamiento adecuado puede dar lugar a fugas de la solución provocando la ingestión o la inhalación del compuesto halógeno por el paciente cuyo resultado es irritación en la garganta y, en casos graves, compromiso de la vía aérea superior.

3. Alergia:

A pesar de que la alergia al hipoclorito de sodio es poco frecuente, es importante que el odontólogo sepa reconocer los signos y síntomas de la alergia y la posible reacción anafiláctica.: urticaria, edema, dificultad al respirar, sibilancias (broncoespasmo) e hipotensión.

Fenoles

Es uno de los primeros antisépticos y el modelo para comparar la potencia de estos antimicrobianos. Actúan desnaturalizando proteínas pero la droga inicial del grupo, el fenol, posee acción algo débil. El espectro germicida es sobre Estreptococos, algunos Estafilococos, Micobacterias, Pseudomonas, Virus y Hongos.

Dentro de este grupo podemos mencionar al Timol y al Salicilato de Metilo. Estos dos fenólicos, junto con el mentol y el eucaliptol, forman parte de un conocido y popular colutorio cuyo nombre patentado o comercial, hace referencia a quien introdujo al fenol como desinfectante quirúrgico en 1867: Sir Joseph Lister.

También pertenece a esta familia de germicidas un viejo y gran conocido por los odontólogos, el Eugenol, de acción antiséptica muy baja pero con útil actividad analgésica. Por esta función, forma parte de numerosos preparados de uso odontológico.

Los dos fenólicos actualmente vigentes, son el Hexaclorofeno y el Triclosán.

Hexaclorofeno

Se utiliza sobre piel teniendo actividad contra numerosas bacterias grampositivas, incluidos *Staphylococcus aureus*. El uso repetido de este fenólico produce actividad antibacteriana acumulativa, debido a la permanencia del fármaco en la piel aunque si se la limpia posteriormente con jabón o alcohol estos residuos son eliminados.

Es probable que, por la aplicación reiterada de este germicida, sea detectable en sangre ya que es capaz de absorberse en piel sana.

Su utilización es al 3% para el lavado de manos quirúrgico.

FARMACOLOGÍA
F.O.U.N.L.P.

Triclosán o Irgasán

Además de antiséptico, este derivado fenólico tiene acción antiinflamatoria y posee sustantividad de aproximadamente 14 horas sin los efectos secundarios de la clorhexidina, aunque su eficacia es algo menor. Por ello, puede ser de uso diario continuado pero puede producir, al igual que todos los antisépticos, alteración de la flora bucal normal. Se lo une con copolímeros de metoxietileno y ácido maleico o con compuestos de cinc (sulfato o citrato de cinc).

Está muy indicado en pacientes con enfermedad periodontal, debido a su acción. Se presenta en enjuagatorios y pastas dentales. Por sus efectos tóxicos, se han limitado las concentraciones de uso: máximo al 0,3% en pastas dentales y 0,2% en colutorios.

Oxidantes

Al liberar oxigeno, provocan la oxidación de componentes microbianos esenciales (lípidos y proteínas que componen las membranas celulares de los microorganismos). La enzima catalasa, presente en los tejidos degrada rápidamente el peróxido de hidrógeno, produciendo oxígeno, que dificulta la germinación de esporas anaerobias.

Son activos frente a Bacterias, Virus lipofílicos, Micobacterias y Hongos. En general no son esporicidas pero en altas concentraciones, llegan a adquirir esta acción. En odontología se utiliza el Peróxido de Hidrógeno o Agua Oxigenada al 1,5-3%, 10 volúmenes para lavajes en Endodoncia, irrigación del saco pericoronario en la Pericoronaritis y colutorios en GUNA. En estas dos últimas aplicaciones se la reemplaza con Clorhexidina.

Tensioactivos

Los agentes tensioactivos disminuyen la tensión superficial permitiendo la emulsión de sus lípidos solubilizándolos en agua y facilitando su remoción. Se diferencian dos grupos: Aniónicos y Catiónicos.

FARMACOLOGÍA
F.O.U.N.L.P.

Aniónicos

Son los jabones y su uso fundamental es para la limpieza de la piel. Son antisépticos débiles con acción casi exclusiva sobre bacterias gram positivas.

Catiónicos

Alteran la permeabilidad de la membrana plasmáticas y son activos contra bacterias vegetativas, hongos, pero no contra micobacterias, esporos y solo actúan sobre pocos virus.

Poseen actividad variable, y su principal uso es en la limpieza de la piel o la antisepsia de la misma en heridas traumáticas o quirúrgicas no complicadas, úlceras, dermatitis infectadas.

Se pueden encontrar en Argentina al Cloruro de Benzalconio en concentraciones del 0,15-0,20% y al Cloruro de Lapirio al 10%. A nivel odontológico, pertenece a este grupo la Hexetidina al 0,1% que se presenta en colutorio como coadyuvante del tratamiento de Gingivitis, Estomatitis ulcerosa o micótica, Periodontitis o suplemento del cepillado. Para varias de estas indicaciones ha sido reemplazado por el Clorhexidina.

Metales Pesados

Sólo mencionaremos a un miembro de la familia de los Mercuriales, el *Timerosal o Mertiolato.* Es un agente bacteriostático, es inhibidor enzimático, con efectividad sobre algunas bacterias gram + y hongos. Se lo utiliza sobre piel para heridas leves al 0,001 %.

Antes de comenzar a hablar de Desinfectantes, repasemos los usos de las Antisépticos:

INDICACIONES	**ANTISÉPTICO**
Antisepsia manos: •Lavado de manos general	Jabón neutro
•Lavado de manos quirúrgico	Solución clorhexidina al 4% Yodopovidona 5-8%
•Fricción de manos (Complemento/ sustitución lavado)	Soluciones alcohólicas - Digluconato de clorhexidina
PIEL •Heridas/úlceras	Clorhexidina 0.1- 0.5% Cloruro de Benzalconio 0,15% Cloruro de Lapirio 10% Timerosal 0,001%
Antisepsia mucosas: •Colutorios orales	Solución hexetidina 0.1% Clorhexidina 0,12%

FARMACOLOGÍA
F.O.U.N.L.P.

Desinfectantes

Ya dijimos que los Desinfectantes son sustancias capaces de matar microorganismos patógenos (infecciosos) de un material.

Al seleccionar un desinfectante debemos tener en cuenta algunos factores que pueden modificar la actividad de estos antibacterianos:

Concentración del agente y tiempo de acción

La concentración y rango de concentraciones para obtener un determinado efecto, dependen del tipo de desinfectante desde el punto de vista químico y eltipo de microorganismos a eliminar, mientras que el tiempo también es variable ya que no todos los gérmenes mueren al mismo tiempo, aún aplicando concentraciones excesivas del agente.

pH

El pH afecta tanto a la carga de la bacteria como al grado de ionización del agente. Los agentes aniónicos son más efectivos a pH ácido y catiónicos a pH alcalino.

Temperatura

Normalmente, a mayor temperatura mayor potencia de los desinfectantes. El aumento de 10 grados de temperatura puede duplicar la tasa de muerte.

Naturaleza del microorganismo y otros factores asociados a la población microbiana La eficacia de un Desinfectante varía: según la especie empleada (Ej. el bacilo tuberculoso resiste los hipocloritos mejor que otras bacterias); la fase de cultivo; presencia de cápsulas o de esporas (suelen conferir más resistencia); cantidad de microorganismos iniciales.

Presencia de materia orgánica

La existencia de materia orgánica en el instrumental como sangre o pus puede afectar la potencia de algunos desinfectantes incluyendo inactivarlos en cuanto a su poder germicida. Esto puede suceder por: adsorción del desinfectante a coloides de proteínas; formación de complejos inertes o poco activos; unión de grupos activos del desinfectante a proteínas extrañas.

FARMACOLOGÍA
F.O.U.N.L.P.

Este es un factor que debemos tener muy presente a seleccionar un desinfectante. Si bien se los puede clasificar desde el punto de vista químico, los ordenaremos según su espectro, en base a los niveles de desinfección que se describen en la Normas de Bioseguridad.

Por ello, los catalogaremos en:

• **D**esinfectantes de **A**lto **N**ivel (**DAN**): eliminan bacterias (incluye Micobacterium tuberculosis), hongos, virus (dentro de los cuales están el HVB, HVC, HIV) e incluso algunas esporas. Debido a esta acción, estos fármacos pueden producir esterilización al aumentar su concentración, tiempo de exposición o ambos

• **D**esinfectantes de **N**ivel **I**ntermedio (**DIN**): poseen espectro casi igual a los anteriores pero no afectan las formas esporuladas.

• **D**esinfectantes de **B**ajo **N**ivel (**DBN**): afectan a algunas bacterias, a algunos hongos y virus. No son efectivos contra el Micobacterium tuberculosis. Siguiendo esta categorización, describiremos a los principales Desinfectantes que se utilizan en Odontología. Seguramente notará que algunas de estas drogas, ya han sido desarrolladas como Antisépticos. Por ello, hay que recordar que algunos de estos germicidas no selectivos pueden ser tanto antisépticos como desinfectantes.

DAN

GLUTARALDEHIDO:

Es el único DAN utilizado en Odontología. Puede ser ácido o alcalino, debiendo, en este último caso, ser activado. Si bien las soluciones alcalinas son más efectivas que las ácidas, éstas tienen la ventaja de ser menos corrosiva para el instrumental.

La presencia de materia orgánica no lo afecta en gran medida y actúa por reacción con los grupos amino de las proteínas. Es muy irritante para piel y mucosas. Por esto, para su manipulación debe emplearse guantes de goma. Además, debe ser envasado en recipientes plásticos y con tapa hermética, ya que se inactiva en contacto con el medio ambiente.

La concentración indicada es 2% durante 20 minutos para la desinfección y, por lo menos, 10 horas para lograr esterilización. Esta última aplicación está recomendada para esterilizar el instrumental termolábil. No es útil como desinfectante de superficies Es importante, para asegurar su eficacia, cumplir las indicaciones del fabricante de la marca seleccionada, especialmente en referencia a dilución, activación,

almacenamiento. En general, la solución es activa durante 14 a 28 días, dependiendo del uso, grado de contacto y cantidad de materia orgánica, número de inmersiones, dilución con agua.

Debido a sus excepcionales cualidades bactericidas, fungicidas y viricidas, su uso ha aumentado de manera progresiva después de la aparición del HIV.

FARMACOLOGÍA
F.O.U.N.L.P.

Se lo puede utilizar solo o en combinación con otros productos para la limpieza, desinfección y esterilización de material clínico delicado y de superficies, siendo el mismo no corrosivo para metales.

ORTOFTALDEHIDO (OPA)

Es un desinfectante de alto nivel aprobado por la FDA en 1999. Estudios controlados han demostrado que posee una actividad microbicida superior al glutaraldhehido, aún para microbacterias que resultaron resistentes a este último. Es estable a tanto en medios acido o básicos (Ph 3 a 9).

Es inodoro y resulta mínimamente afectado por materia orgánica, ya que es eficaz en presencia de un 5 % de suciedad orgánica y contaminación microbiana durante su reutilización. No requiere activación previa para ser utilizado, El contenido de la cubeta donde se realizará el proceso de desinfección del instrumental resulta estable durante catorce días mientras que el remanente sin usar que permanezca en el envase abierto se mantendrá estable durante treinta días, a partir de la fecha de su apertura inicial. El envase debe mantenerse siempre bien cerrado. Se utiliza al 0,55% y aplicado durante 5 minutos y a 20ºC es un desinfectante de alto nivel para erradicar bacterias vegetativas, hongos y parásitos ya que en ese tiempo y a esa temperatura resulta bactericida, funguicida y viricida. Tiene actividad esterilizante (esporicida) después de 60 minutos a 20ºC, por lo cual es útil para tratar instrumental odontológico. Es compatible con metales, plásticos, elastómeros y algunos adhesivos. Debe mantenerse la temperatura recomendada (20ºC)

DIN

HIPOCLORITO DE SODIO

Ya nos hemos referido a él como antiséptico. Como desinfectante es uno de los más antiguos y más universalmente utilizado. Es popularmente conocido como lavandina. Su espectro incluye bacterias Gram (+) y Gram(-), hongos (especialmente para Cándida albicans) y virus (incluyendo al virus de la HBV, HCV y HIV). La materia orgánica reducen su efectividad, pues se cree que su acción se basa en la desnaturalización proteica. Es corrosivo para metales. Su efecto es rápido, requiriéndose solamente 10’ al 1%.

Por ser inestable y al disminuir su actividad al tomar contacto con la luz y la temperatura del medio ambiente, debe ser envasado en recipientes oscuros. No debe dejarse el instrumental más de los 10’ recomendados, debido a que es corrosivo.

Se utiliza al 1% como desinfectante de pisos y superficies.

FARMACOLOGÍA
F.O.U.N.L.P.

La OMS recomienda su utilización al 0,1% actuando como desinfectante siempre que se haya realizado una buena limpieza previa en superficies en general. Los datos sugieren que una concentración al 0,1% es efectiva para el coronavirus si se aplica por 1 minuto. Si se aplica en una superficie con sangre u otros líquidos corporales para mantener su efectividad como desinfectante deberá usarse al 0,5% actuando al minuto de su aplicación. Es posible preparar en forma casera una solución de Hipoclorito de sodio al 1%, tomando 200 ml de lavandina al 6,2% y se le agrega agua hasta completar 1 litro. Si se elabora con agua corriente tendrá una vida útil de 24 hs.

Pero, si se diluye la lavandina con agua destilada, puede llegar a durar hasta 1 semana. Este antimicrobiano es útil para la desinfección de superficies. Para la desinfección de mesada, sillón, platina, etc, se utiliza al 0,1% y para desinfección de pisos al 1%.

IODOPOVIDONA

También ha sido descripto como antiséptico. Actúan penetrando a través de las paredes celulares de los microorganismos y se cree que los efectos letales resultan de la desnaturalización y de la inactivación de los ácidos nucleicos

La forma que se usa como desinfectante es la solución jabonosa al 5%, la misma que es utilizada para el lavado de manos. Como ventaja se destaca el no ser corrosivo para el instrumental, es poco irritante y la asociación del yodo con la polivinilpirrolidina, hace que el halógeno se libere y no se inactive en presencia de materia orgánica. Puede provocar reacciones alérgicas en la piel.

Actúa sobre bacterias GRAM (+) Y GRAM (-), y eliminan virus, hongos, protozoos y levaduras.

Las superficies limpias pueden tratarse adecuadamente con soluciones que contengan 75 ppm de iodo libre.

DETERGENTES ENZIMATICOS

FARMACOLOGÍA
F.O.U.N.L.P.

Estos compuestos están formados por la unión de un detergente biodegradable no aldehído, con un compuesto de amonio, que posee un gran espectro antimicrobiano, y enzimas como proteasas, lipasas y amilasas que disuelven la materia orgánica. Son bacteriostáticos y 100% biodegradables.

Se lo utiliza al 0.25%, pudiendo ser utilizado a cualquier temperatura.

Tiene eficacia antimicrobiana sobre cepas hospitalarias y es activo sobre el virus de la hepatitis B, C y HIV. Tienen la gran ventaja de no ser corrosivo para el instrumental, ni tóxicos y tampoco alergénicos. Hay numerosas fórmulas y presentaciones para la desinfección de instrumental y diferentes superficies.

En la actualidad, se está tratando de desarrollar Detergentes Enzimáticos con espectro de DAN.

DBN

Son los detergentes catiónicos, que actualmente se utilizan para el lavado del instrumental ya que no son efectivos para la desinfección de los mismos. Entre ellos se encuentra el Amonio Cuaternario.

Amonio Cuaternario:

Es un desinfectante con un amplio espectro de eliminación de microorganismos. Su acción bactericida se atribuye a la inactivación de enzimas productoras de energía, a la desnaturalización de proteínas celulares esenciales y a la perturbación de las membranas celulares. Posee un importante efecto residual.

Estos compuestos son considerados desinfectantes de bajo nivel y se utilizan para la desinfección de superficies y de instrumentos. Como antiséptico se ha desaconsejado su utilización. Las concentraciones de uso son; de 0,4 al 1,6%.

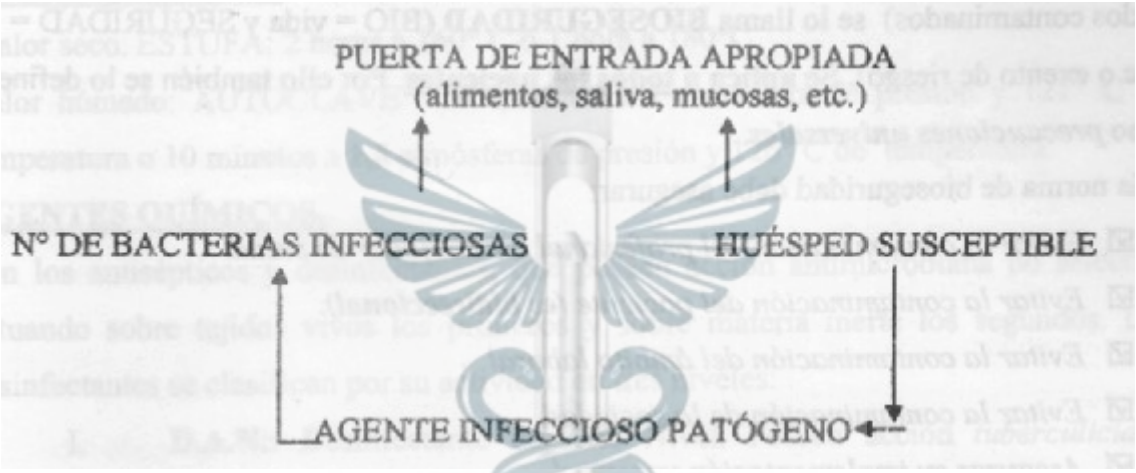
El espectro de actividad de estos productos es bastante elevado frente a bacterias GRAM (+), pero NO así frente a las GRAM (-). Actúa bien contra hongos y virus con envoltura, pero su efecto es escaso frente a virus sin envoltura, y casi nula frente a micobacterias y esporas.

No es corrosivo, presenta un alto poder de penetración y no libera vapores irritantes.

FARMACOLOGÍA
F.O.U.N.L.P.

BIOSEGURIDAD

Las infecciones siguen siendo una de las causas más importantes de enfermedad y muerte, como también, una frecuente razón de consulta en la práctica de las ciencias médicas. La instalación de una enfermedad depende de varios factores



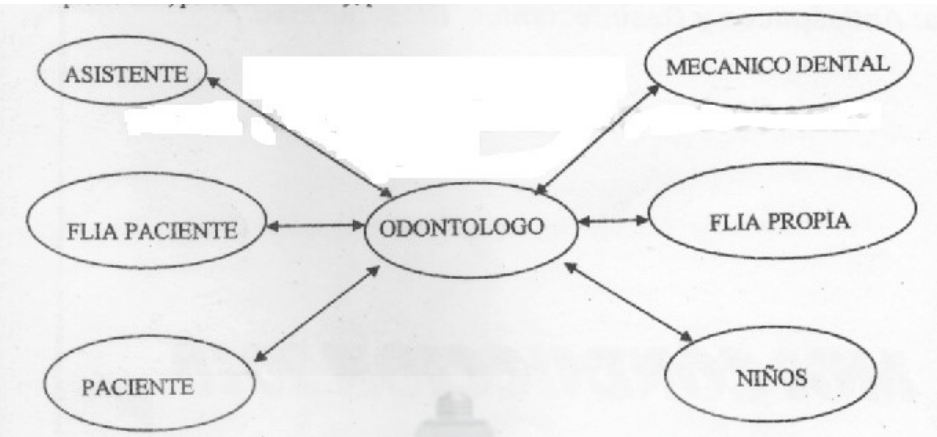
Todo paciente puede ser portador de una patología microbiana y contagiar la enfermedad al profesional, personal auxiliar y, por medio de éstos a otros pacientes. Además, comparado con la población en general, el odontólogo es uno de los agentes que está más expuesto a contraer alguna enfermedad infectocontagiosa. La infección en la práctica odontológica puede producirse por:

- Contacto directo con lesiones, sangre o saliva infectada
- Contacto indirecto con objetos inanimados
- Salpicaduras de sangre, saliva, secreciones sobre piel o mucosas sanas o lesionadas
- Contaminación con aerosoles infectados

FARMACOLOGÍA
F.O.U.N.L.P.

Por esto es fundamental prevenir la aparición de infecciones en el consultorio odontológico.

Las vías de contagio hacia y por el odontólogo se pueden graficar así:



Sin embargo, para que exista una infección se requiere la presencia de tres condiciones (cadena de la infección):

1) Un huésped susceptible.
2) Un agente patógeno en número suficiente para producir la enfermedad.
3) Una puerta de entrada en el huésped.

Por ello, para eliminar al menos 2 de los tres factores, es importante la protección del profesional, la esterilización del instrumental y la desinfección del ambiente de trabajo, con el fin de evitar infecciones cruzadas y enfermedades de riesgo profesional.

A todos los procedimientos utilizados para intentar prevenir la exposición a agentes patógenos (vehiculizados a través de sangre, saliva y otros fluidos contaminados) se lo llama ***Bioseguridad*** (*Bio*= vida y *Seguridad*=libre o exento de riesgo).

Se aplica a **todos los pacientes** y por ello, también se lo define como ***precauciones universales***

Toda norma de bioseguridad debe garantizar:

- ✓ Evitar la contaminación del profesional o trabajador de salud
- ✓ Evitar la contaminación del paciente (es **bidireccional**)
- ✓ Evitar la contaminación del ámbito laboral
- ✓ Evitar la contaminación de la sociedad
- ✓ Asegurar su implementación universal

FARMACOLOGÍA
F.O.U.N.L.P.

La Bioseguridad posee principios que deben tenerse en cuenta. Ellos son

A) Universalidad:

Significa que se debe considerar que toda persona puede estar infectada y considerar todo fluido corporal como potencialmente contaminante. Las medidas deben involucrar a todos los pacientes de todos los servicios, independientemente de conocer o no su serología.
Todo el personal debe seguir las precauciones estándares rutinariamente para prevenir la exposición de la piel y de las membranas mucosas, en todas las situaciones que puedan dar origen a accidentes, estando o no previsto el contacto con sangre o cualquier otro fluido corporal del paciente. Estas precauciones, deben ser aplicadas para TODAS las personas sin excepción ni distinción, independientemente de presentar o no patologías.

B) Uso de barreras:

Comprende el concepto de evitar la exposición directa a sangre y otros fluidos orgánicos potencialmente contaminantes, mediante la utilización de materiales adecuados que se interpongan al contacto de los mismos.
La utilización de barreras, no evitan los accidentes de exposición a estos fluidos, pero disminuyen las consecuencias de dicho accidente.

C) Medios de eliminación de material contaminado:

Comprende el conjunto de dispositivos y procedimientos adecuados a través de los cuales, los materiales utilizados en la atención de pacientes, son depositados y eliminados sin riesgo de contagio por mal manejo de estos.
Si bien las normas de bioseguridad se implementaron como medida para proteger al profesional, sus auxiliares y pacientes contra los virus de la Hepatitis B (1978) y HIV (1986), brinda defensa contra otros agentes de menos incidencia o no conocidos aún..
Antes de explicar los procedimientos correspondientes para el personal actuante, es importante repasar algunos conceptos:
Descontaminación. - Es un pretratamiento necesario para su protección cuando se manipulan materiales potencialmente contaminados.
Desinfección: implica que la mayor parte de microorganismos patógenos son eliminados pero con frecuencia permanecen los no patógenos o las formas resistentes de éstos.

FARMACOLOGIA
F.O.U.N.L.P.

Por lo general incluye agentes químicos. Constituye el procedimiento a seguir en artículos que no requieran necesariamente un proceso de esterilización tales como las superficies de trabajo de la unidad dental.

Limpieza: Eliminación por arrastre de toda suciedad, restos de materia orgánica, de un objeto para permitir el contacto directo del agente esterilizante con el elemento a esterilizar.

Esterilización: Significa la eliminación de toda la forma de vida incluyendo esporas.

Por lo general se realizan con agentes físicos como calor o radiación.

El control de infecciones se basa en los siguientes puntos:

1. Inmunización del personal.
2. Barreras protectoras.
3. Lavado y cuidado de las manos.
4. Manejo del instrumental.
5. Desinfección y esterilización del instrumental.
6. Limpieza y desinfección de superficies contaminadas.
7. Eliminación de desechos y material contaminado.

1-Inmunización del personal de salud

La hepatitis B es considerada una de las infecciones de mayor riesgo para los profesionales de la salud, especialmente los odontólogos. El esquema de vacunación es :1° dosis, 2° dosis a los 30 días de la primera, y la 3° al mes siguiente y una dosis adicional al año, con refuerzos cada 5 a 8 años De esta manera se obtiene una inmunización contra el HVB rápida, pero no muy duradera. Por ello, se añade una dosis 12 meses después de la 1°. También es recomendable que el odontólogo y su personal auxiliar se apliquen las siguientes vacunas: *Influenza, Tétanos, Antituberculosa, Control de defensas contra Sarampión, Rubéola, Difteria, Parotiditis, Coqueluche. Covid-19*

FARMACOLOGÍA
FOUNLP

2-Barreras protectoras

Las salpicaduras de sangre o saliva contaminada son un riesgo de contagio cuando entran en contacto con la mucosa conjuntival, bucal o tejido cutáneo que este lesionada o con procesos inflamatorios que faciliten la penetración de un posible agente microbiano a la dermis.

Y en el campo odontológico esta probabilidad aumenta con el uso de la jeringa de aire-agua produciendo una especie de aerosol que salpica la saliva hasta un radio de 1 metro alrededor de la boca del paciente, llegando hasta la nariz, ojos y boca del profesional. El problema es que, al ser la saliva incolora, es difícil percatarse de esta situación.
Las barreras que protegen al profesional son:

Guantes: Una de las principales vías de transmisión en las infecciones cruzadas son las manos y el empleo de los guantes es una de las barreras mecánicas más eficaces. Deben ser de látex o vinilo, no estériles para utilizar un par por paciente y cuya porosidad sea menor al 4%. Además, deben proveer buenas características de ajuste, sensibilidad táctil, resistencia. En caso de cirugía es conveniente utilizar doble par o reemplazarlos por guantes estériles.

*Barbijo***.** Protege a las mucosas nasal y bucal de los dentritus, aerosoles y salpicaduras de saliva o sangre que pueden estar contaminados y que se pueden generar en algunos procedimientos clínicos. Debe adaptarse bien a la cara, se cómodo y con alta filtración de partículas muy pequeñas. Los mejores barbijos son aquellos fabricados con fibra de vidrio o mezclas de fibras sintéticas, ya que filtran en un 95% a los microorganismos mejorando la eficacia de la gasa o el papel. Es fundamental que cubra perfectamente la mucosa nasal, ya que es una vía importante de contagio de algunas enfermedades, más que la mucosa oral. También es importante que ajusten bien sobre el puente de la nariz para evitar que se empañen los protectores oculares. Cuando se esta frente a un acto operatorio prolongado, es aconsejable descartarlo y cambiarlo cada hora, ya que la respiración del operador provoca una superficie húmeda en la cara interna del barbijo facilitando el crecimiento microbiano que es inoculado por medio del spray, utilizado durante la terapéutica odontológica.

*Gafas***.** Proporciona protección ocular, para prevenir traumas o infecciones oftalmológicas. Es indispensable que tengan flancos laterales para evitar en forma completa la entrada de fluidos a la mucosa ocular, que toleren una desinfección rutinaria y que sean cómodas. Entre paciente y paciente se deben lavar con agua y jabón y luego desinfectarlos con algún agente que no dañe las superficies de las gafas

*Cofia o gorro***.** Aunque no es una norma obligatoria, es aconsejable que el profesional y su personal auxiliar usen cofia o gorro durante la atención por la posible contaminación del cabello y el cuero cabelludo con el aerosol o gotas de saliva. También, se evita la caída de cabello en la boca del paciente.

FARMACOLOGÍA
F.O.U.N.L.P.

Guardapolvo o Chaqueta: Su finalidad es evitar la contaminación de la ropa normal durante el trabajo en el consultorio.

Deben ser cambiadas cuando se vea sucia o contaminada por fluidos y, lo ideal, es no utilizarlos fuera del ambiente de trabajo. Un reemplazo de estas prendas son los *Ambos.*

Ante un procedimiento en que se estima un importante derrame o salpicaduras de sangre, saliva u otros fluidos, el guardapolvo, chaqueta u ambo debe ser cubierto por un *Camisolín* de material descartable, con puños elásticos y que llegue hasta el tercio medio de la pierna.

Además, se cubrirá el calzado con *botas,* cerradas, de corte alto, que no dejen ninguna parte del pie expuesta al medio ambiente, sólo para estar dentro de las instalaciones de la labor odontológica y confeccionadas del mismo material del camisolín.

3-Lavado y Cuidado de las manos

La mejor protección contra los microorganismos es piel intacta. En ella existen microorganismos residentes, de poca virulencia, y transitorios, que se adquiere al entrar en contacto con pacientes.

El lavado de las manos es una de las prácticas más importantes en el control de infecciones para minimizar la transmisión de la misma entre pacientes, por la reducción de la cantidad de microorganismos. El simple lavado con agua y jabón remueve casi todos los bacilos Gram – en 10 seg.

Pero la mayor protección se logra realizando el lavado de manos con Clorhexidina o Iodopovidona, que proporcionará una mayor protección debajo de los guantes.

Es indispensable lavarse las manos antes y después de atender a un paciente y que la duración del lavado sea de, por lo menos, 10 seg. También se debe cumplimentar con el lavado de manos cada vez que tocamos algún objeto contaminado (manija del foco, picaporte de la puerta, teléfono) antes de volver con el paciente. En estos casos se debería cambiar los guantes. Una solución para evitar el reemplazo de los guantes, es utilizar sobreguantes o manoplas de plástico o similar encima del látex y después descartarlos cuando volvemos al paciente.

FARMACOLOGÍA
F.O.U.N.L.P.

Otros aspectos a tener en cuenta son:

⇒ El jabón a usar para la higiene de las manos será líquido y no en pan o barra, ya que puede favorecer el crecimiento bacteriano e infecciones cruzadas.

⇒ El secado de las manos, debería hacerse con toallas de papel descartables, ya que en la toalla de género quedan restos de suciedad y microorganismos que tocamos nuevamente en el siguiente secado.

Las propiedades de barrera natural de la piel se ven comprometidas cuando está irritada y esto la hace más susceptible a la penetración de cuerpos extraños de todo tipo. Ante esta situación el profesional o sus auxiliares que tengan algún corte o abrasión en la piel de sus manos debe cubrirla con algún apósito antes de colocarse los guantes. Las cremas para manos, hidratantes, lubricantes o emolientes son recomendables para aliviar la resequedad producida por el lavado de manos

4. Manejo del instrumental.

Debemos comenzar con la clasificación del instrumental:

- ❖ Descartable
- ❖ No Descartable

DESCARTABLE

Son aquellos que después de utilizado en un paciente será desechado. A su vez se puede subclasificar en punzantes (agujas, hojas de bisturí) y no punzantes (guantes, barbijo, eyector de saliva, goma dique).

Instrumental punzante: Para evitar accidentes se debe desechar este tipo de instrumental en descartadores luego de su uso.

Con respecto a las agujas se recomienda:

- No reencapucharlas.
- No doblarlas.
- No romperlas.
- Manipular cuidadosamente la aguja para separarla de la jeringa, usando, en lo posible una pinza.
- Los recipientes descartadores deben estar lo más próximo posible al área de trabajo.

Material no punzante: Luego del uso de las gasas, guantes, barbijo, babero, eyector de saliva, goma dique deberán colocarse en una bolsa de plástico (de color rojo).

FARMACOLOGÍA
F.O.U.N.L.P.

NO DESCARTABLE

También se subdividen. En este caso son 3 los tipos de instrumental o material no descartable:

CRÍTICOS:

Son aquellos que entran en contacto con sangre o medio interno. Son los instrumentos que invaden el tejido blando, hueso, sistema vascular u otra cavidad (Fórceps, gubias, legras, curetas, fresas quirúrgicas, instrumental de endodoncia). Deberán ser desinfectados y luego esterilizados por medios físicos

SEMI CRÍTICO:

Los materiales o instrumentos que entran en contacto con mucosas expuestas a saliva pero no invaden o atraviesan los tejidos (Espejos y materiales de examen, instrumentos para obturación, exploradores, atacadores, bruñidores). Serán desinfectados y posteriormente esterilizados por medios físicos o químicamente con DAN.

NO CRÍTICO:

Son aquellos que no penetran superficies ni toman contacto con mucosa (Arco de Young, siliconas, sillón, salivadera). Sólo necesitan desinfección

5. Desinfección y esterilización del instrumental.

Tanto el instrumental crítico como semicrítico deberá pasar por los procesos de descontaminación-desinfección, limpieza, acondicionamiento y esterilización. Los no críticos serán desinfectados con desinfectantes de Alto nivel o Intermedio, apto para superficies.

En el siguiente cuadro se demuestra cómo se realiza cada paso mencionado

FARMACOLOGÍA
F.O.U.N.L.P.

	CRITICO	**SEMICRITICO**	**NO CRITICO**
DESINFECCION	Glutaraldehido 2% 20’ o Hipoclorito de sodio 1% 10’ o Iodopovidona 5% 20’ o Detergente Enzimático	Glutaraldehido 2% 20’ o Hipoclorito de sodio 1% 10’ o Iodopovidona 5% 20’ o Detergente Enzimático	Hipoclorito de sodio al 1% o Detergentes Enzimáticos
LIMPIEZA	Lavado con agua y jabón y secado	Lavado con agua y jabón y secado	
ACONDICIONA-MIENTO	Papel Kraft o similar para envolver el instrumental	Papel Kraft o similar para envolver el instrumental	
	CRITICO	**SEMICRITICO**	**NO CRITICO**
ESTERILIZACIÓN	Estufa 160° 2 hs o 180° 1 hs o Autoclave 2 atmosfera 134° 15’	Estufa 160° 2 hs o 180° 1 hs o Autoclave 2 atmosfera 134° 15’ o Glutaraldehido 2% 12 hs o + u Ortoftaldehido 0,55% 20°C 60’	

FARMACOLOGÍA F.O.U.N.L.P.

La limpieza de turbina y micromotor se podrá realizar utilizando compresas embebidas en glutaraldehído o alcohol con las concentraciones recomendadas, debiéndose realizar tal procedimiento de higiene luego de ser utilizadas con cada paciente

Para su esterilización es necesario verificar las especificaciones del fabricante, algunas marcas no pueden ser esterilizadas (en estos casos seguir el procedimiento de desinfección indicado por el fabricante).

Las fresas deben ser esterilizadas o desinfectadas, según el procedimiento serán crítico o semicrítico, como el resto del material y guardadas en cajas metálicas. No se las debe colocar para su uso en un fresero. Luego de ser utilizadas con un paciente, se debe proceder conforme al resto del instrumental sucio. En caso de ser descartables se debe desechar como instrumental punzante.

Ventajas y Desventajas de los Tipos de Esterilización

METODO	VENTAJAS	DESVENTAJAS
AUTOCLAVE	Tiempo de esterilización corto. No tóxico. No costoso. La aireación del ambiente no es necesaria. Fácil de operar, económico, se pueden esterilizar líquidos	El éxito de la esterilización puede ser alterado por aire atrapado. Instrumental resulta mojado Componentes sensibles al calor y la humedad pueden deteriorarse.
ESTUFA A SECO	Baja corrosión. Penetración profunda en el instrumental La aireación del ambiente no es necesaria. Se pueden esterilizar instrumentos oxidables	Largo tiempo de esterilización. Temperatura alta. No se pueden esterilizar líquidos Pueden deteriorarse los componentes sensibles al calor. Fácil de abrir e interrumpir el ciclo.

FARMACOLOGIA
F.O.U.N.L.P.

Un procedimiento esencial para controlar o valorar el funcionamiento de la esterilizadora y un eficaz control de infecciones es el *Monitoreo de la Esterilización.*

Existen 3 tipos:

Físico: es la observación de la esterilizadora en funcionamiento controlando las lecturas de los indicadores de temperatura, tiempo, presión. Cualquier desviación de las lecturas normales es un alerta de un posible mal funcionamiento del aparato. No es confiable porque una lectura normal, no descarta fallas de la esterilizadora o viceversa.

Químico: se realiza mediante indicadores que cambian de color o características físicas al exponerlas al aparato de esterilización.

No es altamente seguro ya que el agente indicador de control puede cambiar al llegar la temperatura de esterilización y ello no significa que la misma se mantenga durante el tiempo correcto de esterilización

Biológico: se coloca durante la esterilización una ampolla con esporas en un vehículo como cierto tipo de tierra y luego se hace el cultivo de dichos microorganismos. Es el método más seguro para controlar la esterilización. Para control de autoclave, la espora usada es el Bacillus stearothermophilus y en estufa, Bacillus subtilis

6-Limpieza y desinfección de superficies contaminadas

Las superficies del consultorio odontológico se contaminan fácilmente.

Dependiendo de la naturaleza de los patógenos y de las características de temperatura y humedad, estos agentes pueden sobrevivir desde pocos minutos a varias semanas o meses.

El contacto con estas superficies contaminadas infecta directamente las manos.

Por ellos, las superficies deben ser desinfectadas entre paciente y paciente y al final del trabajo diario con un desinfectante de nivel intermedio. La desinfección debe realizarse sobre paredes, pisos, estantes y todos los componentes del equipo odontológico diariamente. Además no debemos olvidarnos que existe acumulación de gérmenes en las cañerías de agua de la unidad dental. Por dicha razón, también antes de atender al siguiente paciente, se debe dejar fluir el agua durante varios minutos y desinfectar con agentes DIN.

FARMACOLOGIA
F.O.U.N.L.P.

7-Eliminación de desechos y material contaminado

Es importante estar atentos para la correcta eliminación de residuos, que contienen una elevada cantidad de gérmenes capaces de transmitir o generar enfermedades contagiosas que representen un riesgo sanitario o causar contaminación del aire o del agua.

El instrumental descartable cortopunzante se introducirá en recipientes descartadores.

Estos deben estar hechos con material resistente a los pinchazos y compatible con el procedimiento de incineración sin afección del medio ambiente, de color rojo y tener el símbolo de material infectante y una inscripción advirtiendo que se manipule con cuidado. Dicha inscripción y símbolo debe ser visualizada fácilmente desde cualquier posición. También es ideal que tengan asa para su transporte y se lo pueda manipular lejos de la abertura. La tapa debe tener la particularidad de poder introducir agujas u hojas de bisturí pero que no sea posible sacarlas del recipiente. Cuando se llene hasta las tres cuartas partes del volumen del descartador, se la obturará en forma segura.

Los materiales descartables no punzantes se desechan en bolsas de plástico resistentes de color rojo que se cerrarán adecuadamente previo su envío como residuo patológico. Los desperdicios semejantes a la basura doméstica común pueden ponerse junto con la basura habitual de la consulta en bolsas de plástico cerradas y resistentes.

FARMACOLOGÍA
F.O.U.N.L.P.

CAPITULO 10

ANTIBIOTICOTERAPIA

El término *antibiótico,* se refiere al compuesto antiinfeccioso producido por un microorganismo. En la actualidad y a causa del desarrollo de numerosas moléculas, se aplica este término a *toda sustancia con capacidad antibacteriana.*

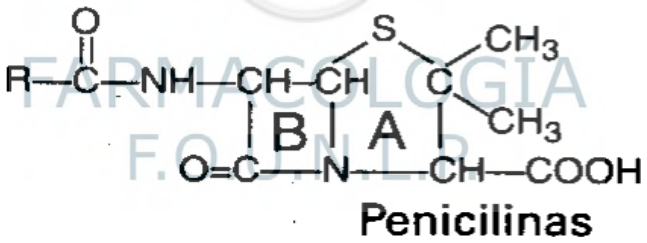
Existen varias formas de clasificar a estos agentes antibacterianos:

- ⇒ Por estructura química: es la se tomará para describir a los antibióticos de uso odontológico
- ⇒ Por espectro de acción: a) Pequeño espectro; b) Espectro intermedio; c) Amplio espectro
- ⇒ Por efecto antibacteriano: 1) Bactericidas; 2) Bacteriostáticos
- ⇒ Por su mecanismo de acción

β LACTÁMICOS
PENICILINAS

Es uno de los grupos antimicrobianos más importantes y de mayor uso en odontología. La molécula madre, *penicilina*, es el primer antibiótico de origen natural utilizado clínicamente desde 1941. Es, además, el antibacteriano menos tóxico. Fue descubierta por Alexander Fleming en 1928 por un caldo de cultivo que se contamino con el hongo *Penicillium notatum* aunque actualmente se lo obtiene del *Penicillium chrysogenum* por producirla en mayor cantidad.

Estructura química



Penicilinas

A: ANILLO DE TIAZOLIDINA

B: ANILLO β-LACTAMICO:

} **ACIDO 6-AMINOPENICILAMICO** estructura fundamental, responsable de la acción antibiótica.

R: CADENA LATERAL que es diferente en cada penicilina, dando las características particulares a cada una

Farmacodinamia

Como todo β-lactamico, las penicilinas interfieren en la síntesis de la pared bacteriana dando como resultado la lisis celular. Por ello son antibióticos **bactericidas.** La pared bacteriana, parte esencial de la célula de estos microorganismos para su correcto desarrollo y proliferación, posee *peptidoglucano o mureína*. Un polímero le otorga a la pared su estabilidad rígida y a la célula protección, por su entramado con numerosos entrecruzamientos. La síntesis del mismo se realiza en varias fases y gracias a la intervención de numerosas enzimas bacterianas (alrededor de 30).

Se debe recordar que la pared de los Gram + tiene un espesor de 50 a 100 moléculas mientras que en los Gram - el espesor es de 1 a 2 moléculas
La penicilina (y el resto de los betalactámicos) actúa en la última fase del proceso de síntesis, inhibiendo a una de las enzimas, la transpeptidasa, que cumple un papel fundamental para darle a la mureína su entrelazado y finalizar el proceso de síntesis. Ocurre que la penicilina es estructuralmente muy parecida a uno de los dipeptidos, D-Alanina, que es el sustrato natural, reconocido por la transpeptidasa, en la reacción de entrecruzamiento del peptidoglucano.

Al unirse a la penicilina, esta enzima se inactiva en forma irreversible. La inhibición de la transpeptidasa, provocará una síntesis incompleta de mureína por lo que la pared no presentará el entretejido que la refuerza.

A causa de la actividad normal de las mureín- hidrolasas (autolisinas), la mureína se debilita y en consecuencia la bacteria se destruye por lisis osmótica.

FARMACOLOGÍA
F.O.U.N.L.P.

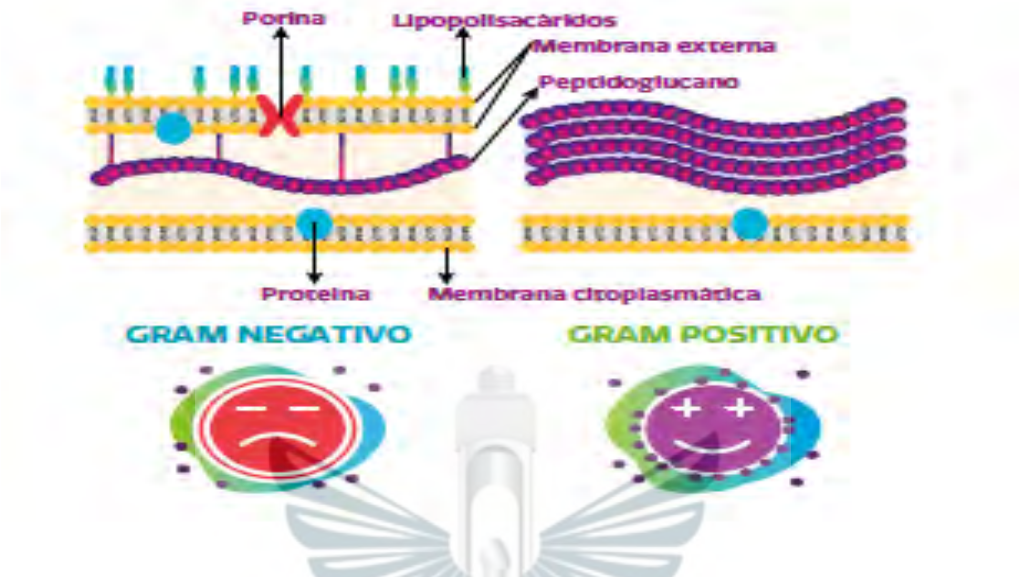


FIG 1. Comparación de la estructura y composición de la pared bacteriana



FIG 2. Esquema de la pared bacteriana como consecuencia del mecanismo de acción de las Penicilina

FARMACOLOGÍA
F.O.U.N.L.P.

Clasificación y Espectro

1- NATURAL:

- *Penicilina G*

- Penicilina Procaínica

- Penicilina Benzatínica

2- ACIDO RESISTENTE:

- *Fenoximetilpenicilina o Penicilina V*

Ambos grupos son activas contra cocos Gram + y Gram -; y bacilos Gram +

Los siguientes grupos son Penicilinas Semisintéticas

3- PENICILINAS DE ESPECTRO AMPLIADO:

-*Ampicilina*

-Amoxicilina

-Bacampicilina

Al espectro de las Penicilinas naturales se le agrega la actividad contra bacilos Gram - , del tipo de H. influenzae, E. coli, Proteus mirabilis, y especies de Neisseria,

4- BETALACTAMASA RESISTENTES:

Meticilina Oxacilina

Cloxacilina

Dicloxacilina

FARMACOLOGÍA
F.O.U.N.L.P.

Son penicilinas semisintéticas, resistentes a la acción de la betalactamasa de los estafilococos. Esta enzima bacteriana inactiva a las penicilina y es uno de los mecanismos de resistencia bacteriana contra estos antibióticos (lo describiremos un poco mas adelante), Por ello, su indicación más importante es en infecciones producidas por Stafilococos .

Y por su sensibilidad o resistencia a la Meticilina es que a los Stafilococos aureus se los agrupa en *Meticilino sensible (SAMS)* o *Meticilino Resistente(SAMR)*

5-ESPECTRO DIRIGIDO:

Carbenicilina

Mezlocilina

Piperacilina

Ticarcilina

La carbenicilina y ticarcilina son especialmente activas contra Pseudomonas, Proteus y Enterobacter. La mezlocilina y piperacilina también son activas sobre Klebsiella, Enterobacter y Pseudomonas.

Sólo vamos a describir a la Penicilina G, Penicilina V, Ampicilina y Amoxicilina por ser las de mayor utilidad en las infecciones odontológicas.

Penicilina G

Si se la administra por vía oral, la penicilina natural es rápidamente destruida por el jugo gástrico. En óptimas condiciones podría lograrse una biodisponibilidad promedio de 33%. En algunos países existen comprimidos de Penicilina G para tratar infecciones gástricas pero en la Republica Argentina NO SE PRESENTA POR VÍA ORAL. La vía de administración, por lo tanto, es parenteral absorbiéndose en forma rápida y completa. Puede utilizarse la vía intramuscular o endovenosa, esta última especialmente cuando hay que inyectar altas dosis debido a que la aplicación intramuscular es muy dolorosa. Su vida media es de 30 a 60 minutos, razón por la cual se administra cada 4 a 6 hs. Para prolongar este intervalo se ha asociado a la Penicilina G con Procaína (*Penicilina procaínica)* logrando que la absorción sea más lenta y que los niveles plasmáticos se mantengan por 12-24 hs. También se ha elaborado la *Penicilina G benzatínica,* producto de la unión de este betalactámico con Benzatina. Dependiendo de la dosis del antimicrobiano, los niveles en sangre perduran entre 10 y 30 días. Estas asociaciones son especialmente indicadas para el tratamiento de enfermedades como Sífilis, Gonorrea, Difteria, entre otras. La penicilina procaínica puede ser indicada en algunos pacientes que presentan GUNA. La distribución es amplia por todos los tejidos con un 50-60% que circula unido a proteínas plasmáticas.

FARMACOLOGIA
F.O.U.N.L.P.

En SNC se encuentra los niveles más bajos (junto con ojos y próstata) pero si hay inflamación de las meninges, los niveles de penicilina en el LCR aumentan. No se metaboliza y se excreta entre un 75-90 % por vía renal. Sólo un 10% se elimina por filtración glomerular y el resto por secreción tubular. Las vías secundarias de excreción son bilis, saliva y leche materna.

DOSIS USUAL: -Penicilina G 500.000-1.000.000 UI cada 4-6 hs

- Penicilina G Procaína : de 600,000-1.2 millones UI IM cada 12 hs

-Penicilina G Benzatina: 600.000 UI cada 7 días; 1.200.000 UI cada 15 días ; 2.400.000 UI una vez por mes.

Penicilina V

El agregado de ácido fenoxiacético a la penicilina natural, convirtiéndola en *fenoximetilpenicilina*, le dio la virtud de ser más estable ante la presencia de ácidos y la posibilidad de poder ser administrado por vía oral. Se absorbe alrededor del 60% pero este valor se reduce si se lo administra junto con los alimentos. Circula 75-80% unido a proteinas plasmáticas y su vida media es de 60-90 minutos. Tampoco se biotransforma y su eliminación renal, por secreción tubular, es del 40%. Utiliza las mismas vías alternativas de eliminación que la Penicilina G. **DOSIS USUAL: 500.000 UI cada 6 hs o 1.000.000 UI cada 12 hs**

Ampicilina

FARMACOLOGÍA
FOUNLP

Esta aminopenicilina puede ser administrada tanto por vía oral como parenteral. Cuando se la toma en forma bucal su biodisponibilidad es de 45-60% 1hora antes o dos horas después de las comidas ya que los alimentos reducen notablemente el porcentaje de absorción. La concentración plasmática máxima se logra dos horas después de ingerida. En cambio, aplicada por vía parenteral, la absorción es mayor en cantidad y velocidad, alcanzándose el pico máximo plasmático a los 60 minutos. Solo el 20% de la ampicilina circula unido a proteínas plasmáticas, siendo su vida media de 60-80 minutos. Entre el 10% del fármaco se metaboliza en hígado y su excreción es renal (entre 25-40% en forma activa), heces y bilis.
DOSIS USUAL: 500 mg cada 6 hs

Amoxicilina

Al igual que la Ampicilina, es posible utilizar la vía oral o parenteral para su administración. Pero al tomarse oralmente, su absorción es mucho mayor y veloz que la Ampicilina. Su biodisponibilidad es 80-95% y circula 20% unido a proteínas plasmáticas. Otra diferencia con respecto a su similar, es que las comidas no afectan la absorción de la Amoxicilina. La vida media es igual a su congénere, 60-80 minutos, se metaboliza un 10% en hígado y la excreción es renal, donde el 70% se elimina sin cambios, y el resto utiliza la vía biliar, heces, saliva y leche materna. **DOSIS USUAL: 500 mg cada 8hs o 875 mg/ 1 g cada 12 hs.**

Todas las penicilinas atraviesan la barrera placentaria. Pero, por su escasa toxicidad, son los antibióticos de elección para el tratamiento de infecciones durante el embarazo.

<u>Resistencia Bacteriana a las Penicilinas</u>

Resultado de uso inadecuado o abuso de antibióticos, dosis insuficientes y corta duración de los tratamientos, las bacterias se adaptan a la presencia de estos fármacos en su medio ambiente y producen cambios genéticos, dando como resultado la pérdida de la actividad antibacteriana de los antibióticos.

La resistencia adquirida a las penicilinas se produce de diferentes maneras:

a) Bloqueo del transporte *:*Los β-lactámicos deben alcanzar sus puntos de fijación en la cara externa de la membrana citoplásmica, lo que se consigue fácilmente en las bacterias gram positivas y, por difusión a través de las porinas, en las gram negativas. La pérdida de las porinas constituye un mecanismo de resistencia.

b) Modificación de los sitios de acción*:* Un mecanismo habitual de resistencia a estos antibióticos, es la producción de los sitios de acción de las penicilinas con una afinidad disminuida por estos antibióticos. El caso más característico de resistencia por este mecanismo es la resistencia a meticilina del *Staphylococcus aureus*

FARMACOLOGÍA
F.C.E.U.N.L.P.

c) Producción de* β-*lactamasa*:* Las β-lactamasas son enzimas que hidrolizan el anillo β-lactámico de estos antibióticos y los convierte en compuestos biológicamente inactivos La producción de β-lactamasas por las bacterias es el mecanismo más importante de resistencia a este grupo de antibióticos.

En las bacterias gram positivas, la síntesis de esta enzima suele ser inducible por la presencia del antibiótico y las enzimas se secretan al medio externo en gran cantidad.

En los gram negativos, las β-lactamasas se sintetizan de forma constitutiva y en pequeña cantidad, secretándose posteriormente al periplasma.

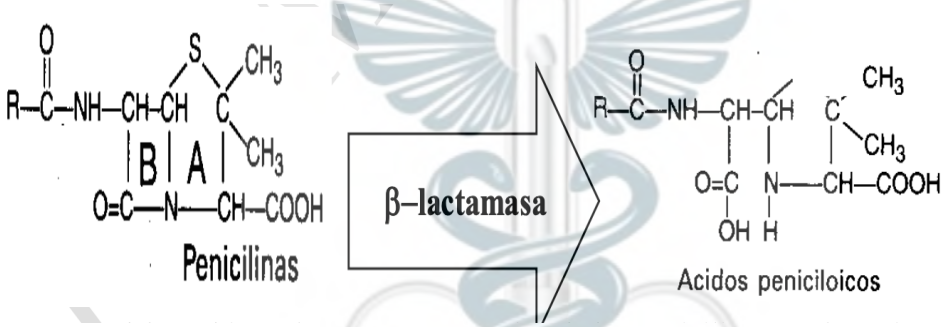


FIG. 3 Esquema del cambio en la estructura química de las Penicilinas por la acción de la β-lactamasa.

Inhibidores de β−lactamasa (IBL)

Son un grupo de fármacos que carecen de actividad antibacteriana propia, pero asociados a otros antibióticos betalactámicos impiden la inactivación enzimática del anillo betalactámico de las penicilinas provocada por algunos gérmenes. Poseen una estructura química semejante a los β-lactámicos y por ello se comportan como inhibidores competitivos.

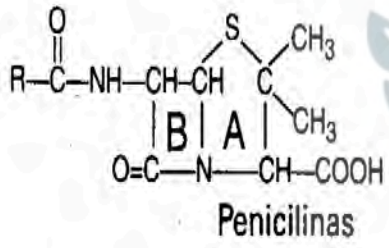
FARMACOLOGÍA
F.O.U.N.L.P.

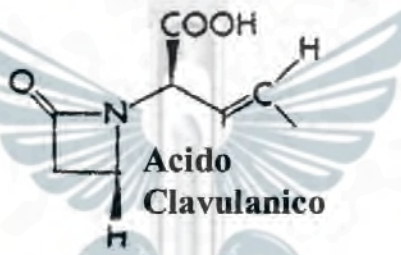
La enzima bacteriana se une al IBL, rompe e hidroliza el anillo β-lactámico, pero con la diferencia de quedar unida en forma permanente. Como resultado de esta unión irreversible se destruyen el IBL y la betalactamasa. Es por eso que a los inactivadores de esta enzima se los llama inhibidores “suicidas” .

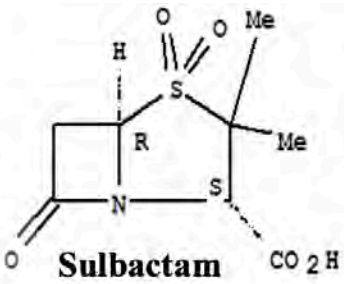
Los primeros IBL utilizados son: ***Acido Clavulánico, Sulbactam y*** *Tazobactam.* Al asociarse algunos de estos IBL con ciertas penicilinas, la enzima ataca al inhibidor.

Por lo tanto, al destruirse la enzima junto con el IBL, se restaura la sensibilidad a la penicilina que se había perdido por aparición de enzimas inactivadoras.

Se ha aprovechado este fenómeno en la aplicación clínica, mediante la asociación del ácido clavulánico con amoxicilina o ticarcilina, del sulbactam con ampicilina o amoxicilina y del tazobactam con piperacilina.







Estructuras químicas

El *ACIDO CLAVULANICO* es producido por el Streptomices clavuligerus, siendo su farmacocinética muy similar a la amoxicilina. Se elimina preferentemente por el riñón. Su vida media es de aproximadamente una hora. Se liga escasamente a las proteínas plasmáticas y se distribuye principalmente en el líquido extracelular. El *SULBACTAM* es un derivado del ácido penicilánico, ligeramente menos potente que el acido clavulanico como inhibidor de las betalactamasas. La absorción por vía intramuscular de la combinación ampicilina-sulbactam es rápida y completa alcanzándose la máxima concentración en 30-40 minutos, siendo la vida media plasmática es de aproximadamente una hora. La absorción por vía oral de esta asociación, es también amplia. Se distribuye ampliamente en fluidos y tejidos.

FARMACOLOGÍA
F.O.U.N.L.P.

Asociaciones, Dosis y Ritmos Posológicos

- AMOXICILINA –ACIDO CLAVULANICO 625 mg CADA 8 HS (Contiene 500 mg de Amoxicilina y 125 mg de Acido Clavulanico) VIA ORAL

- AMOXICILINA-ACIDO CLAVULANICO 1 g CADA 12 HS (Contiene 875 mg de Amoxicilina con 125 mg de Acido Clavulanico) VIA ORAL

- ❖ AMOXICILINA-SULBACTAM 750 mg CADA 8 HS (Con 500 mg de Amoxicilina y 250 mg de Sulbactam) VIAS ORAL Y PARENTERAL

- ❖ AMOXICILINA-SULBACTAM 1000 mg CADA 12 HS (Contiene 875 mg de Amoxicilina con 125 mg de Sulbactam) VIA ORAL

- ❖ AMPICILINA-SULBACTAM 750 mg CADA 6 HS (Con 500 mg de Ampicilina y 250 mg de Sulbactam) VIA PARENTERAL

- ❖ AMPICILINA-SULBACTAM 1,5 g CADA 6 HS (Con 1000 mg de Ampicilina y 500 mg de Sulbactam) VIA PARENTERAL

- ❖ **La dosis pediátrica de todas las penicilinas es 50 mg/Kg peso/día**

Indicaciones en Odontología

- ✓ **SE UTILIZAN EN EL 90 % DE LAS INFECCIONES ODONTOLOGICAS.**
- ✓ **ABSCESOS GINGIVALES**
- ✓ **PREVENCION ENDOCARDITIS BACTERIANA**
- ✓ **GUNA**

Efectos adversos

En general las Penicilinas son antibióticos bien tolerados y con escasa toxicidad. El efecto adverso de mayor importancia es la *ALERGIA.* Se estima que la incidencia de alergia a los β-lactámicos es entre el 1% y el 10% y es ocasionada por mecanismos inmunológicos.

Las reacciones de hipersensibilidad pueden ser tanto de aparición inmediata (2-30 min), acelerada (1-72 horas) o tardías (> 72 horas) y de gravedad variable, desde erupciones cutáneas hasta la reacción anafiláctica. La penicilina sigue siendo la causa más común de anafilaxia, y representa en los Estados Unidos el 75% de las causas de muerte por anafilaxia. La ampicilina y amoxicilina producen un rash morbiliforme sin prurito entre el 5% y el 13%.

FARMACOLOGÍA F.O.U.N.L.P.

Existen **Factores de Riesgo que son:**

1) Edad: El grupo de mayor riesgo de padecer reacciones alérgicas agudas a la penicilina se encuentra entre los 20 y los 49 años.

2) Historia previa de alergia a la penicilina.

3) Enfermedades concurrentes.

4) Antecedentes de atopía: por ej: los pacientes con asma pueden estar predispuestos a desarrollar reacciones más graves de tipo anafiláctico con riesgo de muerte.

5) Vía de administración: la parenteral es más peligrosa que la oral.
6) Tratamiento con ß bloqueantes (fármaco indicados en pacientes cardiácos).
7) Portadores de VIH.
8) Pacientes con fibrosis quística: presentan mayor incidencia de reacciones alérgicas.

Otros efectos adversos que pueden aparecer tras la administración de penicilinas son:

a) Alteraciones gastrointestinales, sobre todo diarreas, que pueden ser debidas a sobreinfección por bacterias resistentes (incluido *Clostridium difficile)* y que son más frecuentes con la Ampicilina.

b) Aumento reversible de las transaminasas, aunque es muy rara con las Penicilinas de uso odontológico.

c) Alteraciones hematológicas: anemia, neutropenia y alteraciones de la función de las plaquetas; estas últimas se han descrito más a menudo con la carbenicilina y ticarcilina, pero pueden ser producidas también por las restantes penicilinas..

d) Nefritis intersticial, más frecuente con meticilinas aunque se ha descrito también con otras penicilinas.

e) Encefalopatía que cursa clínicamente con convulsiones clónicas o tónico-clónicas de extremidades que pueden acompañarse de somnolencia, estupor y coma; se ha visto sobre todo con penicilina G, pero también se ha descrito con otras penicilinas cuando alcanzan concentraciones elevadas en LCR.

En cuanto a las combinaciones inhibidores betalactamasas-antibióticos betalactámicos, son generalmente bien tolerada. Los efectos adversos pueden observarse, sin embargo, en aproximadamente 10% de los pacientes y los más frecuentes son los efectos gastrointestinales (diarrea, nauseas y vómitos). También se observa flatulencia, distensión abdominal, gastritis, estomatitis. Por supuesto, también pueden darse reacciones de hipersensibilidad en piel, como urticaria, prurito, piel seca y eritema. Ocasionalmente puede aparecer anafilaxia. La administración parenteral de estos agentes produce generalmente dolor, flebitis, tromboflebitis e inflamación en el sitio de la inyección.

FARMACOLOGÍA
FOUNLP

CAPITULO 11

CEFALOSPORINAS

Constituye uno de los grupos más importantes dentro de la terapéutica antiinfecciosa. Brotzu, aisló un hongo "Cephalosporium Acremonium", que identificó como la fuente de producción de este grupo terapéutico, las Cefalosporinas.



Poseen en su estructura un anillo dehidrotiazídico conectado al anillo β -Lactámico que las hace más resistentes que las penicilinas a la hidrólisis por β – Lactamasas

Por su utilidad se ha recurrido a clasificarlas por generaciones: Primera, Segunda, Tercera y Cuarta Generación. Son considerados antibióticos bactericidas de amplio espectro.

CLASIFICACIÓN ESPECTRO

FARMACOLOGÍA F.O.U.N.L.P.

Primera Generación Cefalotina Cefazolina Cefalexina Cefadroxilo, etc.	Activos frente a bacterias Gram+. Presentan actividad frente a Moraxellia Catarrhalis, Klebsiellia Pneumoniae y Proteus Mirabilis. La mayoría de los anaerobios de la boca son sensibles a excepción de Bacteroides Fragilis.
Segunda Generación Cefuroxima Cefaclor.	Tienen mayor actividad frente a microorganismos Gram-.

Tercera Generación Cefotaxima Ceftriaxona Cefixima Cefpodoxima, etc	Presentan menor actividad frente a Cocos Gram + comparadas con las de primera generación. Más activos frente a Enterobacterias que las de primera generación, incluso frente a colonias productoras de β – Lactamasa.
Cuarta Generación Cefepima	Espectro de actividad microbiológica superior a las cefalosporinas de Tercera Generación (Bacilos Gram- aerobios). Resistentes a la hidrólisis por β – Lactamasas producidas por plásmidos o de forma cromosómica.
Quinta Generación Ceftobiprol Ceftarolina	Espectro de actividad microbiológica superior a las cefalosporinas de Cuarta Generación. Con sensibilidad para gérmenes resistentes a la meticilina y otros antibióticos.

Mecanismo de acción y resistencia bacteriana

Actúan sobre la pared celular de peptidoglicano.
Cuando la bacteria se divide en presencia de un antibiótico β – Lactámico (como las cefalosporinas), se produce una pared bacteriana deficiente. Como el exterior de la bacteria es hiperosmótico, las bacterias con paredes deficientes se hinchan y estallan (lisis bacterianas). De esta manera las cefalosporinas ejercen su acción **bactericida.**

FARMACOLOGÍA
F.O.U.N.L.P.

La resistencia bacteriana adquirida a las cefalosporinas pueden tener las mismas bases que las de las penicilinas:

A- Alteraciones de las proteínas Diana que reduce la afinidad por el antibiótico.
B- Impermeabilidad al antibiótico de manera que no puede alcanzar el sitio de acción.
C-Elaboración de β – Lactamasas que destruyen cefalosporinas específicas (cefalosporinasas).

Farmacocinética

Se administran por vía oral o parenteral.
ABSORCIÓN: Algunas cefalosporinas presentan una absorción adecuada después de su administración por vía oral, así entre las de Primera Generación se destacan Cefalexina, Cefadrixilo y Cefradina, en las de Segunda Generación Axetil-Cefuroxima, Cefaclor y Cefixima.
Distribución: Circulan unidas a proteínas del plasma, habitualmente a la albúmina, alcanzan concentraciones adecuadas en los diferentes tejidos y fluidos del organismo. La Ceftriaxona alcanza concentraciones elevadas en la bilis y Cefotaxima, Ceftriaxona, Cefepima alcanzan concentraciones elevadas en el líquido cefalorraquídeo, especialmente cuando existe inflamación meníngea.

Atraviesan la barrera placentaria y alcanzan concentraciones en circulación fetal. No obstante, debido a su escasa toxicidad no están contraindicados durante el embarazo.

Eliminación: El mecanismo fundamental de eliminación es la excreción renal, aunque son muy pocos los que sufren secreción tubular, por consiguiente, es necesario ajustar la posología en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave. La excepción es la Ceftriaxona, que se elimina en gran porcentaje por la bilis.

FARMACOLOGIA
F.O.U.N.L.P.

Características particulares de las cefalosporinas
Las cefalosporinas se diferencian entre sí en:
Espectro antibacteriano y potencia relativa contra microorganismos específicos.
Susceptibilidad a las β – Lactamasas por diferentes microorganismos.

Propiedades farmacocinéticas: muchas son inyectables, algunas orales; la mayoría no se metabolizan sino que se excretan rápidamente por el riñón y tienen vida media corta.

Irritabilidad local en el sitio de la inyección intramuscular

Primera Generación:

CEFALEXINA : Efectiva por vía oral. Muy poca unión a proteínas plasmáticas, alcanza alta concentración en la bilis y se excreta sin cambio por la orina. Su vida media es de 60 minutos. En odontología se emplea como alternativa de la Amoxicilina.

Dosis usual: 500 mg cada 6 horas – 1 gramo cada 12 horas. Vía oral, no se altera en presencia de alimentos, durante 5 días. Dosis pediátrica 50 mg/Kg peso/dia

CEFADROXILO Buena penetración en los tejidos incluso los del alveolo dental. Su vida media es de 60 minutos. Se excreta sin cambios por orina.

Dosis usual: 500 mg cada 12 horas o 1 gramo cada 24 horas. Vía oral. Alejado de las comidas, durante 5 días. Dosis pediátrica 50 mg/Kg peso/dia

CEFAZOLINA Es la más utilizada por vía parenteral especialmente en profilaxis quirúrgica. Tiene una vida media prolongada, se elimina por bilis y menor cantidad por orina.

Dosis usual: 500 mg cada 6 horas. Vía IM o IV, durante 5 días.

Segunda Generación:

- CEFUROXIMA :Es bien tolerada por vía intramuscular y alcanza concentraciones en el líquido cefalorraquídeo por ello se utiliza en el tratamiento de meningitis. La Cefuroxima – Axetilo es un éster de la Cefuroxima la cual es efectiva por vía oral.
  Dosis usual: Cefuroxima 750 mg cada 8 hs Vía IM o IV durante 5 días; Cefuroxima Axetil 250 mg cada 12 hs
- CEFACLOR Conserva una buena actividad por vía oral y es más activo que las cefalosporinas de primera generación ante el H. Influenzae, E. Coli, P. Mirabilis y anaerobios en cavidad bucal.
  Dosis usual: 500 mg cada 8 horas. Vía oral. Alejado de las comidas, durante 5 días.

FARMACOLOGÍA
F.O.U.N.L.P.

Tercera Generación:

En Odontología se las asocia al ***Metronidazol*** para flemones (flemón leñoso de piso de boca).

- CEFOTAXIMA Indicado para infecciones de las meninges, infecciones intrahospitalarias, septicemias e infecciones en pacientes inmunocomprometidos. Dosis usual: 1-2 g cada 12 horas. Vía IM- IV
- CEFTRIAXONA Presenta larga duración de acción, su vida media es de 8 horas. Se utiliza en infecciones meníngeas, sepsis abdominales, septicemias.
  Dosis usual: 1 g – 2 g cada 24 horas. Vía IM-IV
- **Cuarta y Quinta Generación**: de uso médico.

Utilización clínica de las cefalosporinas

- Primera Generación: Infecciones leves a moderadas de tejidos blandos, faringoamigdalitis estreptocócica, neumonía neumocócica. Prevención de endocarditis bacterianas.
- Segunda Generación: Idem anterior, infecciones otorrinolaringológicas e infecciones urinarias.
- Tercera Generación: Infecciones moderadas a graves nosocomiales de piel y tejido blando, bacteriemia, meningitis bacteriana, infecciones por pseudomonas aeruginosas, sífilis.
- Cuarta Generación: Idem anterior, sepsis, infecciones urinarias complicadas, infecciones intraabdominales y meningitis bacteriana.
- En Odontología las Cefalosporinas, no presentan indicaciones absolutas, excepto como alternativa de las penicilinas. Las cefalosporinas parenterales se reservan para infecciones graves. Son especialmente valiosas para infecciones orodentales causadas por Klebsiella.

FARMACOLOGÍA
F.O.U.N.L.P.

Reacciones adversas

Son antibióticos bien tolerados, sin embargo, se han descripto numerosos efectos secundarios:

- Reacciones de hipersensibilidad: Es el efecto adverso con mayor frecuencia, 0,5 – 9 % de los tratamientos que se inician con cefalosporinas. Entre las distintas manifestaciones se encuentran: exantema maculopapular, exantema urticariforme, fiebre, broncoespasmo, dermatitits exfoliativa, anafilaxia.

La mayoría de los pacientes que han presentado episodios de reacciones alérgicas a las penicilinas pueden tratarse con cefalosporinas, ya que sólo se describen un 6 – 9 % de reacciones cruzadas, no obstante, la posibilidad de desarrollar hipersensibilidad a las cefalosporinas es 4 veces superior en los en los pacientes que han presentado una reacción alérgica con penicilina.

- Alteración Gastrointestinal: su frecuencia es del 2 – 5 % y se corresponde con disbacteriosis y diarreas. Una incidencia de náuseas y vómitos. Alteraciones reversibles de las enzimas hepáticas.

- Toxicidad hematológica: Con escasa frecuencia se han descripto casos de neutropenia, disfunción plaquetaria y alteración de la coagulación.

- Toxicidad renal: Muy poco frecuente, puede producir nefritis intersticial reversible. Interacciones

Interacciones

FARMACOLOGÍA
F.O.U.N.L.P.

- Probenecida, Indometacina, el Ácido Acetilsalicílico más Cefalosporinas : inhiben la secreción tubular de estas últimas y prolongan su semivida.

- Los antiácidos más Cefalosporinas: alteran la absorción de estas últimas.

- Anticoagulantes orales más Ceftriaxona : Hemorragia (Hipoprotrombinemia)

- Cefalosporinas más Penicilinas: Antagonismo.

- Cefalosporinas más Aminoglucósidos : Sinergismo.

AMINOGLUCÓSIDOS Y GLUCOPÉPTIDOS

Aminoglucósidos

Origen y composición química

El primer aminoglucósido que fue la ***estreptomicina***, se obtuvo a partir de una bacteria: *Streptomyces griseus*. Otros, tuvieron su origen en *Micromonosporas*, como la G***entamicina*** y la ***Kanamicina***, y el resto, se elaboraron sintéticamente a partir de una molécula modificada de la ***Kanamicina***, como la Amikamicina y la Dibekacina. Químicamente todos poseen un anillo aminociclitol, derivado del inositol. Este anillo se une mediante glucosídicos a dos o más azúcares con grupo amino.

Mecanismo de acción

En condiciones de anaerobiosis, los aminoglucósidos presentan una acción bactericida por un mecanismo que aún no pudo conocerse completamente, pero sí se comprobó que actúan en la inhibición de la síntesis de proteínas.

Por lo tanto, deben ingresar al interior de la célula bacteriana, para ello, el antibiótico se une a la membrana a través de un mecanismo pasivo de enlace iónico. La estreptocimicina, interactúa en la fracción 30 S de los ribosomas, para ello necesita la presencia de la proteína S12, que se halla próxima al sitio de unión, aunque también pueden hacerlo las proteínas S4, S7 y S14. El resto de los aminoglucósidos también inhiben la síntesis proteica, pudiendo unirse a las fracciones 30 S y 50 S de los ribosomas. ***Este grupo de antibióticos posee mayor actividad antibacteriana cuanto mayor sea su concentración. Esto ocurre, cuando dichas concentraciones son superiores a la CMI (Concentración inhibitoria máxima) en el lugar de la infección, sumado, a que el crecimiento bacteriano queda inhibido por varias horas después de una breve exposición a los aminoglucósidos, por lo que en ciertos casos se utiliza una única dosis. Cualquier aminoglucósido puede perder su actividad antibacteriana cuando se modifican algunos grupos hidroxilos y aminos unidos a los diferentes anillos.***

FARMACOLOGÍA
F.O.U.N.L.P.

Actividad antibacteriana

En general son antibióticos muy activos sobre bacilos Gram negativos aerobios, si bien dependerá del tipo de sensibilidad bacteriana, mecanismo de resistencia, y clase de aminoglucósido.

En general, se los utiliza a nivel médico para el tratamiento de infecciones producidas por enterobacterias, y otras bacterias Gram negativas como las Pseudomonas. La ***estreptomicina,*** es el más activo sobre el *Mycobacterium tuberculosis.*

La ***Amikamicina***, es la más indicada para el tratamiento sobre *Mycobacterium avium-intracelular.*

La *Antamoeba histolityca* es sensible a la ***Paromomicina.***

La ***Gentamicina*** está indicada para infecciones causadas por el *Streptococcus neumoniae, las enterobacterias* y algunos Gram negativos.

La ***Kanamicina*** posee una actividad inferior a la ***Gentamicina, Trobamicina, Netilmicina y Amikamicina***, que habitualmente se indican en infecciones sistémicas.

Farmacocinética

Su absorción es casi nula debido a que son drogas en estado básico (pK_a 7,5-8) al pH del estómago y del intestino delgado, están muy ionizadas. Solamente en pacientes con insuficiencia renal grave la administración por vía oral puede alcanzar concentraciones plasmáticas moderadas, aunque no alcanzan para el tratamiento de infecciones sistémicas.

Por vía IM, alcanzan concentraciones similares a la vía IV, pero su pico máximo se da recién a los 60 minutos de la concentración inhibitoria mínima (IM), y a los 30 minutos de la IV. Se unen muy poco a las proteínas plasmáticas. Se distribuyen en el líquido extracelular. No logran tener buenas concentraciones en el interior de los diferentes tejidos, presentan mejores concentraciones en el plasma. Cuando se administran por vía intraventricular, se mantiene niveles terapéuticos durante 12-24 horas. Logran altas concentraciones en la perilinfa, por lo que se asocian a los problemas de ototoxixidad. Puedn atravesar la placneta por lo que podrían causar problemas en el feto.

Los aminoglucósidos, no son metabolizados, son excretados por filtración glomerular activa, y en pequeñas cantidades son absorbidos por el túbulo renal. Son antibióticos que se asocian fácilmente a estados de toxicidad, por lo tanto, es importante considerar las modificaciones farmacocinéticas que se presentan en la insuficiencia renal.

Aminoglucósidos más conocidos:

- ***Estreptomicina***
- ***Gentamicina***

FARMACOLOGÍA
FCU UNLP

- ***Tobramicina***
- ***Netilmicina***
- ***Amikamicina***
- ***Sisomicina***
- ***Dibekacina***

Aplicaciones terapéuticas

a- Por vía parenteral: generalmente en los tratamientos de infecciones sistémicas se aplican por vía IM o IV, debido a su dificultad de absorción. Ya que en estos casos se utilizan para infecciones graves. Se recomienda aplicarlas en forma de infusión, en 50-100 ml de suero salino glucosado, durante 30 minutos.

b- Dosis múltiples: el intervalo de dosis se establece de acuerdo a la semivida de eliminación que tiene cada aminoglucósido. El intervalo casi siempre se encuentra entre 8 y 12 horas.

c- Dosis única diaria: en los últimos años se ha impuesto este tipo de administración, con el objetivo de disminuir la toxicidad. En este caso, se debe administrar la misma dosis que en la forma tradicional de dosis múltiples al día, pero una sola vez al día.

Indicaciones

Este tipo de antibióticos se utiliza en las infecciones de bacterias aerobias Gram negativas, principalmente de enterobacterias y *Pseudomona aeruginosa*. También son útiles en el tratamiento de las infecciones estreptocóccicas asociados a penicilina.

Reacciones adversas

a- Toxicidad acústica: es detectable en el 0,5-5 % de los pacientes. Se produce debido a que la semivida en la perilinfa es de 10-12 horas, a diferencia de la plasmática que oscila entre las 2 o 3 horas. Este tipo de toxicidad, se manifiesta por la pérdida de la función auditiva, siendo generalmente bilateral.

b- Efecto nefrotóxico: aparece en el 5-20 % de los pacientes tratados. Casi siempre este tipo de pacientes tiene algún factor de riesgo añadido como: sepsis o edad avanzada. ***La toxicidad renal es un cuadro reversible, que aparece después de varios días de comenzado el tratamiento, aumentando su gravedad con rapidez. Por ello, se deberá controlar periódicamente el valor de creatinina plasmática.***

c- Bloqueo neuromuscular: solamente se da cuando se alcanzan altas concentraciones en la placa motriz.

FARMACOLOGÍA
F.C.U.N.L.P.

Se suele dar, cuando el antibiótico se administra en forma rápida por vía IV, o si su absorción es rápida. Por ello, se recomienda aplicarla por esta vía en forma de infusión de 20 a 30 minutos, y en concentraciones más bajas.

Otros efectos secundarios: comprenden las reacciones de hipersensibilidad, con reacciones anafilácticas graves. Son raras las discrasias sanguíneas. También podrían causar reacciones teratogénicas por los motivos expuestos anteriormente.

Interacciones

Aumentan la toxicidad al asociarse a drogas nefrotóxicos como la Anfotericina B, Vancomicina, Cilosporina, entre otras.

Interactúan con algunas Penicilinas. Cuando se asocian con antibióticos que inhiben la síntesis de la pared celular de las bacterias, pueden causar un efecto sinérgico.

La Neomicina y la Kanamicina, pueden reducir la producción de vitamina K por parte de bacterias intestinales e incrementar la actividad de los anticonceptivos orales.

Glucopéptidos

En los últimos años, este tipo de antibióticos presenta importancia en el tratamiento de infecciones estafilocóccicas coagulasa –positivo *(Stapyiloccus aureus)*, o coagulasa negativo como: *S. Epidermidis, S. Saprophytus.* Sin embargo, aún se continúan utilizando la Cloxacilina (penicilina isoxasólica) o metilcilina.

Dentro de este grupo de antibióticos encontramos:

1-Vancomicina

Origen y estructura química:

La vancomicina fue obtenida a partir de una bacteria conocida como: *Streptomyces orientalis*, en 1956. En su estructura química consta de un disacárido (vancomicna y glucosa), dos unidades hidroclorotirosina, tres sistemas fenilglicina sustituídos por: N.metil-leukina y la amida del ácido aspártico. Todas estas sustancias químicas se unen entre sí por medio de una cadena peptídica.

FARMACOLOGÍA
F.C.U.N.L.P.

Mecanismo de acción y resistencia bacteriana

Este antibiótico inhibe la síntesis de peptidoglucano, en un paso previo a los β lactámicos. Cuando la pared celular de las bacterias se encuentra sintetizando todos los componentes de la misma, la vancomicina ingresa a la misma, impidiendo que se unan las sustancias que entrelazan la cadena polipeptídica (ej. la d-alanil d-alanina-), interfiriendo en la polimerización de la pared celular, y también inhibe la síntesis del ARN.

En cuanto a la resistencia bacteriana a este antibiótico, hasta hace pocos años no se conocía tal, pero con el uso reiterado de esta droga, se han identificado dos cepas resistentes a la misma: los enterococos y los estafilococos.

Actividad antibacteriana

Actúa solamente sobre bacterias Gram positivas, entre ellas: *S. aureus y S, epidermidis.* También pueden ser sensibles a este fármaco el *Clostridium difficile* (inductor de la diarrea), el *Bacillus antthracis, Actinomyces y el Corinbacterium difeteriae* (productor de la difteria).

Farmacocinética

La vancomicina no se absorbe por vía oral en la cantidad que se necesita para el tratamiento de infecciones sistémicas, tampoco lo hace en los pacientes con insuficiencia renal. Si bien en ciertos casos se ha identificado ciertos niveles en plasma variables e administración, en pacientes renales y otros con colitis pseudomemebranosa, por lo que cuando se administra este tipo de fármaco, se sugiere realizar controles periódicos de niveles plasmáticos. Como la vía IM es muy dolorosa, se suele indicar la vía IV. La vía oral se utiliza en el caso de diarreas producidas por bacterias sensibles sobre todo, en el caso del *C. difficile y S. aureus.*

En un 10-50% se une a las proteínas plasmáticas. Alcanza importantes concentraciones en el líquido ascítico, pericárdico, pleural, sinovial, sin embargo, las concentraciones en el humor acuoso y la bilis son bajas. También puede concentrarse en diferentes órganos como: corazón, hígado y riñón,

Se elimina casi exclusivamente por filtración glomerular, pudiendose encontrar inalterada la orina a las 24 horas de su administración, en el 80-90 % de los casos. El resto, se elimina por vía hepática y biliar. Cuando se la prescribe en niños especialmente prematuros, y en ancianos, es importante ajustar correctamente la dosis. Los niveles plasmáticos de esta droga se deben mantener con los siguientes valores plasmáticos: de 5 a 10 mg/ml como valor mínimo, y de 25 a 40 mg/ml como valores máximos.

Reacciones adversas

La vancomicina se considera de alta toxicidad. El uso de este medicamento por vía IV debe ser muy cuidadoso. Cuando se lo administra en forma rápida por vías parenterales puede causar prurito, enrojecimiento, hormigueo, taquicardia, y un exantema macular eritematoso que afecta la cara y cuello, la parte alta del tronco, la espalda, y los brazos, conociéndose como el síndrome de cuello rojo. Este cuadro puede acompañarse de hipotensión y shock.

FARMACOLOGÍA
FOUNLP

Esta reacción se debe a un mecanismo de contractilidad cardíaca dependiente de la dosis. Esto se puede evitar, con la aplicación muy lenta de 500mg/hora.
En tratamientos prolongados puede causar neurotoxicidad, con lesión del nervio acústico y pérdida de la audición.

Aplicaciones terapéuticas.

Es el antibiótico de elección en las infecciones causadas por el S. aureus resistente a la meticilina. Es un buen antibiótico en el tratamiento de las endocarditis estreptoccócicas, como así también en las infecciones producidas por *S. epidermidis.*
En pacientes graves que padezcan una colitis pseudomembranosa causada por el *C. difficile,* se la debe administrar por vía oral, en dosis de 150 mg a 500 mg cada 6 horas.
La dosis normal para un adulto es de 2 g por día, administrada cada 6 o 12 horas (2- 4 tomas). Cuando la administración es por vía IV se debe diluir en dextrosa al 5 % en solución salina, en infusión de 60 minutos.

2-Teicoplanina

Es un glucopéptido obtenido a partir del *Actinoplanes teichomyceticus* (bacteria filamentosa), la cual posee mayor liposolubilidad que la vancomicina, por lo tanto, puede atravesar con más facilidad la pared celular de las bacterias.

Actividad antimicrobiana

Es limitado su uso a bacterias Gram positivas. Las cepas sensibles son: *Estreptococos pyogenes, viridans, pneumoniae, S. aureus*, y *S. epidermidis*. Es más activo que la vancomicina sobre el *C. difficile*, y el *Clostridium.* No tiene actividad sobre aerobios Gram

Farmacocinética

No se absorbe por vía oral, se puede administrar por vía Im., no produce el dolor que causa la vancomicina. Pero en general, se lo utiliza por vía IV. En un 90 % se une a las albúminas plasmáticas, y a los tejidos, siendo su semivida en la fase Terminal de 87 horas. Se elimina por filtración glomerular en un 80 % y un 3 % por heces.

Reacciones adversas

A diferencia de la ***vancomicina,*** la ***teicoplanina*** es bien tolerada. No se ha observado el síndrome de cuello rojo no otros efectos adversos registrados con la vancomicina. Tampoco se presentan cuadros de tromboflebitis cuando la administración es lenta. Solamente se han observado algunas reacciones cutáneas y disfunción hepática transitoria.

FARMACOLOGÍA
FCUNLP

CAPITULO 1

TETRACICLINAS, MACROLIDOS Y LINCOSAMIDAS

TETRACICLINAS

Origen y características químicas.

Las tetraciclinas constituyen una antigua familia de antibióticos. La primera fue la llmada Clortetraciclina, la cual fue obtenida a partir de una bacteria: Streptomyces aureofasciens. Posteriormente se obtuvo la Oxitetraciclina a partir del Streptomyces rimosus.

La estructura química es tetracíclica (de allí su nombre), con un núcleo central de octahidronaftaceno. Las tetraciclinas diferencian por comportamiento farmacocinético, a partir del cual fueron clasificadas en tres grandes grupos:

a- De acción corta
- Clortetraciclina
- Oxitetraciclina
- Tetraciclina

b-De acción intermedia
- Demeclociclina
- Metaciclina

c-De acción larga
- Doxiciclina
- Minociclina

Mecanismo de acción y resistencia antibacteriana

Actúan inhibiendo la síntesis de proteínas bacterianas porque actúan sobre la fracción 30 S de los ribosomas. Impiden la adhesión de los aminoácidos por bloquear la fijación del aminoacil ARNt al sitio aceptor del complejo ARNm-ribosoma. También pueden inhibir los mecanismos enzimáticos que actúan en la fosoforilicación oxidativa. Poseen un mecanismo de tipo bacteriostático, aunque en el caso de que las bacterias sean muy sensibles a su acción pueden tener un mecanismo bactericida.

Su mecanismo de resitencia se asocia a la capacidad de acumular antibiótico debido a las modificaciones que sufre el mismo durante su mecanismo de transporte. En la mayoría de las bacterias Gram + y Gram – la resistencia se produce mediante los plásmidos. Solo en el caso de la *Neisseria gonorreae* se produce por un mecanismo de mutación.

FARMACOLOGIA
F.O.U.N.L.P.

La Doxiciclina y la Minocilina, al ser más lipófilas, pueden penetrar en el interior del citoplasma bacteriano sin tener un mecanismo de transporte.

Actividad antibacteriana

En sus comienzos, se lo consideraba un antibiótico de amplio espectro, pero con el correr del tiempo, dejaron de utilizarse, ya que no existen prácticamente bacterias muy sensibles a las mismas. Hace varias décadas la Tetraciclina era un antibiótico muy utilizado para el tratamiento de la periodontitis, pero debido a los efectos adversos sobre las piezas dentarias y el hueso, y los inconvenientes en su absorción, con el tiempo fue reemplazado por otro grupo de antimicrobianos.

Cuando se la utiliza en concentraciones muy elevadas, tiene actividad frente a:

Protozoos (*Blantidium coli, Entamoeba histolytica, Plasmodium falciparum*).

Las tetraciclinas más activas son la ***Doxiciclina*** y la ***Minociclina***. Se las utiliza más que nada en infecciones poco frecuentes, producidas por ricketsias, micoplasmas, chlamidias, micobacterias y protozoarios.

Farmacocinética

Poseen buena disponibilidad por vía oral, con buenas concentraciones en los tejidos, sangre y líquidos corporales. La absorción se realiza en el primer tramo del intestino delgado, siendo de carácter moderado, con excepción de las tetraciclinas de acción prolongada que se absorben en gran cantidad (90 %). ***La absorción puede estar interferida notablemente cuando se administran cerca de la ingestión de alimentos que contengan cationes divalentes o trivalentes: calcio, magnesio, manganeso, etc. Por lo tanto, deben ser administrados lejos de las comidas, y en especial de los lácteos. En plasma circulan unidas a proteínas, y poseen un volumen de distribución muy elevado, más que el volumen del agua corporal. Al ser liposolubles difunden muy bien en todos los tejidos. Pueden atravesar la placenta, alcanzando concentraciones en el líquido amniótico y el plasma umbilical. También pueden concentrarse en el tejido óseo y dental del feto.***

La Minociclina y Doxiciclina se metabolizan en el hígado por conjugación con ácido glucorónico***.***

Se excretan por orina, bilis, lágrimas, saliva y leche materna. Motivo por el cual no se indica su prescripción en embarazadas ni durante el amamantamiento.

Dosis

Doxiciclina-Minociclina

Vía oral:

Comprimidos de 100 mg 1 cada 12 horas.

Tetraciclinas

Vía oral

Comprimidos de 250-500 mg 1 cada 6 u 8 horas.

Vía intramuscular

1 aplicación de 250-500 mg 1 cada 12 horas.

Reacciones adversas e interacciones.

Pueden ser frecuentes y graves. Estas se relacionan com su mecanismo de acción y efectos farmacológicos (superinfección), o por su capacidad de fijarse sobre determinados tejidos como los huesos, piezas dentarias, hígado o riñón.

Las reacciones adversas pueden manifestarse en:

a-Aparato digestivo: siendo las más frecuentes los dolores epigástricos y vómitos. Es menos frecuente la coloración negra en la lengua debido a una superinfección micótica.

b-Riñón y medio interno: pueden inhibir la transformación de los aminoácidos en proteínas, dando un equilibrio nitrogenado negativo, es decir, un efecto antianabólico. Esto puede producir el aumento de urea en plasma.

c- **Huesos y dientes**: Se depositan en los huesos y sobre los tejidos dentarios, sobre todo cuando estos se encuentran en desarrollo, formando un quelato de calcio. ***Es decir, que interfieren en la osteogénesis. Los depósitos de las tetraciclinas sobre los dientes son irreversibles, quedando las piezas dentarias con serias pigmentaciones de color amarillo o marrón, siendo las consecuencias mayores cuando se administran durante el embarazo. Por dicho motivo, no pueden prescribirse en niños menores de 7 u 8 años, hasta que se produzca la calcificación completa de las piezas dentarias.***

d-Piel y mucosas: pueden provocar urticaria, exfoliación, reacción liquenoide, etc.

Interacciones

FARMACOLOGÍA
FOUNLP

Las tetraciclinas pueden antagonizar el efecto de los antibióticos bactericidas, sobre todo de los β lactámicos. Algunos antiepilépticos pueden disminuir a la mitad la semivida de eliminación de la Doxicilina, por aumentar el metabolismo hepático del antibiótico. También pueden reducir el efecto cuando se las administra junto con anticonceptivos, mientras que pueden potenciar el efecto de los anticoagulantes orales.

MACRÓLIDOS

Introducción

Con el descubrimiento en el año 1952 de la eritromicina se incorpora al arsenal de los antimicrobianos una nueva familia: la de los macrólidos. Este compuesto fue aislado por Mc Guire y colaboradores en los productos metabólicos de una cepa de Streptomyces eruthraeus obtenida en una muestra de suelo recogida en el archipiélago filipino. Más de 3 décadas después, y a pesar de no tener un efecto tan amplio como los betalactámicos, las quinolonas o los aminoglucósidos, la incorporación de nuevos compuestos a la familia, hace que se consideren de elección contra 9 microorganismos y como primera opción frente a otros 14.

Estructura química

Su denominación como macrólidos proviene de su estructura, ya que se encuentran constituidos por un anillo de lactosa macrocíclico formado por muchos miembros, al que se van a unir uno o más desoxiazúcares. La diferencia entre los compuestos de esta familia precisamente va a estar dada por la cantidad de átomos que componen la molécula. Por ejemplo, la de eritromicina está constituida por 14 átomos, sin embargo la azitromicina tiene 15 y ubicados en otras posiciones, además de que es un compuesto semisintético. Entre otras propiedades químicas presentan: poca solubilidad en agua, tienen aspecto cristalino blanco, son bases débiles que se inactivan en medio ácido, de ahí que se presenten en forma de sales o ésteres que son más resistentes a los ácidos, así como que en sus presentaciones orales tengan una cubierta entérica para protegerlos de la acción de los ácidos a nivel del estómago.

Clasificación

Se clasifican de acuerdo al número de átomos de carbono presentes en el anillo lactónico:

Anillo lactónico con 14 átomos de carbono:

- Eritromicina
- Claritromicina
- Fluritromicina
- Roxitromicina
- Diritromicina

FARMACOLOGÍA
F.O.U.N.L.P.

Anillo lactónico con 15 átomos de carbono:

- Azitromicina

Anillo lactónico con 16 átomos de carbono:

- Espiramicina
- Josamicina
- Miocamicina
- Midecamicina
- Roquitamicina

Mecanismo de acción

Ejercen su actividad antimicrobiana al obstaculizar la síntesis de proteínas en la bacteria a nivel ribosómico, se fijan a la unidad 50 S del mismo, e impiden la reacción de translocación en la cual la cadena de péptido en crecimiento se desplaza del sitio aceptor al donador, por esta particularidad se proscribe su combinación con otras drogas que compiten con un sitio similar de fijación en el ribosoma como serían la clindamicina y el cloranfenicol.

Su efecto bactericida o bacteriostático depende de su concentración, del microorganismo, del inóculo, su sensibilidad, y de la fase de proliferación en que se encuentren. Son antibióticos bacteriostáticos, pueden ser bactericidas a concentraciones elevadas.

Resistencia bacteriana

Los mecanismos más habituales son:

- Disminución de la permeabilidad a través de envoltura celular. Frecuente en enterobacterias.
- Modificación de los lugares blanco en el ribosoma bacteriano, que reduce la fijación del fármaco. Se produce con microorganismos Gram positivos y Gram negativos.
- Hidrólisis del anillo lactónico, consecuente con la síntesis de estearasas o fosforilasas.
- Mutación cromosómica del lugar de fijación a la unidad 50 S. Mecanismo habitual entre bacterias Gram positivas.
- Eliminación del macrólido del interior del microorganismo por medio de una bomba de la membrana bacteriana. Se produce en macrólidos con anillos lactónicos de 14 y 15 átomos de carbono.

FARMACOLOGÍA
F.O.U.N.L.P.

ERITROMICINA

Espectro antibacteriano

En su espectro la eritromicina incluye la mayoría de los microorganismos Gram + y unos pocos Gram -. Es similar al espectro de la penicilina G.

Es muy activa contra S. pyogenes y S. pneumoniae, Neisseria gonorrhoeae, Clostridium spp, Corynebacterium diphteriae y Listeria. Otros microorganismos no sensibles a la penicilina lo son a la eritromicina como: Capylobacter, Legionella, Branhamella catarrhalis, Mycoplasma. Son medianamente sensibles H. influenzae, B. pertussis, Chlamydia trachomatis, S. viridans, N. meningitidis y Rickettsiae. No son sensibles las enterobacterias y B. fragilis.

Farmacocinética

La eritromicina base se absorbe en forma incompleta en la región alta del intestino delgado, es inactivada por el jugo gástrico por lo que se administra en comprimidos con cubierta entérica que se disuelven en el duodeno. Los alimentos demoran la absorción al retardar el vaciamiento gástrico. Los ésteres estables en ácido se absorben mejor. Las sales y los ésteres de eritromicina no son activos hasta que se hidrolizan, dando lugar a la base libre y mejoran la biodisponibilidad.

La eritromicina difunde con facilidad en los líquidos intercelulares, penetra en los abscesos, atraviesa la placenta, pudiendo lograrse actividad antibacteriana en todos los sitios, excepto el cerebro y el líquido cefaloraquídeo.

La unión con las proteínas plasmáticas es del 70 a 80%.

Se metaboliza parcialmente en el hígado a metabolitos inactivos.

Se excreta en la bilis en forma activa. La excreción renal es baja (5%) por lo que la dosis no debe ajustarse en insuficiencia renal.

FARMACOLOGÍA
F.O.U.N.L.P.

Preparados y dosis

Dosis: 250 a 500 mg cada 6 horas (máximo 4 g por día).

Se han preparado varios ésteres de eritromicina para mejorar la estabilidad y facilitar la absorción.

1)Eritromicina base

2) Estearato de eritromicina: La concentración plasmática es similar a la de la eritromicina base

3) Estolato de eritromicina: es más estable en medio ácido que la eritromicina base, se absorbe mejor por vía oral y no es alterado por los alimentos.

Penetra en la célula bacteriana con rapidez siendo hidrolizado por las enzimas bacterianas al componente activo.

4) Etil-succinato de eritromicina: Se absorbe bien por vía oral.

Efectos adversos

Las reacciones adversas más frecuentes se producen en el aparato digestivo. La eritromicina estimula los receptores de motilina en el tubo digestivo produciendo aumento del peristaltismo del intestino delgado. Dosis muy altas en tratamiento endovenoso ocasionan hipoacusia, vértigos o acúfenos. Las erupciones cutáneas y fiebre no son frecuentes. Otras manifestaciones alérgicas son raras pero sí se ven con el estolato de eritromicina. Éste puede producir hepatitis con ictericia colestática (por hipersensibilidad al estolato) después de una a tres semanas de tratamiento. Con la suspensión del tratamiento revierten las manifestaciones en pocos días o semanas aunque se han dado casos mortales. Puede administrarse a estos pacientes eritromicina base o los otros ésteres.

Los macrólidos pueden alargar el intervalo QT del ECG lo que requiere precaución en pacientes con enfermedad cardiaca. Además puede producir arritmias.

Indicaciones odontológicas

Fue el agente de reemplazo de las penicilinas en caso de alergias para tratar abscesos periapicales, infecciones postextracción, alveolitis, celulitis gingival. Pero actualmente, debido a sus efectos adversos gastrointestinales e interacciones con ciertos medicamentos, su uso ha disminuido notablemente.

Interacciones

Aumenta los niveles séricos de Teofilina (broncodilatador).

Inhibición competitiva por los receptores entre Eritromicina, Clindamicina, Lincomicina y Cloramfenicol.

Aumenta el tiempo de protrombina al administrarse con anticoagulantes orales.

Aumenta la concentración sérica de la Ciclosporina.

Prolongación del intervalo Q-T, arritmias ventriculares graves; Disminuye la actividad, por acelerar la biotransformación, de antihipertensivos, cardiotónicos y broncodilatadores por lo que se recomienda no indicarlo en pacientes medicados con este tipo de drogas.

FARMACOLOGÍA
F.O.U.N.L.P.

Nuevos macrólidos

Con el propósito de superar las desventajas de la Eritromicina, tales como: la intolerancia gástrica, inestabilidad frente a los ácidos, baja biodisponibilidad oral, moderada penetración en los tejidos y vida media corta, surgieron los nuevos macrólidos semisintéticos.

Debido a modificaciones en la estructura, los nuevos macrólidos tienen mejor actividad antibacteriana y farmacocinética, como así también menos efectos adversos e interacciones farmacológicas.

CLARITROMICINA

De espectro antibacteriano similar a la Eritromicina pero incluye el complejo M. avium, otras micobacterias atípicas y M. leprae. Es más activo para cocos Gram +, anaerobios bucales como: Bacteroides melaninogenicus, Peptococcus, Clostridium perfiringens, Moraxella, Legionella, Mycoplasma pneumoniae y Helicobacter pylori. Las bacterias resistentes a la Eritromicina, también lo son a la Claritromicina.

Farmacocinética

De absorción rápida, es más estable a los ácidos y los alimentos retardan la absorción. La distribución en los tejidos es levemente mayor que la Eritromicina. En su metabolización hepática se produce un metabolito activo. Alrededor de 1/3 de la dosis oral se excreta sin cambios por orina y el resto por bilis.

Preparados y dosis

250-500 mg cada 12 horas

Efectos adversos

Los efectos adversos, poco frecuentes, son similares a los de la eritromicina pero su tolerancia gástrica es mejor. En tratamientos prolongados puede producir ototoxicidad reversible. Ocasionalmente disfunción hepática con elevación de las enzimas hepáticas. El tratamiento con agentes antibacterianos altera la flora normal del colon y permite la proliferación de clostridios. Una toxina producida por el Clostridium difficile es responsable de la colitis asociada a antibióticos. Se han informado casos de colitis seudomembranosa producida por Clostridium difficile.

Embarazo y lactancia. No se ha establecido la seguridad de su uso en embarazo y lactancia, pertenece a la categoría C: potencialmente riesgosa. Se debe evaluar riesgo/beneficio.

FARMACOLOGIA
F.O.U.N.L.P.

Indicaciones

Infecciones respiratorias, otitis media, infecciones de la piel y de estructuras anexas por S. piógenes y S. aureus. En combinación con otros fármacos está indicada para el tratamiento de úlcera duodenal activa asociada a infección por Helicobacter pylori. Infecciones provocadas por Mycobacterium avium.

Contraindicaciones

En hipersensibilidad a los macrólidos.

Sinergia en la toxicidad cardiaca con Cisaprida, Terfenadina, Astemizol.

En anomalías cardíacas preexistente en pacientes que reciben Terfenadina, la Claritromicina aumenta los niveles de Terfenadina provocando arritmias cardíacas.

También se ha comprobado incremento de la toxicidad con Ciclosporina y Carbamacepina

Interacciones

Son semejantes a las de la Eritromicina.

ROXITROMICINA

Tiene un espectro muy similar al de la eritromicina, pero con una actividad mucho mayor contra esos gérmenes. Tiene menor efecto deletéreo sobre la flora intestinal

Farmacocinética

Se absorbe con rapidez en el tracto gastrointestinal. Alcanza altas concentraciones en tejido pulmonar, prostático y lágrimas.

Alrededor del 53% de la droga se excreta en las heces, 13% en el aire espirado y 8% en la orina sin cambios.

Dosis

150 mg cada 12 horas o 300mg cada 24 horas.

FARMACOLOGÍA
F.O.U.N.L.P.

Efectos adversos

Nauseas, vómitos, epigastralgias, diarreas. Aumento transitorio de transaminasas. Rash alérgico.

Indicaciones

Infecciones respiratorias, cutáneas y genitales por gérmenes sensibles.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a los macrólidos.

Interacciones

Warfarina: aumenta su efecto anticoagulante por mecanismo desconocido. Carbamazepina, metilprednisolona y ciclosporina: inhiben el metabolismo hepático de los macrólidos, por lo que deben disminuirse las dosis cuando se combine su uso con estos medicamentos.
Digoxina: mejora la absorción al inhibir las bacterias que la descomponen.
Teofilina: disminuye la depuración, por lo que deben utilizarse dosis inferiores.

AZITROMICINA

Es un macrólido azálido.
Tiene un espectro más amplio, mejor tolerancia y farmacocinética mejorada.
Es activa que otros macrólidos contra el Haemophylus influenzae, y algunos anaerobios como el Peptostreptococcus, Fusobacterium, Bacteroides fragilis, es menos activa contra cocos gam+. Muy activa contra patógenos respiratorios como: Mycoplasma, Chlamydia pneumoniae, Legionella, Moraxella y microorganismos causantes de enfermedades de transmisión sexual como: Chlamydia trachomatis, Treponema palidum y Neisseria gonorreae. Tiene buena actividad contra el M. avium.

Farmacocinética

La azitromicina posee estabilidad en medio ácido. Su absorción es rápida pero la presencia de alimentos la disminuye. Se distribuye ampliamente por todos los tejidos alcanzando niveles plasmáticos más altos que en el plasma. Es captada por los fagocitos que migran a los sitios de infección. Tiene una vida media plasmática larga, 50-68 horas, debido a su liberación lenta desde los espacios intracelulares. Se excreta sin cambios por vía biliar; la vía urinaria representa una vía de eliminación menor (menos del 10%).

FARMACOLOGIA
F.O.U.N.L.P.

Dosis

500 mg diarios durante 3 o 5 días.

Efectos adversos

Los efectos adversos son leves a moderados como: diarreas, nauseas, vómitos, malestar abdominal. Cefaleas, mareos, hipersensibilidad. Tambien puede producir arritmias en pacientes con problemas cardíacos por lo que no se recomienda indicarlo en tratamientos mayores a 3 dias

Indicaciones

Profilaxis de endocarditis bacteriana. Infecciones del tracto respiratorio (neumonía de los legionarios), de la piel y tejidos blandos por estreptococos y alguna estafilococos y en enfermedades de transmisión sexual (Chlamydia trachomatis y Neisseria ssp.) Infecciones odontológicas como: Absceso periapical. Alveolitis.

Contraindicaciones

En hipersensibilidad a los macrólidos.

En embarazo y lactancia según riesgo/beneficio.

Interacciones

Aumenta la toxicidad de la Ergotamina (vasconstrictor derivado del Cornezuelo del centeno) produciendo ergotismo con posible aparición de necrosis de las extremidades. Los antiácidos disminuyen su absorción. La administración conjunta con Teofilina, Carbamacepina y Terfenadina aumenta los niveles séricos de estas últimas.

ESPIRAMICINA

Este macrólido incluye en su espectro a: Estreptococos, Neumococos, Estafilococos, Gonococos, Toxoplasma gondii, Haemophilus pertussis, Clostridium, Bacteroides melanogenicus, Chlamydia trachomatis, Micoplasma. No es activa sobre aerobios Gram-

Farmacocinética

Se administra por vía oral, siendo su absorción parcial. Se une a las proteínas plasmáticas en 45%. Se distribuye ampliamente en diversos tejidos como hígado, riñón, bazo y pulmón. Atraviesa poco la barrera hematoencefálica encontrándose en baja concentración en el líquido cefalorraquídeo, aún con las meninges inflamadas. Se elimina principalmente por vía biliar y leche materna; la eliminación por orina es baja. Alcanza altas concentraciones en saliva representa siendo ampliamente superiores a las plasmáticas.

FARMACOLOGÍA
F.O.U.N.L.P.

Dosis

1 g (3.000.000 UI) cada 12 horas

Efectos adversos

Los efectos adversos son leves, transitorios y ocasionales, como: diarreas, nauseas, vómitos, gastralgias.

Indicaciones

Infecciones bucales. Enfermedad periodontal. Periotidontitis. GUNA. Gingivitis. Estomatitis. Pericoronaritis. Toxoplasmosis durante el embarazo.

Contraindicaciones

En hipersensibilidad a los macrólidos.

Insuficiencia hepática grave.

Embarazo: Pertenece a la categoría C (potencialmente riesgosa). Evaluar riesgo/beneficio.

Interacciones

Con metronidazol que produce un efecto sinérgico contra bacterias anaerobias. Aumenta la toxicidad de los ergotamínicos.

Los macrólidos de 14 y 16 átomos de carbono proporcionan generalmente mayores concentraciones tisulares que concentraciones en el plasma y los niveles en los tejidos persisten durante largo tiempo. Sin embargo, los diferentes macrólidos muestran marcadas diferencias en la distribución tisular y en la concentración sérica.

Mientras la concentración tisular de eritromicina puede ser 5-10 veces la obtenida en el suero (29), las concentraciones titulares de azitromicina pueden ser de 10 a 100 veces las obtenidas en sangre (30). Posee una captación en el comportamiento intracelular, así como por una lenta liberación.

Una consecuencia de esto es que se puede cortar el periodo de tratamiento, por ejemplo, 3-5 días cuando se utiliza azitromicina debido a una exposición más larga de los patógenos a la actividad antibacteriana después de terminar la administración del medicamento. Los macrólidos se excretan por vía biliar principalmente. La azitromicina se distribuye ampliamente en todos los tejidos incluso en los fagocitos circulantes. Los macrólidos penetran poco en el líquido cefalorraquídeo lo que los incapacita para tratar infecciones del SNC.

FARMACOLOGIA
F.O.U.N.L.P.

LINCOSAMIDAS

CLINDAMICINA

Los antibióticos del tipo de las lincosaminas están constituídos por un ácido aminado (metilprolina) y un azúcar (piranosa), unidos por una amida. Dentro de este grupo encontramos a la lincosamina y un derivado semisintético de esta: la Clindamicina, con más potencia, mejor absorción y menos poder de toxicidad que la Lincosamina.

Mecanismo de acción y resistencia bacteriana

La Clindamicina, al igual que los macrólidos se une a la fracción 50 S de los ribosomas inhibiendo la cadena peptídica. Interfiere en la síntesis de la peptidil-transferasa, impidiendo la unión del sustrato aminocil-ARNT al la subunidad ribosómica.

Por lo tanto, inhibe la síntesis de proteínas. Los mecanismos de resistencia que presenta la Clindamicina es cruzada, y el mismo es similar al de los macrólidos. La transferencia por medio de plásmidos puede conducir a una resistencia conjunta a la eritromicina.

Actividad antibacteriana: espectro

Es eficaz frente a Estafilococos (cepas sensibles a la Meticilina), Streptococos poygenes y el grupo de los viridans, neumococos. No posee actividad sobre aerobios Gram- aunque sí sobre anaerobios tanto Gram + como Gram – tales como: Peptoestreptocos, Veilonellas, Peptococcus, entre otros. También actúan sobre el Actinomyces, la Nocardia el Campilobacter y la Chlamidia.

Indicaciones

Es un antibiótico indicado para el tratamiento de:

- Infecciones en tejido óseo y ósteoarticular preferentemente, por lo tanto está indicada en el tratamiento de la osteomielitis aguda y crónica.
- Infecciones de cabeza y cuello.
- A nivel médico se la utiliza para el tratamiento del paludismo (Toxoplasma falciparum) y de la toxoplasmosis (Toxoplasma gondii), sobre todo en pacientes inmunocompometidos, y artritis sépticas por gérmenes anaerobios.

No está indicada en el tratamiento de la endocarditis (si para la prevención), ni en la meningitis por gérmenes anaerobios.

Farmacocinética

FARMACOLOGÍA
FOUNLP

La Clindamicina se absorbe por vía oral de forma rápida y completa. Posee amplia distribución, alcanzando altas concentraciones en tejidos de difícil acceso, como: el hueso, la próstata, líquido sinovial, las pleuras y tejido peritoneal.

Atraviesa con facilidad la barrera placentaria, pero no la hematoencefálica, sobre todo cuando hay un proceso inflamatorio.

Se une en alta proporción a proteínas tisulares. La eliminación la realiza a través del metabolismo hepático, transformándose en metabolitos activos, que posteriormente se elimina por orina y la bilis. Solamente un 10 % se excreta inalterado por orina.

La semivida de eliminación es de 3 horas, pudiendo prolongarse en caso de insuficiencia renal o hepática.

Dosis

Vía oral:

En forma de comprimidos de 150-300 mg administrados cada 6 hs.

En infecciones severas se puede administrar hasta 600 mg cada 6 hs.

En los niños entre 10 a 30 mg /kg/día cada 6 u 8 horas.

Por vía IM O IV:

Entre 600 a 2.700 mg cada 6 u 8 horas por día.

Niños: 15 a 25 mg/kg/día, cada

Efectos adversos

Generalmente afecta más al aparato gastrointestinal produciendo diarreas. También está relacionada con la colitis pseudomembranosa, cuadro producido por la presencia del Clostridium difficile.

Una forma de reducir el riesgo de esta infección, es indicarle al paciente con antecedentes de colitis asociadas a antibióticos, alimentos o medicamentos: probióticos. Algunos investigadores describen ciertos cuadros de tromboflebitis, como alteraciones locales. También se han señalado casos con reacciones de hipersensibilidad y alteraciones hamatológicas.

Cuando se aplica por vía parenteral puede causar hipotensión, arritmias y paro cardíaco.

Interacciones

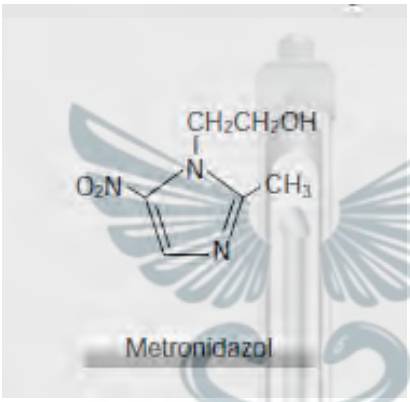
Puede ser químicamente incompatible con la administración conjunta de Ampicilina, barbitúricos, fenitoína, aminofilina, glutamato de calcio y sulfato de magnesio.

FARMACOLOGÍA
F.O.U.N.L.P.

CAPITULO 2

METRONIDAZOL Y QUINOLONAS

Es un derivado de la serie de **Nitroimidazoles** que posee un amplio espectro de acción, no sólo como antiparasitario sino como antimicrobiano.



Metronidazol

<u>Actividad Antiinfecciosa</u>

a) Protozoos. Es amebicida frente a la *Entamoeba histolytica*. Es también fármaco de elección frente a *Trichomonas vaginalis,* tanto en mujeres como en hombres, ya que resulta activo en el semen, la orina y en otrosfocos, como próstata, vesículas seminales, epidídimo y vagina. Es útil también frente a *Giardia lamblia*

b) Bacterias. Destaca su actividad frente a anaerobios: *Bacteroides, Fusobacterium, Clostridium* (incluido el *C. difficile), Peptococcus* y *Peptostreptococcus;* es parcialmente activo frente a *Actinomyces,* y activo frente a *Campylobacter fetus* y *Gardnerella vaginalis.*

<u>Farmacodinamia</u>

La selectividad por los microorganismos que crecen en condiciones anaerobias se debe a que sólo en estas circunstancias el grupo 5-nitro sufre reducción, mediante aceptaciónde electrones donados por las ferredoxinas o similares, propias de dichos organismos. Lo mismo ocurre en células hipóxicas de mamífero en las que los donantes son las flavoproteínas

La fuente endógena de electrones puede ser el NADPH o radicales sulfuro. La forma reducida de los nitroimidazoles provoca modificaciones en la estructura helicoidal deADN, con rotura de sus hebras y pérdida de función.

FARMACOLOGIA
F.O.U.N.L.P.

Farmacocinética

Por vía oral se absorbe muy bien, con un t máx de 1-2 horas; las concentraciones plasmáticas que se alcanzan son proporcionales a las dosis, de forma que 250, 500 mg y 2 g producen niveles de 6, 12 y 40 mg/ml, respectivamente; por vía rectal la absorción es más variable (50-70 %).

Por vía IV los niveles son también proporcionales a las dosis; si se utiliza el sistema convencional de administrar una dosis de saturación de 15 mg/kg, seguida de 7,5 mg/kg cada 6 horas, las concentraciones máximas y mínimas medias son de unos 25 y 18 μg/kg, respectivamente.

En la fase de eliminación, las concentraciones obtenidas por vía IV y oral son iguales cuando las dosis son equivalentes.

Se distribuye por todo el organismo, alcanzándose concentraciones bactericidas en las secreciones, líquido seminal, saliva, líquido de empiema, absceso hepático, tejidos pélvicos (p. ej., miometrio), hueso y bilis. Atraviesa bien la BHE, incluidos los abscesos cerebrales, la placentaria y se encuentra en la leche.

Se elimina en un 80 % por metabolismo, siendo activos algunos de sus metabolitos; la t1/2 normal es de 8 horas, pero en enfermos con insuficiencia hepática aumenta, por loque es necesario reducir la dosis. Como los metabolitos activos se eliminan por orina, también puede ser necesario reducir la dosis en caso de insuficiencia renal.

Efectos Adversos

En general no revisten gravedad y su incidencia es baja, pero son muy variadas. Las más frecuentes son de carácter digestivo: náuseas, sabor metálico desagradable, anorexia, molestias abdominales, diarrea, sequedad de boca; más raramente pueden aparecer cefalea, tendencia al vómito, erupciones dérmicas, quemazón uretral o vaginal,glositis o estomatitis, mareos y tromboflebitis tras inyección IV.

Las reacciones más graves son de carácter neurológico: parestesias y cosquilleos en alguna extremidad, incoordinación, ataxia, convulsiones; si aparecen, debe suspendersela administración.

En ocasiones puede producir neutropenia y reducir los niveles de triglicéridos y colesterol plasmáticos.

FARMACOLOGÍA
F.Q.U.N.L.P.

Aunque el producto o sus metabolitos son mutágenos in vitro y carcinógenos en algunas especies, no se ha demostrado teratogenia ni carcinogénesis en la especie humana. Se recomienda, sin embargo, no administrarlo durante el primer trimestre del embarazo.

Interacciones

Inhibe el metabolismo de los anticoagulantes orales, potenciando el efecto de los mismos. Produce reacción del tipo disulfiram si existe alcohol. Puede existir toxicidad por Litio si es usado con Metronidazol.

El metabolismo del Metronidazol es incrementado por los inductores del sistema hepático de oxidasas y es inhibido por la cimetidina.

Usos

a) Protozoos: Amebiasis, Giardiasis, Tricomoniasis, Balantidiasis

b) Bacterias

Las infecciones bacterianas por anaerobios que mejor responden al metronidazol son las abdominales y pélvicas, los abscesos cerebrales, las osteomielitis, las artritis sépticas y las endocarditis; en cambio es menos eficaz en las infecciones anaerobias del sistema respiratorio inferior (absceso pulmonar y neumonía por aspiración), quizá porque haya también aerobios. Téngase en cuenta que en muchos focos puede haber infecciones mixtas de aerobios y anaerobios.

Es de elección en la endocarditis por Bacteroides resistentes a penicilina. Se emplea también en la profilaxis quirúrgica de pacientes sometidos a cirugía electiva de colon y ginecológica.

En las infecciones bacterianas por anaerobios se recomienda inicialmente la vía IV si su gravedad lo justifica; la infusión ha de ser lenta. En los adultos se administra una dosis de saturación de 15 mg/kg inyectada en 1 hora seguida de dosis de mantenimiento de 7,5 mg/kg inyectada en 1 hora, cada 6-8 horas (máximo, 4 g/día). La duración completa del tratamiento suele ser de 7-14 días, aunque en casos de infección ósea, articular o endocárdica puede ser superior.

Por vía oral, la dosis en las infecciones por anaerobios es de 7,5 mg/kg cada 6 horas.

Vaginosis bacterianas: 500 mg por vía oral, 2 veces al día durante 7 días.

FARMACOLOGIA
F.O.U.N.L.P.

Colitis seudomembranosa por C. difficile: 500 mg por vía oral, 3 veces al día durante 7- 15 días, o 250 mg 4 veces al día durante 10 días, pero es preferible la vancomicina.

Las indicaciones Odontológicas son en GUNA (cuando hay repercusión general), pericoronaritis (con repercusión general), periodontopatias, y en ciertos tipos de flemones (asociado con un betalactámico o con una Quinolona). Para este tipo de infecciones odontológicas la dosis usual recomendada es de 500 mg cada 8 horas.

PARA RECORDAR

ACTIVIDAD ANTIINFEC -CIOSA	FARMACO-DINAMIA	FARMACO-CINÉTICA	INDICACIONES ODONTOLÓGICAS
Activo contra la mayoría de bacterias anaerobias obligadas y protozoos.	La forma reducida de los nitroimidazoles provoca modificaciones en la estructura helicoidal de ADN, con rotura de sus hebras y pérdida de función.	Oral-IV-tópico Se distribuye por todo el organismo. Atraviesa barrera placentaria y Bhe. Contraindicado 1 trimestre embarazo Se elimina principalmente por riñón	En ciertos casos de : GUNA Pericoronaritis Flemones Periodontopatìas

FARMACOLOGÍA
F.O.U.N.L.P.

QUINOLONAS

Las quinolonas integran una familia de antibióticos conocida desde la década del 60, a partir de la investigación de antimaláricos.

La primer quinolona usada en clínica fue el ácido nalidíxico, introducido en 1962. Junto con el ácido pipemídico, integran la primera generación de quinolonas.

A partir de las de segunda generación son las formas fluoradas, llamadas Fluorquinolonas.

Estructura química

Las quinolonas son antibióticos obtenidos por síntesis. El núcleo central de su estructuraes el anillo 4-oxo-1-4 dihidroquinoleína. En su estructura básica las quinolonas se distinguen de su predecesora, el ácido nalidíxico, en agregar 1 o más átomos de flúor.

Esto le permite aumentar su capacidad de ingresos a la célula bacteriana, y poseer afinidad con la enzima girasa. La diferencia estructural de las flúorquinolonas, se encuentra en las diferentes posiciones que adopta el ion flúor dentro de la molécula:1, 5,7 u 8. De allí, que tengan diferentes vidas medias, y toxicidad.

Las quinolonas se clasifican en: de primera, segunda, tercera y cuarta generación.

Mecanismo de Acción

Las quinolonas actúan en el interior de la bacteria, penetrando a través del canal acuoso de las porinas. Son los únicos agentes antimicrobianos que ejercen su actividad bactericida uniéndose a topoisomerasas e inhibiéndolas. Éstas, son un grupo de enzimas que controlan el enrollamiento y desenrollamiento del ADN bacteriano. Al quedar inhibidas estas enzimas, la célula se ve impedida de formar proteínas necesarias para el enrollamiento del ADN, por lo tanto, la célula no se puede reparar, crecer ni reproducir. Cuando la inhibición se prolonga durante un largo período, se produce la muerte celular.Si bien poseen otro mecanismo de inhibición.

Cuando las quinolonas atacan a las bacterias Gram positivas, se dice que su acción blanco se produce sobre las topoisomerasas IV, cuando estos fármacos atacan a las bacterias Gram negativas, su acción blanco es en las topoisomerasas II o ADN- girasa.

Clasificación de las Quinolonas. Actividad Antibacteriana

FARMACOLOGÍA
FCQUNLP

Las quinolonas son antibióticos bactericidas.

De primera generación: son activas frente a microorganismo Gram negativos, con excepción de las *Pseudomonas ss.p* y bacilos no fermentadores.

Entre estas mencinaremos: el ***ácido nalidíxico, ácido pipemídico***

Segunda generación: actúan básicamente sobre las bacterias Gram negativas. También tiene una importante acción sobre algunas bacterias Gram positivas como *S, Aureus* ylas micobacterias. La ***Ciprofloxacina,*** es la quinolona de elección frente a la *Pseudomona aeruginosa.* No poseen tanta actividad frente a los estreptococos y al *S. neumoiae.* ***Poseen baja actividad antimicrobiana sobre las bacterias anaerobias.***

Dentro de las más conocidas en nuestro mercado podemos mencionar: ***Ofloxacina, Ciprofloxacina, Norfloxacina.***

Tercera generación: mantienen una actividad similar que las de segunda generación frente a las bacterias Gram negativas y micobacterias, pero presentan una mejor actividad bactericida sobre: las bacterias Gram positivas, las anaerobias y patógenos atìpicos. Dentro de este grupo de quinolonas encontramos: ***Levofloxacina,*** Gatifloxacina, Sparfloxacina.

Cuarta generación: Trovafloxacina, Moxifloxacina.

1ª GENERACIÓN	**2ª GENERACIÓN**	**3ª GENERACIÓN**	**4ªGENERACIÓN**
Ácido Nalidíxico, Acido Pipemídico	***Ofloxacina, Ciprofloxacina, Norfloxacina***	***Levofloxacina,*** Gatifloxacina, Sparfloxacina	Trovafloxacina, Moxifloxacina.
Activas frente a microorganismo Gram -, con excepción de las *Pseudomonas ss.p* y bacilos no fermentadores.	Activas frente a bacterias Gram-. Acción sobre algunas bacterias Gram + como *S, Aureus* y las micobacterias. La ***Ciprofloxacina,*** es de elección frente a la *Pseudomona aeruginosa.* No poseen tanta actividad frente a los estreptococos y al *S. neumoiae.* ***Nula actividad sobre bacterias anaerobias.***	Actividad similar a las de 2ª generación frente a las bacterias Gram - y micobacterias. Mejor actividad bactericida sobre Gram +, anaerobios y patógenos atípicos.	Actividad similar a las de 3ª generación frente a las bacterias Gram - y micobacterias. Mayor actividad bactericida sobre Gram +, anaerobios y patógenos atípicos.

FARMACOLOGÍA F.O.U.N.L.P.

Farmacocinética

Estos antibióticos son bien absorbidos en el tracto gastrointestinal superior mediante su administración oral. Poseen un 50 % de biodisponibilidad en casi todos sus compuestos y algunos llegan al 100%. Esta característica es lo que permite que puedan indicarse muy bien por vía oral o por las vías parenterales. Los alimentos pueden retardar la absorción de las quinolonas. Mientras que la administración conjunta con otros medicamentos tales como: sales de aluminio, de magnesio o de hierro, impiden su absorción. Se unen escasamente con las proteínas plasmáticas, por lo tanto, tiene muy buena difusión. Alcanzan altas concentraciones en los tejidos y a nivel intracelular, atraviesan todas las barreras (próstata, placenta, meninges), más que nada cuando estas zonas se encuentran inflamadas. Pueden acumularse en el líquido amniótico y ser excretadas por la leche materna, lo cual indica que no son antibióticos ideales para prescribir en embarazadas, ni durante el amamantamiento.

Difieren en sus vías de eliminación. Generalmente cualquiera de las quinolonas lo hacepor vía renal, como fármaco inalterado, sobre todo en el caso de la Ofloxacina y la Lomefloxacina. Algunos metabolitos pueden sufrir circulación entro hepática.

Otras quinolonas como: Ciprofloxacina, Norfloxacina y **Flerofloxacina**, son eliminadas por riñón y bilis. Como todas las quinolonas alcanzan grandes concentraciones en el riñón, se deberá tener que considerar mucho a los pacientes con insuficiencia renal.

Efectos Adversos

Las quinolonas son en general bien toleradas. Las reacciones que producen suelen ser leves, y cesan al suspender la medicación.

Los efectos adversos más frecuentes son las alteraciones gastrointestinales (nauseas, vómitos, dolor abdominal, pérdida del apetito, etc.), seguidos de síntomas neuropsiquiátricos y de reacciones cutáneas de hipersensibilidad. Entre las manifestaciones neurológicas se encuentran los mareos, cefaleas, reacciones maníacas o psicóticas (en raras ocasiones). Estas reacciones podrían manifestarse sobre todo en pacientes con enfermedades previas del SNC: epilepsia, tumores cerebrales, arteroesclerosis, etc.

Cuando se administra una quinolona conjuntamente con un antiinflamatorio,teofilina o Foscarnet, se pueden presentar convulsiones.

Están contraindicacadas en los niños, ya que afectan el desarrollo de los cartílagos,en las embarazadas y durante la lactancia.

Indicaciones Clínicas

Se pueden administrar en infecciones urinarias, sobre todo las de primera generación. En prostatitis, ya que se concentran en el tejido prostático y son muy activas contra los enterobacilos.

En infecciones gastrointestinales, siendo sensibles a la Salmonella, E. Coli y Shigella.Las más indicadas son la ***Ciprofloxacina, Ofloxacina y Norfloxacina.***

También son activas sobre el *Streptococcus neumnoiae***,** en las neumonías,recomendándose la Levofloxacina.

Infecciones óseas y articulares, son sensibles ante el *Staphylococcus aureus***,** aislado de osteomielitis hematógenas, especialmente de los huesos largos, en pacientes jóvenes.

Infecciones de piel y tejidos blandos, en especial en casos de celulitis y piodermitis, sobre el *Streptococcus pyognes y S. aureus.*

Otros usos que pueden tener este grupo de antibióticos es sobre patógenos más atípicos como el caso de las *Chlamydia trachomatis*, siendo la única quinolona aprobada para el tratamiento de esta infección la ***ofloxacina***, que se debe administrar durante 7 días.

La Ciprofloxacina también puede ser empleada para el tratamiento de meningitis neumocóccica.

Las más eficaces contra el *Mycobacterium tuberculosis* y el *M. avium* son: la

Moxifloxacina, Ciprofloxacina y Ofloxacina.

En Odontología pueden utilizarse la ***Levofloxacina, la Ciprofloxacina o el Moxifloxacino***

La Ciprofloxacina, segunda generación, se dosifica 500 mg cada 12 hs por via oral o 200 a 400 mg cada 8 o 12 hs IV

La Levofloxacina, 3ra generación, puede administrarse en forma de comprimidos de 500 mg, 1 cada 24 horas o bien, en forma de ampollas de uso IV de 500 mg.

El Moxifloxacino, cuarta generación, la dosis es 400 mg cada 24 hs por vía oral o endovenosa

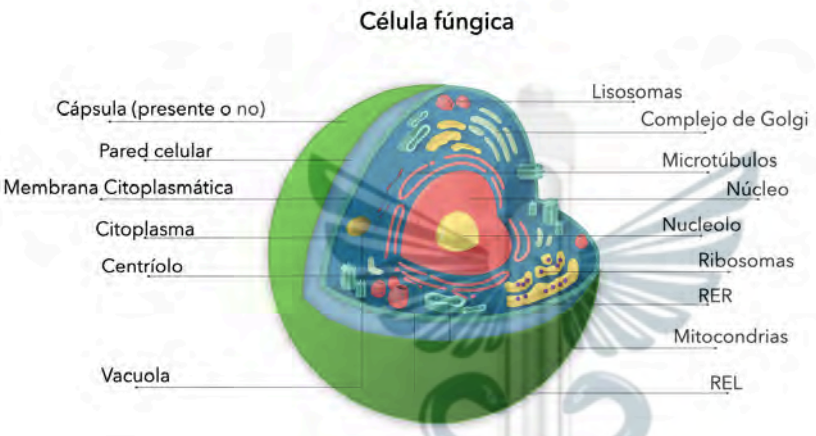
En odontología, la Levofloxacina y la Moxifloxacina, pueden indicarse en el tratamiento de periodontitis e infecciones óseas. En cambio, la Ciprofloxacina, es útil para completar el espectro sobre aerobios Gram negativos, al administrarlo junto a la Clindamicina o Espiramicina

FARMACOLOGÍA
FOUNLP

CAPITULO 3
ANTIMICOTICOS. ANTIVIRALES

ANTIMICOTICOS

Célula fúngica



ANTIMICOTICOS

Como consecuencia de la alteración de los mecanismos de defensa del huésped, los hongos saprófitos pueden ingresar con facilidad al interior de los tejidos vivos. Por ejemplo, el Cándida albicans es un residente normal de la cavidad bucal, pudiendo causar infecciones cuando disminuyen las defensas del huésped.

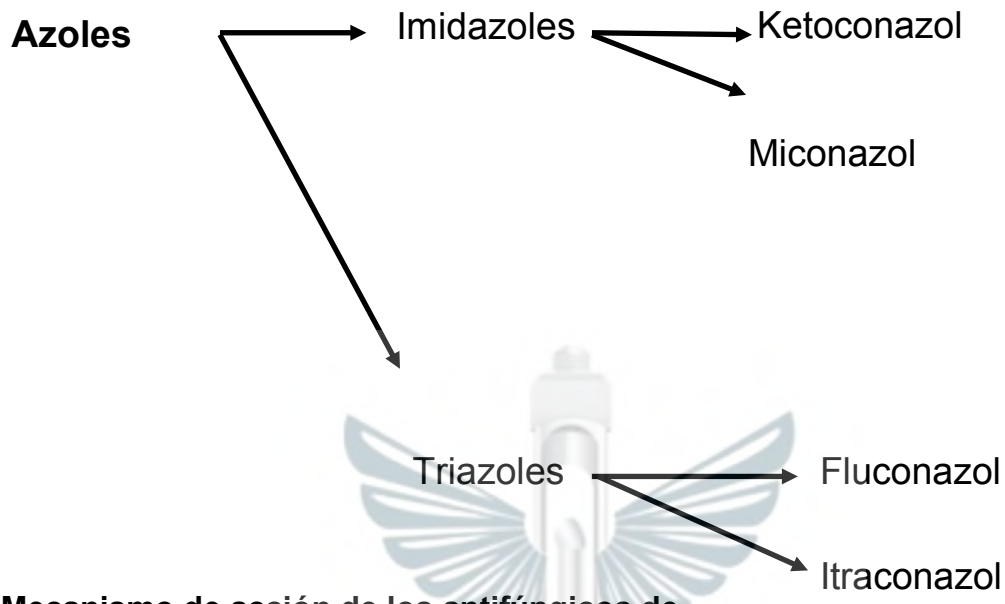
Estas enfermedades se tratan con ***fármacos antimicóticos o antifúngicos:*** sustancias que tienen efecto fungistático (inhiben desarrollo) o fungicida (matan).

CLASIFICACIÓN

Polienicos → Anfotericina B

→ Nistatina

FARMACOLOGÍA
F.O.U.N.L.P.



Mecanismo de acción de los antifúngicos de uso Odontológico

En cuanto al mecanismo de acción, los antifúngicos pueden afectar al hongo actuando sobre**:**

1. Ácidos nucleicos, inhibiendo la síntesis de DNA o RNA

2. Membrana, inhibiendo la síntesis de ergosterol, alterando la permeabilidad por rotura de la membrana

3. Pared, inhibiendo su síntesis.

El ergosterol es un componente lipídico de la membrana sobre el cual actúa la mayoría de los fármacos antimicóticos que indicamos en odontología. Es el esterol que predomina en las células fúngicas y, entre sus funciones, da fluidez e integridad a la membrana, permite la función apropiada de muchas enzimas unidas a ella y, al favorecer la función de la quitina sintetasa, permite el crecimiento y la división celular. Las levaduras (hongos unicelulares) y los hongos filamentosos (multicelulares) presentan, generalmente, yemas o células hijas, por lo que es preciso que la membrana sea bastante dinámica.

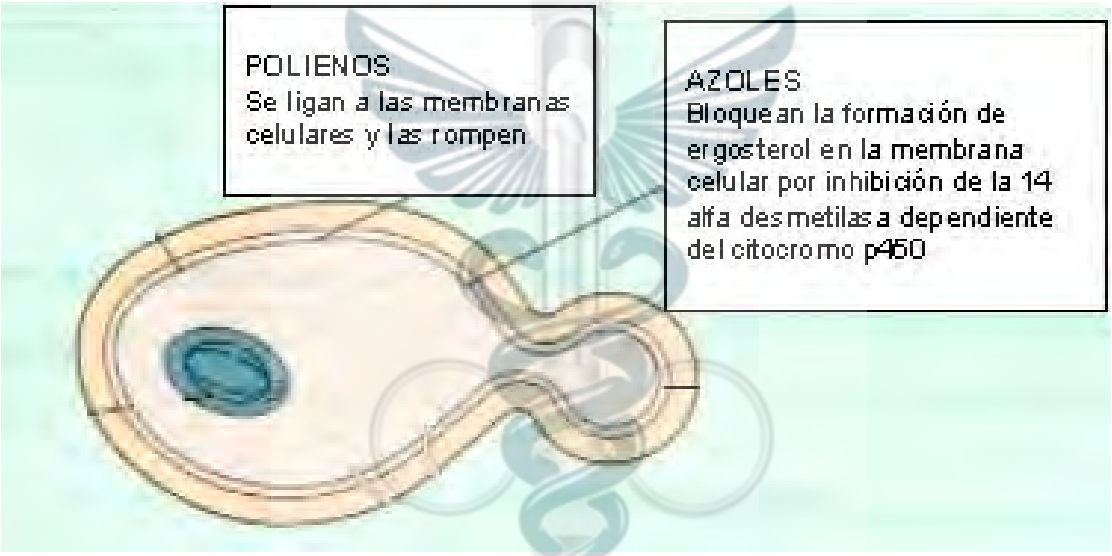
En la mayoría de los casos, el fármaco antimicótico actúa en la membrana citoplasmática del hongo, específicamente en la síntesis de ergosterol; esto ocurre, tanto con la familia de los **Polienicos**, a la que pertenecen la Anfotericina B y la Nistatina, como con la familia de los **Azoles**, que son los fármacos más utilizados en clínica.

FARMACOLOGIA
FO.U.N.L.P.

POLIÉNICOS

Este tipo de antimicóticos se **fijan firmemente a ergosterol** de las membranas celulares de los hongos. Dicha membrana se altera, posiblemente por la formación de poros del antimicótico, perdiendo las macromoléculas celulares y otros iones, causando un daño irreversible.

Anfotericina B:



Este antimicótico, es insoluble en agua, inestable a 37° C, pero es estable durante más o menos 4 semanas a 4°C.
Se lo puede administrar en forma microcristalina tópica, pero no se absorbe correctamente.

También se lo puede utilizar bajo una forma inyectable intravenosa, que se prepara con una solución coloidal.

Espectro: Inhibe la acción el Histoplasma capsulatrum, Coccidiodes inmitis, Blastomyces dermatitis y Criptococo Neaoformans. También se lo puede usar para el tratamiento de una meningoencefalitis producida por Naegleria.

Mecanismo de acción: se fija muy bien al ergosterol de la membrana de los hongos antes mencionados, la que responde formando poros, por donde se pierden iones y macromoléculas celulares, alterando no solo a la membrana, sino provocando también un daño irreversible en la célula.

Farmacocinética*:* este antimicótico no es bien absorbido por la vía gastrointestinal. Se fija en más de un 90 % a las proteína plasmáticas, y es eliminada por orina durante varios días después de haber terminado el

FARMACOLOGÍA
F.C.E.U.N.L.P.

tratamiento Se distribuye bien en los tejidos, pero solo alcanza del 2 al 3 % de la concentración sanguínea en el líquido cefalorraquídeo.

Uso terapéutico

Es útil para el tratamiento de micosis sistémicas. Se la aplica por vía intravenosa en forma lenta, en solución coloidal, cuya aplicación debe durar de 4 a 6 horas. La dosis inicial debe ser de 1 a 5 mg/kg/día hasta alcanzare una dosis final de 7 mg/kg/día. El tratamiento completo dura entre 6 a 12 semanas, administrando la dosis ente 2 a 3 veces por semana, y no debe ser mayor de 60 mg por día. También se lo suele utilizar para las úlceras de córnea, donde la dosis debe ser de 1mg/ml, goteando la conjuntiva cada 30 minutos.

Reacciones adversas

Las cantidades activas pueden alterar el funcionamiento renal y hepático, y en general puede causar escalofríos, náuseas, vómitos, fiebre y dolor de cabeza.

Nistatina:

Es un polienico estable en forma seca, pudiendo descomponerse rápidamente en presencia de agua o plasma. Actúa sobre los esteroles de la membrana del hongo, alterando su permeabilidad, y el transporte de macromoléculas, provocando la pérdida de cationes.

Farmacinética: no se absorbe fácilmente a partir de la piel, las membranas o la vía gastrointestinal. La Nistatina administrada por vía oral se excreta a través de las heces. No presenta grandes concentraciones en sangre, o tejidos. Puede resultar muy tóxica cuando se la aplica por vía parenteral.

Usos terapéutico: Se la utiliza para el tratamiento de la candidiasis oral y vaginal, en forma de ungüento, crema, suspensión, supositorio. En las candidiasis orales se lo utiliza en comprimidos para disolver en boca de 500000 UI, 1 cada 6 horas. También viene en suspensión de 100000 UI /ml para topicar o hacer buches c/6 hs durante 9 días. Es conveniente combinar el tratamiento con buches de bicarbonato de sodio, ya que los hongos se desarrollan en medios ácidos. También puede usarse en forma de pomada, sobre todo, en candidiasis causadas por el uso de prótesis.

Se lo utiliza para el tratamiento de MUGET. Este ocurre debido a la proliferación de un tipo de hongo, llamado Candida albicans. la mayoría de las personas (lactantes incluidos) tiene el hongo Candida en la boca y el tubo digestivo, algo que se considera normal si no crece excesivamente. En general, un sistema inmunitario sano y algunas bacterias "buenas" controlan la cantidad de este hongo en nuestro cuerpo.

FARMACOLOGIA FOUNLP

Sin embargo, si el sistema inmunitario está debilitado (por una enfermedad o tratamientos como la quimioterapia) o no está desarrollado por completo (como en los bebés), la Candida puede crecer demasiado dentro del tracto digestivo y provocar una infección. El muguet, puede afectar a cualquiera, pero es más común en bebés menores de 6 meses y en adultos mayores. Un bebé con esta patología , tendrá la piel de las comisuras de la boca agrietada o placas blanquecinas en los labios, la lengua o la cara interna de las mejillas. Algunos bebés no podrán alimentarse bien o sentirán incomodidad al succionar porque sus bocas están irritadas, pero muchos de ellos no sentirán ni dolor ni malestar. Se administra de manera local.

En la población adulta se registra desde hace años una resistencia mundial

- Dosis usual adulto : 500.000 UI cada 6 hs. En comprimidos para disolver en boca o crema en el caso de queilitis angular .

- Niños : suspensión oral 100.000 UI / ml para topicación o enjuagues

AZÓLICOS

Son un grupo de antimicóticos que actúan inhibiendo a los hongos mediante el bloqueo de la biosíntesis del ergosterol de la membrana.

A este grupo pertenecen:

-Miconazol

FARMACOLOGÍA
F.O.U.N.L.P.

Se lo utiliza al 2 % en forma de crema o **gel**, siendo esta última forma ideal para odontología para micosis como por ejemplo candidiasis subplaca protética. También se lo puede administrar por vía intravenosa (30mg/kg/día), en el caso de micosis diseminadas.

Entre los efectos adversos que puede originar podemos mencionar los vómitos, la hiperlipidemia, tromboflebitis, y trastornos hematológicos.

Uso : Candidiasis subplaca protética al 2 % dos veces por día.

-**Ketoconazol**:

Es un antimicótico imidazólico (dentro de los azoles). Es el primero que se pudo administrar por vía oral, y resultó eficaz para el tratamiento de micosis sistémicas. Se puede administrar por esta vía, en forma de comprimidos de 200 mg y 400 mg en una sola dosis por día junto con los alimentos. Es bien absorbido, y se distribuye ampliamente en los tejidos., siendo baja la concentración en el sistema nerviosos central.

Se la indica para el tratamiento de candidiasis orales durante 1 a 2 semanas, y para las dermatofitosis durante 3 a 8 semanas. También se lo utiliza para el tratamiento de micosis profundas tales como: Paracoccidiodis, Histoplasmosis y Bastimicosis. Cuando se indican 200 mg por vía oral las concentraciones máximas pueden llegar a los 2 o 3 mg/ml, persistiendo su efecto durante 6 o más horas.

De forma Local se administra al 2 % en crema .

***Farmacocinética**:* su absorción se puede alterar por la acción de antiácidos, rifampicina o cimetidina. Aumenta la concentración de ciclosporina, mediante la inhibición del citocromo P-450.Con respecto a sus efectos adversos puede causar vómitos, exantemas cutáneos, y elevación de las transaminasas.

No se absorbe en el tracto gástrico y es muy hepatotóxico .

Efectos Adversos : vómitos, diarreas, somnolencia , hepatotoxicidad. Tiene interacciones con quebrantes, antiácidos y antihistamínicos AntiH1. Eleva la acción de los anticoagulantes.

Fluconazol:

FARMACOLOGÍA
F.C.U.N.L.P.

Es una droga que se encuentra dentro de los azoles, es un bistriazol. Es más hidrosoluble y se absorbe más rápidamente por vía gastrointestinal que el Ketoconazol. Su concentración plasmática es alta cuando se lo administra por vía oral, o por vía intravenosa.

Se distribuye muy bien en los tejidos y los líquidos corporales, incluyendo el líquido cefalorraquídeo. Se excreta mayormente por orina. Su vida media es de aproximadamente de 30 horas, y se puede prolongar en los pacientes con insuficiencia renal.

Aplicaciones terapéuticas: es utilizado para el tratamiento de las candidiasis orales y esofágicas por vía oral, administrando de 100 mg a 200 mg cada 24

horas, pudiendo ser eficaz en candidiasis sitémicas, y en los pacientes inmunodeprimidos.

También se lo puede aplicar en el caso de la memengitis criptocóccica en los pacientes con SIDA, en los cuales se administran 600 mg por día. Efectos adversos: vómitos, diarrea, exantemas y en ciertas ocasiones puede causar alteración del hígado.

Normalmente para las micosis orofaríngeas se administra una dosis de 50 mg por día durante 7 a 14 días.

Itraconazol: es otro azólico que posee un buen efecto terapéutico sobre la aspergillosis y otras infecciones micóticas graves.

El itraconazol se puede administar en forma de solución, siendo la dosis recomendad de 5 mg/kg por día o 100 a 600 mg/día. Generalmente, se aconseja iniciar el tratamiento por vía intravenosa con la solución de Itraconazol cuya dosis será de 200 mg, 2 veces al día durante 48 horas, y se continúa con 200 mg diarios, durante 5 días más. El tratamiento continúa luego por vía oral, con la solución antes mencionada (5 mg/kg/día), controlando la neutropenia. Una vez que los niveles de leucocitos se han recuperado y vuelven a ser normales, se puede continuar el tratamiento mediante càpsulas de itraconazol. La eficacia de este medicamento puede verse alterarse por diferentes factores:

a- La diarrea asociada al solvente, que al ser persistente, puede alterar la absorción del Itraconazol.

b-Las lesiones del tubo digestivo propias de la enfermedad.

c-Las interacciones con otros Fármacos.

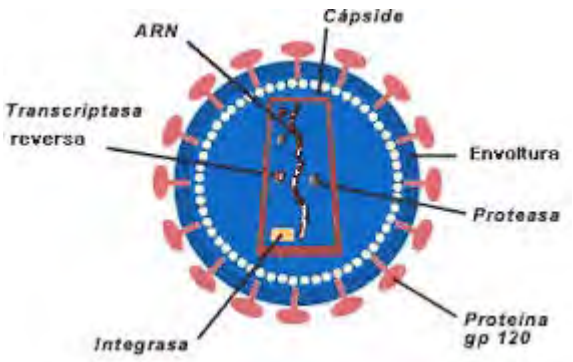
Se utiliza para micosis profundas como Histoplasmosis y Blastomicosis.

FARMACOLOGÍA
FOUNLP

ANTIVIRALES

Los virus son agentes parasitarios intracelulares obligados, de tamaño muy inferior a lo visible (20 a 300 nm) y que no está compuesto por células, se reproduce a expensas de células huésped utiliza los mecanismos de replicación genética que ella posee y, por lo general, ocasionándole daños en el proceso. Un virus individual recibe el nombre de virión. Están constituidos por un solo ácido nucleico, ADN o ARN. Lo que permite clasificarlos en virus ARN o ADN . Los virus tienen estructuras variadas.

1. Ácido nucleico; 2. Unidades proteicas del virus; 3. Cápside.



FÁRMACOS ANTIVIRALES

Al ser los virus son parásitos intracelulares obligados cuya réplica depende de los procesos metabólicos de la célula huésped y debido a que en muchos casos, la multiplicación de estos microorganismos se produce en el momento en que aparecen los primeros síntomas clínicos, o poco tiempo antes, los antivirales deberían comenzar su acción antes de la aparición de los signos y síntomas de las virosis, para poder inhibir a los virus durante su reproducción o en la etapa inicial de la infección.

Los antivirales se clasifican en:

1. NO RETROVIRALES

- Agentes que actúan contra los herpes virus

Aciclovir Valaciclovir
Ganciclovir Valganciclovir

- Agentes que actúan contra la hepatitis

Adefovir dipivoxil
Interferón-alfa
Lamivudine
Interferón alfa pegilado

- Agentes que actúan contra la influenza

Amantadita oseltamivir

Rimantadina zanamivir

- Otras agentes antivirales

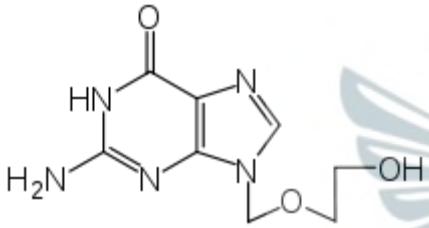
Ribavirina Imiquimod

FARMACOLOGÍA
F.O.U.N.L.P.

Aciclovir

El aciclovir es un derivado de la guanosina. Es un antiviral selectivo contra virus herpes simple tipo 1 y 2 y el virus varicela zoster, seguido por el virus del Epsteim Barr y su actividad es prácticamente nula con el citomegalovirus. En el interior del huésped, se transforma en un monofosfato por la acción de enzimas que posee el huésped, y pasa a ser acicloguanosina triofosfato.

Su acción es la de inhibir la ADN polimerasa viral y por ende, la síntesis del ADN viral. Posee la particularidad de actuar solamente en el estadío de réplica del virus.



Farmacodinamia:

El mecanismo de acción se basa en sufrir una fosforilación selectiva dentro de las células infectadas. Estos virus poseen una enzima, timidina quinasa que convierte el aciclovir en un monofosfato. El monofosfato es luego fosforilado por las enzimas de las células huésped a acicloguanosina trifosfato, que inhibe el ADN polimerasa viral y la síntesis del ADN viral.

Farmacocinética

Se puede administrar tanto por vía tópica, oral y parenteral.

Se absorbe poco por vía oral (entre un 15 a 30%) aunque estas concentraciones son suficientes para lograr un efecto terapéutico. No hay efecto significativo de los alimentos sobre la absorción del aciclovir. Su semivida plasmática es corta entre 2.5 a 3 horas.

Se distribuye ampliamente por todos los tejidos, encontrándose las mayores concentraciones en el riñón, hígado e intestino.

En el líquido cefalorraquídeo las concentraciones alcanzan el 50% de las concentraciones plasmáticas. Atraviesa la barrera placentaria y su unión a proteínas es baja.

Se metaboliza en el hígado por fosforilación selctiva, siendo el metabolito resultante el 9-carboximetoximetilguanina.

Se excreta principalmente por la orina, mediante filtración glomerular y secreción tubular. La mayor parte es aciclovir no modificado; de un 10 a u 15% corresponden a 9-carboximetilguanina, único metabolito conocido.

Uso Terapéutico

El aciclovir puede administrarse de diferentes formas, entre las que podemos mencionar:

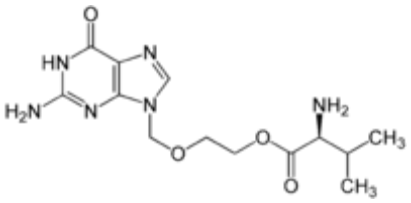
Aciclovir por vía oral, en forma de comprimidos de 200 mg siendo la dosis usual 400 mg en pacientes inmunocompetentes y 800 mg en individuos inmunodeprimidos.

FARMACOLOGÍA FOUNLP

Con respecto al ritmo posológico dependerá de la virosis. En ambos casos ante un hespes simple labial o bucal será cada 8 hs, pero en virosis sistémicas más graves, se debe administrar cada 4 horas, cinco veces al día, salteando la dosis que interrumpe el sueño.
El mismo, no posee demasiado efecto terapéutico en caso de lesiones recurrentes en cavidad oral o zona genital. Al ser tomado durante 4 a 6 meses en forma profiláctica, puede reducir la frecuencia y la gravedad.
También se lo puede administrar en forma de crema al 5 %, siendo efectivo en lesiones mucocutáneas producidas por el herpes simple.
También viene en forma de jarabe de 4 g, en envases de 100 ml para uso pediátrico, prescribiéndose 15 mg/kg.
Pueden existir ciertos herpes simple resistentes al efecto del aciclovir, que son deficientes en timidita quinasa durante el tratamiento, en este caso, pudiendo responder en cambio al efecto del Foscarnet.
Efectos adversos
Al administrar aciclovir por vía tópica el paciente puede experimentar sensación de hormigueo y quemazón luego de cada aplicación.
Si es por vía oral, el fármaco es bien tolerado, pueden ocurrir cefaleas, náuseas, malestar general y efectos sobre el sistema nervioso central.
Cuando se lo administra por vía parenteral pueden observarse exantemas, sudoración, vómitos, y descenso de la presión arterial.
Puede afectar a los pacientes que padecen neuropatías, disminuyendo dicho efecto al suspender el medicamento.
El aciclovir está contraindicado en pacientes con patología renales y con hipersensibilidad a la droga. Está contraindicado en caso de lactancia, debido a que posee eliminación a través de la leche materna.
Interacciones
El probenecid, produce un aumento de las concentraciones plasmáticas y vida media del aciclovir.
El metotrexato o interferón administrados en forma simultánea con el aciclovir i.v. pueden producir anomalías neurológicas.
La administración de aciclovir a pacientes que están en tratamiento con fenitoína, puede ocasionar una disminución en las concentraciones pericas de fenitoína, con perdida de control sobre la convulsiones.
Administrado con ketoconazol, se potenciarían los efectos antivirales del aciclovir.

Valaciclovir
Es un éster del aciclovir, es una prodroga que en su administración oral es de fácil absorción, y se transforma en aciclovir.
De esta manera se logró mejorar al aciclovir para que tenga mayor tolerancia sistémica, mejor vida media, y se puede utilizar con precaución en pacientes con alteraciones renales.

FARMACOLOGÍA FOUNLP



Farmacodinamia

Dentro de la célula huésped, el valaciclovir, ya transformado en aciclovir, es fosforilado en aciclovir monofosfato por acción de la timidin-quinasa por el VVZ o el VHS. Este se acumula preferentemente en células infectadas por herpes virus, por parte de enzimas celulares que lo convierten en su forma activa trifosfato.

El compuesto compite con la 2'- desoxiguanosina como sustrato de la DNA polimerasa viral, lo que ocasiona la interrupción inmediata de la actividad enzimática y se incorpora además a la cadena de DNA del virus.

Farmacocinética

Luego de su administración oral, valaciclovir se hidroliza rápidamente y se convierte en aciclovir y L-valina un aminoácido esencial natural. La biodisponibilidad de aciclovir a partir de 1000 mg de valaciclovir es del 54% y no se ve reducida por el alimento.

Las concentraciones plasmáticas máximas de valaciclovir son sólo el 4% de los niveles de aciclovir, se producen a un tiempo medio de 30 a 60 minutos después de la dosis. Es eliminado en gran parte por orina.

Uso terapéutico

El valaciclovir se administra por vía oral en forma de comprimidos en los siguientes casos:

Para el herpes simple, en comprimidos de 500 mg, 1 cada 12 horas.

Para el herpes zoster, en comprimidos de 1 g cada 8 horas durante 7 días.

Se puede prescribir en ancianos.

Efectos adversos

Al ser una prodroga del aciclovir los efectos adversos del valaciclovir son similares a los del aciclovir. En muy pocos casos, se han demostrados efectos asociados al valaciclovir que no los presenta el aciclovir, como casos de síndrome urémico hemolítico en pacientes transplantados e infectados con HIV.

FARMACOLOGIA
F.O.U.N.L.P.

Interacciones

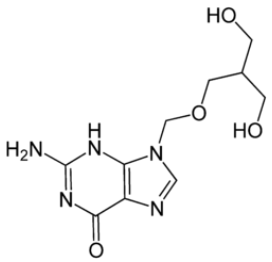
Administrado junto a Cimetidina, se puede producir un mayor riesgo de toxicidad por Valaciclovir (Náuseas, vómitos, diarrea, nefrotoxicidad.), debido a la producción de altas concentraciones plasmáticas de mismo. Monitorear signos de toxicidad por el antiviral y ajustar dosis.

Junto a Tenofovir: puede aumentar la toxicidad del ambas drogas por disminución de su clearance renal debido a competencia en la secreción tubular renal. Se recomienda monitorear los signos de toxicidad de ambos antivirales y dosis.

Con Zidovudina: puede potenciar los efectos depresores del sistema nervioso central. El mecanismo de producción no es claro. Se recomienda monitorear al paciente.

Ganciclovir

Es una 9- 1,3 hidroxi-2 propoxi metil guanina, que penetra en las células infectadas con el citomegalovirus y es fosforilado a trifosfato el cual inhibe la ADN polimerasa del citomegalovirus. De esta manera, se suprime el crecimiento de la cadena de ADN e inhibe la réplica del virus. Está indicado principalmente para infecciones por citomegalovirus en pacientes inmunodeprimidos.



Farmacodinamia

Su mecanismo de acción es penetrar por difusión pasiva dentro de la célula diana, y ser fosforilado a ganciclovir-trifosfato. A través de la acción enzimática inhibe la síntesis del ADN víral.

Farmacocinética

La administración más frecuente es por vía intravenosa de 5 a 10 mg/kg por día, durnate 14 días. Pero en algunos casos, al supender la medicación, se puede reanudar la réplica del virus.

El tratamiento se completa, con una dosis de sostén de 5 mg/kg por día, de 3 a 5 veces por semana.

Actualmente se presenta en forma oral con dosis mayores que permite alcanzar concentraciones plasmáticas mayores.Una vez absorbido se distribuye ampliamente por todos los tejidos, especialmente el humor acuoso del ojo y el líquido cefalorraquideo.en las que presenta elevada biodisponibilidad alrededor del 90% su unión a proteínas plasmática es baja (1-2%). En pulmón e hígado alcanza concentraciones similares a las plasmáticas.Atraviesa la barrera placentaria y se elimina por leche materna. No experimenta metabolización hepática significativa. Su eliminación es renal por secreción tubular y filtración glomerular.

Efectos adversos

Los efectos adversos más importantes del ganciclovir, son: leucopenia, trombocitopenia, alteración de la función renal y convulsiones, aumentando el grado de toxicidad, en caso de insuficiencia renal.

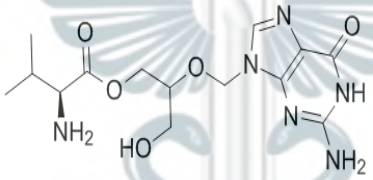
Interacciones

FARMACOLOGÍA FO UNLP

El ganciclovir, puede interatuar con fármacos mielotóxicos tales como la azidobudina, pentamicina, entre otros. Está contraindicado en pacientes con convulsiones o insuficiencia renal aguda.

Valganciclovir

Es un profármaco del ganciclovir, que administrado por vía oral, se transforma rápidamente en ganciclovir por la acción de estearasas intestinales y hepáticas. Penetra en las células infectadas con el citomegalovirus y es fosforilado a trifosfato el cual inhibe la ADN polimerasa del citomegalovirus.
De esta manera, se suprime el crecimiento de la cadena de ADN e inhibe la réplica del virus. Está indicado principalmente para infecciones por citomegalovirus.



Farmacodinamia

Su mecanismo de acción es penetrar por difusión pasiva dentro de la célula diana, y ser fosforilado a ganciclovir-trifosfato. A través de la acción enzimática inhibe la síntesis del ADN víral.

Farmacocinética

El valganciclovir se absorbe bien por el tracto gastrointestinal y se metaboliza rápidamente a ganciclovir en la pared intestinal y el hígado. La biodisponibilidad absoluta del ganciclovir a partir de su precursor el valganciclovir es del 60% aproximadamente. Se recomienda administrar este fármaco conjuntamente con los alimentos, ya que estos aumentan considerablemente su absorción. Dada la rápida conversión del valganciclovir en ganciclovir, no se ha determinado la unión de valganciclovir a las proteínas. Los datos obtenidos en vivo con un modelo de placenta humana muestran que el valganciclovir atraviesa la barrera placentaria y que el mecanismo más probable de entrada es por simple difusión. No se han detectado metabolitos. La excreción renal en forma de ganciclovir por filtración glomerular y secreción tubular activa constituye la principal vía de eliminación.

FARMACOLOGIA
F.O.U.N.L.P.

Se utiliza con una dosis de ataque por vía oral con alimentos, 900mg dos veces al día. Dosis de mantenimiento: vía oral con alimentos, 900mg, una vez al día

Efectos adversos

Incluyen diarrea, náuseas, neutropenia, fiebre, candidiasis oral, cefalea, fatiga, vómitos, dolor abdominal, dolor epigástrico, estreñimiento, fatiga, anorexia, adelgazamiento, deshidratación, edemas, anemia, trombocitopenia, dermatitis, sudoración nocturna, prurito, tos, disnea, insomnio, mareos, neuropatía periférica, parestesias, visión borrosa, artralgias e infección urinaria.

Puesto que el ganciclovir es mutagénico, teratogénico, antiespermatogénico y carcinogénico, se considera que valganciclovir es potencialmente teratogénico y carcinogénico en el humano, y se estima que inhibe transitoriamente la espermatogenia.

Interacciones

En pacientes tratados con imipenem/cilastina y ganciclovir, se han descrito convulsiones, por lo que debe evitarse el uso combinado, a menos que los beneficios superen los riesgos.

Valganciclovir puede elevar las concentraciones plasmáticas de didanosina. Vigilar el tratamiento y eventual toxicidad. Puesto que la administración de probenecid con ganciclovir reduce el aclaramiento renal del ganciclovir, se recomienda administrar con precaución y vigilar estrechamente si se producen efectos adversos asociados al valganciclovir en los pacientes tratados con probenecid y valganciclovir. Administrar con precaución zidovudina (AZT) con valganciclovir, ya que ambas sustancias pueden causar neutrocitopenia y anemia. Se recomienda realizar ajustes de dosis de valganciclovir cuando se administra conjuntamente con micofenolato mofetil, ya que ambos pueden competir por los mecanismos de la secreción tubular e incrementar las concentraciones plasmáticas de ambas sustancias. No se ha detectado interacción entre valganciclovir con zalcitabina y estavudina.

A pesar de que la trimetoprima disminuye la aclaración renal del ganciclovir, no se considera necesario realizar ningún ajuste de dosis de valganciclovir cuando se administra conjuntamente con trimetoprima. La toxicidad puede aumentar cuando se administra ganciclovir con otros fármacos mielosupresores o asociados a trastornos renales (por ejemplo: dapsona, pentamidina, fluocitosina, vincristina, vinblastina, adriamicina, anfotericina B, análogos nucleosídicos e hidroxiurea).

Por ello, se recomienda que estos fármacos sólo deben utilizarse junto con valganciclovir cuando los beneficios esperados sean mayores que los riesgos.

En un modelo animal, no se observó ninguna interacción del valganciclovir con el valaciclovir, la didanosina, el nelfinavir, la ciclosporina, el omeprazol y el micofenolato mofetil.

FARMACOLOGÍA
F.O.U.N.L.P.

CAPITULO 4

FÁRMACOS DE ACCIÓN LOCAL.

Los fármacos de acción local son aquellos que producen una acción en la región que selos aplica. También reciben el nombre de acción tópica. En este tipo de medicamentos no hay absorción, por ende, no llegan al torrente sanguíneo, solo actúan a nivel de la dermis, esta acción farmacológica se realiza especialmente sobre piel y mucosas, factor que los diferencia de los fármacos de acción sistémica.

Características de los fármacos de acción local

- Incluyen algunos agentes que actúan solo mecánicamente.
- La intensidad de la acción depende de la concentración del fármaco en el sitio en el cual se aplican.
- El efecto que producen también se relaciona con la concentración del fármaco.
- Son importantes los vehículos utilizados (acuosos u oleosos)
- La aplicación y remoción del fármaco de acción local, influye en el resultadoterapéutico.

Efectos adversos

Algunos fármacos de acción local podrían ocasionar ciertos efectos adversos entrelos que podemos mencionar:

- Irritación en el sitio de aplicación
- Pigmentación de los tejidos
- Alergias
- Fotosensibilidad
- Toxicidad sistémica
- Alteración del equilibrio del sitio de acción.

FARMACOLOGÍA
F.O.U.N.L.P.

Fármacos de acción local más utilizados en Odontología

De acuerdo a la acción los podemos clasificar en:

a- De acción física

Son drogas protectoras, que forman una capa aislante y se clasifican en:

- Emolientes
- Demulcentes

Emolientes

Son sustancias que se aplican en forma tópica sobre la piel para protegerla, ablandarla y mantener o restaurar su elasticidad. Ocasionalmente se los puede aplicar sobre la mucosa. Los emolientes son sustancias que suavizan la piel y crean una capa lipídica y protectora que evita la pérdida de agua por evaporación. Desde un punto de vista fisicoquímico, los ingredientes de la fase oleosa de una emulsión cosmética van a determinar su efecto sobre la piel. Es decir, indicarán su capacidad para hidratar, provocar oclusión, dispersar o suavizar.

Acción farmacológica

Este tipo de fármacos protegen la piel cubriéndola con una capa que evita o reduce laexposición a los factores irritantes del medio ambiente (frío, calor, viento y luz). Éstos,forman una cubierta poco permeable al agua, evitando la desecación por evaporación. Atraen y retiene el agua en el lugar. Los emolientes pueden ser:

a- Sustancias liposolubles:

- Vaselina sólida o líquida
- Lanolinas
- Manteca de cacao

Estos medicamentos lubrican la superfície de la piel y la hacen más flexible

.b- Sustancias higroscópicas:

- Glicerina
- Propilenglicol
- Polietilenglicol

FARMACOLOGÍA
F.C.E.U.N.L.P.

Toman la humedad del medio ambiente permitiendo una mayor hidratación de la capacórnea.

Demulcentes

Son medicamentos que se aplican en forma tópica para proteger y lubricar lasmembranas mucosas.

El demulcente natural de la cavidad bucal es la saliva Esta ofrece la protecciónу lubricación necesaria para que se cumplan funciones importantes

PAPEL DE LA SALIVA

• Promueve la comodidad de la boca.

• Facilita la función de la boca tales como la fonación, masticación y la deglución.

• Limpia y fortalece los dientes.

• Previene el mal aliento y los trastornos gastrointestinales.

• Protege contra bacterias dañinas.

• Mantiene el PH correcto.

• Alienta a las bacterias saludables.

• Salvaguarda la salud general y el bienestar.

• Neutraliza los ácidos.

• Lava los restos de comida.

CONSECUENCIAS ORALES DE LA FALTA DE SALIVA

• Infección en tejidos blandos Inicio temprano del problema.

• Caries dental.

• Gingivitis / Periodontitis Mucositis.

• Candida albicans.

• Erosión y ulceración.

• Halitosis persistente.

• Fisuras en la boca.

Los demulcentes son fármacos que se suelen utilizar en pacientes tratados con medicamentos neoplásicos o antiparkinsonianos que resecan la cavidad bucal. Devuelve la viscosidad de la saliva y su contenido en mucina.

FARMACOLOGÍA
F.C.U.N.L.P.

Acciones farmacológicas

Poseen un efecto protector sobre las mucosas, adhiriéndose a ellas y formando una capaque a su vez lubrica. Esto se produce por su consistencia líquida, viscosa y pastosa.

Este tipo de medicamentos se pueden clasificar en:

a- Sustancias coloidales

Son sustancias higroscópicas y de mayor peso molecular que se utilizan para que se adhieran a las mucosas y no se desprendan con facilidad. Generalmente se usan gomas para su composición las cuales pueden absorber agua. En algunos casos se los usa como adhesivos a la cavidad bucal, ej. en la adherencia de las prótesis dentales, que se expenden en forma de polvo o pastas como el caso de la Baraya y eltragacanto. Otros vienen en forma de geles adhesivos. Entre éstas encontramos:

- Carboximetilcelulosa (ej. Orabase)
- Goma tragacanto
- Karaya

b- No coloidales

Son sustancias basadas en la viscosidad, son solubles al agua. Ej glicerina.

Otro demulcente es la ***saliva artificial***. En la cavidad bucal la saliva actúa como un demulcente natural, pero en ciertas circunstancias, se debe recurrir al uso de la saliva artificial la que se describe a continuación. Es un medicamento que se utiliza como paliativo, con la finalidad de aliviar los síntomas, restituir las funciones lubricantes, humectantes y preventivas. El agregado de fluoruros a la solución previene además la formación de caries.

En los tratamientos sistémicos solo se indica cuando existe un trastorno funcional,como en el caso de la obstrucción de las vías de inervación u obliteración de los conductos salivales.

FARMACOLOGÍA
F.O.U.N.L.P.

Componentes de la saliva artificial

En su composición encontramos: carboximetilcelulosa, electrólitos, fluoruros y conservantes.

Solución Oral

Cada 100 ml contiene:

Hidroxipropilmetilcelulosa 1 g

Solución xilitol 70 %

Cloruro de potasio 0,1 g

Fluoruro de sodio 0,2 mg

Cloruo de calcio 15 mg

Sulfato de potasio 40 mg

Metilparabeno 0,1 g

Agua destilada c.s.p 100 ml

pH: 7

Aplicación: se utiliza con un atomizador que se aplica sobre la cavidad bucal, en la cantidad quesea necesario.

Presentación: se presenta con un envase atomizador que contiene 150 ml, con un gotero 20 mlpara un tratamiento local.

También puede adquirirse en forma de spray de 50 ml, en este caso, se deberá oprimir la válvuladurante 1 o 2 segundos.

Indicaciones:

Se utiliza como humectante y lubricante de la cavidad bucal en caso de patologías de glándulas salivales.

En estrés

Prótesis dentaria

Diabéticos

Toma de medicamentos que produzcan sequedad en la cavidad bucal.

FARMACOLOGÍA
F.O.U.N.L.P.

GEL EQUILIBRIO ORAL

Es un sustituto de la saliva artificial que contiene humectantes intensivos que lubrica las encías

Protege también contra caries, sangrado de encías y mal aliento.

Forma farmacéutica: crema dental, enjuague antiplaca, gel humectante y spray humectante

Composición química:

Agua purificada

Lactoperoxidasa

Betaina

Extracto de té verde

Acesulfame K

Lactoferrina

Lisozima

Beta D-Glucosa

Glucosaoxidsa

Xilitol

Tiocinato de Potasio

Natrosol

Características

- Formulado con un polímero viscoso y rico en agua.
- Libera lentamente moléculas activas.
- Forma una barrera hidratante sobre la mucosa seca.
- Viscosidad, elasticidad y textura similares a la saliva.
- Enzimas salivales, proteínas y electrolitos.
- Xilitol.

FARMACOLOGÍA
F.O.U.N.L.P.

Beneficios

- Alivio rápido y prolongado de la sequedad durante horas, especialmente de noche.
- Ayuda a prevenir la pérdida de agua transepidérmica.
- Mejora la función de la boca.
- Acción antimicrobiana inmune y no inmune.
- Fomenta la salud bucal y el aliento fresco.
- Ayuda a mantener el PH normal y protege contra la caries.
- Ayuda a los procesos curativos naturales de la boca.

● Mantiene el equilibrio natural de la boca
● Ayuda a prevenir Candida albicans

Adhesivos para prótesis

Si bien para los prostodoncistas, lo ideal es que el portador de prótesis no necesite fijar su aparato con adhesivos, este grupo de fármacos tienen sus indicaciones: daño sobre el soporte periodontal (óseo y mucoso) por uso continuado de prótesis removibles, pacientes con rebordes muy reabsorbidos, pacientes con hiposialia o xerostomía, personas como actores, cantantes, locutores, trabajadores en constante contacto verbal con otras personas. Algunos de sus componentes, poseen acción demulcente

Adhesivos para prótesis están compuestos por:

COMPONENTE	**ACCION**	**FUNCION**
CALCIO/ZINC	Adhesivo	El zinc ayuda a fijar las prótesis dentales y mantener la adherencia adecuada para que pueda hablar, comer y masticar con total confianza. Únicamente utilizamos las cantidades de zinc que son seguras, así que no tiene por qué preocuparse.
GOMA DE CELULOSA	Adhesivo	Un ingrediente que ayuda a fijar su prótesis dental. Al adherirse firmemente en su sitio, puede comer y hablar con total confianza. Estos aglutinantes se utilizan también habitualmente como aditivos alimentarios en helados, mayonesas, salsas o mermeladas para que tengan más consistencia.
ACEITE MINERAL	Base de crema	Un componente fino, incoloro e inodoro que lleva otros ingredientes adhesivos y ayuda a ofrecer la textura adecuada gracias a su consistencia cremosa. Es muy conocido por su uso en muchos cosméticos, como cremas hidratantes, maquillaje y aceites para bebé.

FARMACOLOGÍA
F.O.U.N.L.P.

Adhesivos para prótesis están compuestos por (cont.):

COMPONENTE	ACCION	FUNCION
PETROLATO	Base de crema	Un ingrediente un poco más espeso y suave que contribuye a aportar la textura adecuada a la crema de la prótesis, de manera que pueda usar el adhesivo más fácilmente. Podría conocerlo de otros productos, como la vaselina.
SÍLICE	Espesante	Un ingrediente que aumenta la viscosidad y hace que la crema de la prótesis sea más espesa. Contribuye a aportar la consistencia cremosa adecuada para aplicar el producto fácilmente. Se utiliza habitualmente en maquillaje o pasta de dientes.
COLORANTES	Color	Un ingrediente que contribuye a aportar al producto un color similar al de las encías, de manera que, en caso de que sobresalga, resulte prácticamente invisible.
SABOR	Sabor	Un ingrediente que contribuye a conseguir un mejor sabor en el adhesivo, ya que los demás ingredientes no saben tan bien por sí mismos.
SACARINA SÓDICA	Edulcorante	Contribuye a conseguir un mejor sabor. Un edulcorante artificial sin energía alimentaria efectiva que contribuye a aportar el sabor y la dulzura deseados al adhesivo, ya que los demás ingredientes no saben tan bien por sí mismos. Se utiliza habitualmente en pastas de dientes para aportar un sabor agradable.

FARMACOLOGIA F.O.U.N.L.P

De acción mecánica

- Protectores mecánicos.

Están constituidos por sustancias inertes o poco activas, que trabajan mecánicamente aislando eltejido para protegerlo de agentes irritantes infecciosos.

Estos se pueden clasificar de acuerdo al sitio de aplicación en:

Sobre piel y mucosas: yesos-apósitos-vendas

Sobre mucosa bucal: gasa vaselinaza o medicada- cementos quirúrgicos.

Sobre tejidos dentarios: selladores de fosas y fisuras-barnices cavitarios-bases cavitarias

De acción química

Astringentes

Son sustancias que sobre la piel y las mucosas producen una precipitación superficial de proteínas que forman una capa protectora, además de condensar la superficie sobre la cual actúan. No provocan la muerte celular. La película que se forma se comporta como una cubiertadefensiva que impide la entrada de microorganismo o agentes externos. No permite la salida de secreciones, plasma, etc.

Entre los astringentes más utilizados se encuentran:

- Cloruro de Zinc 8-10 %
- Sulfato de cobre 0,5-2 %
- Tanino 0,5-2 %

Cáusticos

Son sustancias que pueden destruir a los tejidos vivos, ya que precipitan o desnaturalizan a lasproteínas en profundidad. En consecuencia, forman en ciertas ocasiones escaras.

FARMACOLOGIA
F.O.U.N.L.P.

El cáustico más utilizado en Odontología es el ***hidróxido de calcio*** en una concentración del 5 %.Otros cáusticos son:

- Nitrato de plata del 5 al 10 %
- Ácido tricloroacético al 50 %.

Queratolíticos

Son medicamentos que se aplican en forma tópica, ayudan a remover las capas queratinizadasde la piel.

Entre ellos encontramos:

- Ácido salicílico 1-10 %
- Resorcinol 5 %

Queratoplásticos

Tiene una acción opuesta a los queratolíticos. Estimulan la formación de capas queratinizadas.Podemos encontrar:

- Ácido salicílico 0,1-0,6 %
- Resorcinol 1-10%

FARMACOLOGÍA
F.O.U.N.L.P.

CAPITULO 5

FARMACOLOGÍA DE LA HEMOSTASIA

Después del dolor y la inflamación, una de las urgencias más frecuentes en el consultorio o servicio odontológico son las hemorragias posteriores a una extracción. ¿Por qué ocurre esto? Existen varias causas. ¿Se podrían haber evitado? Es muy posible que sí. ¿Qué hacer? Hay posibilidades de solucionarlo con medidas terapéuticas locales y/o sistémicas. Pero hay que saber muy bien cuando indicar una u otra. Por ello, debemos repasar primero algunos conceptos.

Hemorragia: pérdida de sangre de los vasos por rotura accidental o espontánea de los mismos.

Hemostasia: mecanismos mediante los cuales se interrumpe una hemorragia.

En condiciones fisiológicas el sistema hemostático tiene por finalidad mantener la sangre al estado líquido dentro de los vasos para asegurar su circulación y de ese modo su función de transporte. No obstante, el organismo, está preparado para responder ante una lesión vascular activando una serie de mecanismos para sellar la brecha de la pared, pasando la sangre del estado líquido a gel, en un proceso para detener la hemorragia llamado coagulación.

Esta respuesta es rápida, pero es necesario que exista un sistema de regulación, de lo contrario sería descontrolado y la hemostasia se extendería en forma inadecuada originando trombos, que es el proceso de coagulación producido en tiempo y lugar inadecuado.

Repasemos los valores del Hemograma, Coagulograma y el último esquema de la Cascada de la Coagulación

FARMACOLOGÍA
F.O.U.N.L.P.

TABLA I: HEMOGRAMA

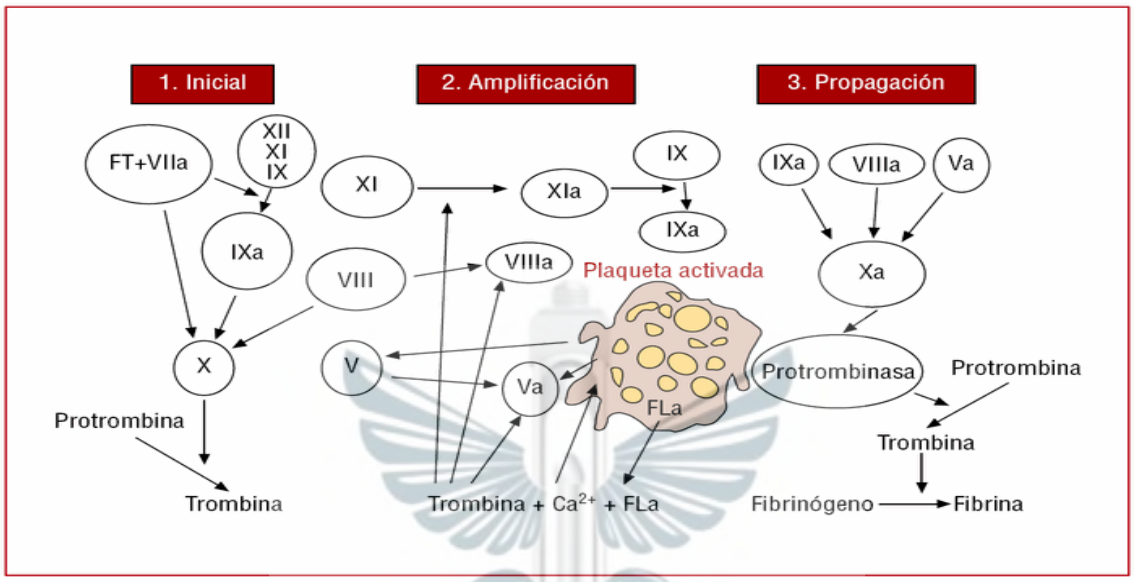
Glóbulos Rojos	Ho: 4,5 a 5 millones/mm^3 Mj: 4 a 4,5 millones/mm^3
Hemoglobina	13 a 18 g %
Hematocrito	40 a 52%
Eritrosedimentación	Ho: 1-13 mm/h Mj: 1-20 mm/h
Reticulocitos	5-20 x mil
HCM	27-32 μg
CHCM	33-37%
VCM	86-98 μm^3
Glóbulos Blancos	5000-10000 mm^3
Linfocitos	25-40%
Monocitos	2-6 %
Basofilos	0 –2%
Eosinofilos	1- 4%
Neutrofilos	45-65%
Plaquetas	150000-400000 mm^3

TABLA III. COAGULOGRAMA

Tiempo de Coagulación	6-8 min
Tiempo de Sangría	1-5 min(Duke)
Tiempo de Protrombina	12-14 seg(Quick)
Tiempo de Trombina	15-20 seg
KPTT (Tromboplastina)	25-40 seg
Retracción del coagulo	Inicio:15-20min.
	Final: 6-24 Horas
Resistencia Capilar	< 10 petequias

FARMACOLOGÍA
F.C.E.U.N.L.P.

NUEVA CASCADA



Referencias: a: activado (los números romanos representan los factores de la coagulación); Ca2+: calcio. FLa: fosfolípidos ácidos; FT: factor tisular.

Los aportes a la cascada clásica son las siguientes:

1. El complejo formado por el factor tisular y el factor VII participa en la activación del factor IX, por lo que las dos vías de la coagulación, intrínseca y extrínseca, van unidas casi desde el inicio del proceso.

2. El proceso completo no se realiza de forma continua, sino que son precisas tres fases consecutivas; inicial, de amplificación y de propagación. En las dos últimas participan activamente la plaqueta y la trombina.

Veamos cada una de las 3 fases:

Fase inicial

El complejo factor tisular-factor VII, de forma directa e indirectamente a través del factor IX, activa inicialmente el factor X transformando pequeñas cantidades de protrombina en trombina, que son aún insuficientes para completar el proceso de formación de la fibrina.

FARMACOLOGÍA
F.O.U.N.L.P.

Fase de amplificación

La trombina así formada, junto con el calcio de la sangre y los fosfolípidos ácidos, que provienen de la plaqueta, participa activamente en un proceso de retroalimentación para la activación de los factores XI, IX, VIII y V y, de forma especial, para acelerar la activación de la plaqueta.

Simultáneamente, por mecanismos quimiotácticos, los factores mencionados son atraídos a la superficie de las plaquetas donde tienen lugar de forma muy rápida importantes procesos de
activación y multiplicación.

Fase de propagación

La amplificación del proceso por mecanismos de retroalimentación entre trombina y plaqueta y la activación de todos estos factores permiten activar grandes cantidades del factor X y formar el complejo protrombinasa para convertir la protrombina en trombina y, a expensas de ésta, el fibrinógeno en fibrina. El proceso final, siempre en la superficie de la plaqueta, se acelera para generar de forma explosiva grandes cantidades de trombina y fibrina

El desarrollo del tema Farmacología de la Hemostasia implica hablar de:

1. **Hemostáticos de uso local**
2. **Fármacos sistémicos usados en trastornos hemorrágicos**
3. **Anticoagulantes**
4. **Antiagregantes plaquetarios**
5. **Atención odontológica del paciente con problemas hemostáticos.**

HEMOSTÁTICOS DE USO LOCAL

Para interrumpir una hemorragia en el consultorio durante un acto quirúrgico o inmediatamente después del mismo, tenemos medidas hemostáticas de tipo:

a) FISICOS: que son:

- *Mecánicos:* Presión, sutura, taponamientos con gasa, pinzamientos, ligaduras. Es sumamente **importante** tener en cuenta que, para realizar las dos últimas, se debe **identificar adecuadamente el vaso a ligar o pinzar.**
- *Termo o Electrocauterio:* siendo imprescindible conocer las indicaciones, desventajas, etc.
- *Frío:* ya que produce vasoconstricción.
- *Posición del paciente:* sentado en ángulo recto, facilita la hemostasia.
- *Dieta:* la succión, los alimentos muy calientes, etc dificultan la coagulación.
- *Inmovilización de la zona con férulas o cemento quirúrgico.*

FARMACOLOGÍA
F.O.U.N.L.P.

b) BIOLÓGICOS:

- *Promotores de la coagulación:* Tapones reabsorvibles
- *Plasma Rico en Plaquetas*
- *Plasma rico en factor de crecimiento*
- Vasoconstrictores: Adrenalina
- Subgalato de bismuto.

c) QUÍMICOS

- *Astringentes*
- *Caústicos*

Los hemostáticos biológicos y químicos tienen gran importancia, desde el punto de vista farmacológico, razón por la cual desarrollaremos sus características, mecanismo de acción, usos, etc.

Hemostáticos Biológicos

Los **Tapones reabsorbibles** brindan una trama favorable a la coagulación. Se reabsorben en el sitio de aplicación por los mecanismos tisulares normales. Presentan como desventaja la susceptibilidad a infectarse por lo que es necesario suturar o cubrir el tapón de alguna manera.

Estos son:

ESPONJA DE GELATINA: se obtiene por medio de una solución de gelatina, obteniendo un producto poroso, resistente, liviano, no elástico. No es irritante a los tejidos y se reabsorbe entre 4 a 6 semanas. Comercialmente encontramos el *SPONGOSTAN* y *HEMOSTOP.*

ESPUMA DE FIBRINA: se prepara a partir de plasma humano, dando como artículo final una esponja de fibrina natural. Además de facilitar con su trama la formación del coágulo, la presencia de fibrina favorece la hemostasia. En el comercio lo hallamos como *FIBROSPUM* y *HEMOFIBRIN.*

EXTRACTOS LIOFILIZADOS DE TEJIDO: se obtienen de tejidos, que son disecados y pulverizados o comprimidos. En este caso la acción hemostática se produce por la presencia de tromboplastina. En Argentina se encuentra Dermis Liofilizada de porcino, que en los comercios se vende como *PEL CUPRON* y Colágeno bovino registrados como *PROTEITA* e *IMPLANTE DE COLÁGENO.*

FARMACOLOGÍA FOUNLP

El **Plasma Rico en Plaquetas (PRP)** es un preparado autólogo, no tóxico, no alergénico, obtenido por centrifugación de la sangre del paciente a intervenir cuya función está directamente ligada a la liberación de los factores de crecimiento de las propias plaquetas. Posee las ventajas de acelerar la reparación ósea al fortalecer la calidad del hueso formado(osteogénesis), inducir la cicatrización de las heridas por aumentar la revascularización y acelerar la reparación y cicatrización de las heridas liberando factores que estimulan la reproducción de las células (fibroblastos y células endoteliales). Estas propiedades surgen de la actividad de los factores de crecimiento plaquetario que son liberados por las plaquetas presentes en el plasma rico en plaquetas.

Para su obtención, se realiza la extracción de sangre al paciente en un laboratorio entre 4 a 6 hs antes de la cirugía, ya que la vida media de las plaquetas a temperatura ambiente es corta. La extracción oscila entre los 10 y 40 cm de sangre, dependiendo esto de la cantidad de Plasma Rico en Plaquetas (P.R.P) y Plasma pobre en plaquetas (P.P.P) que se requiera, teniendo en cuenta que por cada 10 cm de sangre, se obtiene aproximadamente 1 cm de P.R.P y 1 cm de P.P.P.

El paciente deberá concurrir en ayunas de alimentos sólidos o lácteos 4 a 6 hs. antes de la extracción de sangre; deberá abstenerse de ingerir fármacos con actividad antiplaquetaria como por ejemplo: aspirina u otros antinflamatorios desde 7 días previos al procedimiento, hasta 7 días posteriores a éste

Se realiza un recuento de plaquetas y una prueba de funcionalismo plaquetario asegurando la viabilidad de las mismas.

Se agrega a la sangre un anticoagulante y se procede a su centrifugado, donde obtendremos una separación en función a las densidades de sus tres componentes básicos (de menor a mayor densidad): el P.P.P es plasma acelular; el P.R.P, que es el concentrado de plaquetas, y por último, los glóbulos rojos.

FARMACOLOGÍA
F.O.U.N.L.P.

Los preparados de plasma se transfieren a tubos estériles debidamente identificados, y serán remitidos al profesional que lo requiera acompañado por su activador (cloruro de calcio al 10%), su dispensador, y el correspondiente protocolo indicando los valores obtenidos para ese paciente y explicando detalladamente su forma de activación.

En el consultorio odontológico se procederá a la activación del plasma entre 10 y 15 minutos antes de su utilización, dependiendo ésto de la temperatura ambiente y de cada paciente en particular. Es posible acelerar el proceso de coagulación colocando los tubos en un baño térmico a 37°.
La activación consiste en la colocación de 0.05 cm3 de cloruro de calcio por cm3 de plasma, es decir, por tubo, ya que de esta manera serán presentados.
Si el PLASMA RICO EN PLAQUETAS va a ser mezclado con otro producto, se procederá la activación con cloruro de calcio en la mezcla de dichos productos (Por ej: Hueso + P.R.P) .
Una vez producido el coagulo, se procederá rápidamente a su colocación en el sitio receptor. en profundidad el P.R.P, y de manera superficial e inmediatamente antes de la sutura, el P.P.P.
Esta especialmente indicado en:
Colocación de implantes en hueso
Levantamiento de piso de seno
Relleno de defectos óseos
Tratamiento periodontal
Comunicaciones bucosinusales
Fístula buconasal

FARMACOLOGÍA
F.O.U.N.L.P.

Plasma rico en factor de crecimiento: son polipeptidos contenidos en diferentes tipos celulares y en la matriz extracelular, juegan un papel fundamental en la estimulación y regulación de la curación de heridas en diferentes tejidos del organismo. Parecen regular diversos procesos celulares, como son la mitogénesis, quimiotaxis, diferenciación y el metabolismo celular. Estos factores de crecimiento se encuentran acumulados en los granulos β de las plaquetas.

En la actualidad se acepta que los factores de crecimiento tienen un papel esencial en el proceso de curación y formación tisular. En realidad, todos los estadios del proceso de reparación están controlados por una amplia variedad de citoquinas y factores de crecimiento actuando localmente como reguladores de las funciones celulares más básicas, usando mecanismos endocrinos, paracrinos. autocrinos e intracrinos.

Diferentes factores de crecimiento.

1-**Factor de crecimiento transformante β (TGF β):** inicialmente descripto en células que presentan formación maligna (sarcomas). Es una superfamilia, presenta cinco isoformas , pero la forma β1 y β 2 han sido las mas investigadas, se encuentran en las plaquetas principalmente y tambien en los macrofagos, linfocitos, neutrofilos, osteoblastos y la matriz osea.

2- **Factor de crecimiento derivado delas plaquetas (PDGF)** presenta tres isoformas AA, AB Y BB. Actua en las celulas a traves de un receptor tirosina-kinasa. Se producen en macrofagos, osteoblastos (isoforma BB), condrocitos, fibroblastos y las celulas endoteliales.

3**- Factor de crecimiento fibroblastico(FGF)**: su efecto sobre fibroblastos fue la primera de sus funciones , lo que le valio el nombre.La forma II o basica parece que es la mas potente en la funcion mitogenica. Actua tambien sobre otras celulas y es producido no solo por fibroblastos sino tambien por macrofagos, osteoblastos , plaquetas y celulas endoteliales

4-**Factor de crecimiento similar a la insulina(IGF):** 50% semejante a la insulina , se encuentra en el terrente circulatorio unido a proteinas de union especifica. Es producido por las plaquetas , macrofagos y osteoblastos .

5**- Factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF):** proteina que presenta cuatro isoformas , llamado tambien factor de permeabilidad vascular o VPF. Actua sobre la quimiotaxis y la proliferacion de las celulas endoteliales . realiza una hiperpermeabilidad de los vasos. Es producido por las plaquetas, macrofagos, osteoblastos y celulas musculares lisas, sobre todo en estados de hipoxia.

6- **Factor de crecimiento epidermico(EGF):** descripto en la glandula submaxilar tiene gran similitud con el TGFα , lo que hace que se unan al mismo receptor

FARMACOLOGÍA
FOUNLP

Los factores de crecimiento fueron descriptos por Knighton en 1982. En los años 90, un grupo de investigadores dirigidos por Mark 8(1998) estudiaron el comportamiento del elemento de la sangre responsable de la reparación celular, las plaquetas, encontrando tres factores de crecimiento. Factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF), factor de crecimiento transformante tipo β1 (TGF β1) y factor de crecimiento transformante β2 (TGF β2).

Aplicaciones en odontología: el uso que se le ha dado es muy variado.

- En cirugía maxilofacial, es empleado para el tratamiento de sinusitis crónica de los senos paranasales
- Como prevención de alveolitis seca después de una exodoncia de terceros molares.
- Mejor hemostasia, mejora el aspecto del colgajo y menos dolor.
- Elevada capacidad reguladora de la síntesis de colágeno en la matriz extracelular.

De los **Vasoconstrictores:** la indicada sería la Adrenalina en concentración de 1:1000. Pero tiene un tiempo de acción muy corto y, después del mismo, ocurre una vasodilatación, al permanecer la acción sobre los receptores Beta. Esto hace que no sea conveniente su uso como hemostático local.

Subgalato de bismuto: como hemostático local es muy usado en otorrinolaringología. Se trata de un metal pesado compuesto, que es efectivo en la disminución de la hemorragia post operatoria. Activa el factor XII de la coagulación (factor Hageman) y, de esta manera, acelera la cascada de la coagulación.

Esta acción tiene efecto en las etapas tempranas de la vía intrínseca de la coagulación. Tiene poder antiséptico y astringente.

El subgalato de bismuto es biocompatible con los tejidos de reparación y no interfiere con su normal desarrollo.

FARMACOLOGÍA
FOUNLP

Hemostáticos Químicos

Son los **Astringentes** y los **Cáusticos.** ¿Se acuerda de ellos?. ¿No?. ¡Vaya a buscar el apunte sobre Fármacos de Acción Local de Fármaco I.
Los Astringentes, al precipitar proteínas en forma superficial, forma una capa protectora de proteína coagulada. En cambio los Cáusticos, son capaces de destruir tejidos por actuar en profundidad. La hemostasia que ambos provocan es transitoria, siendo útiles en hemorragias capilares.
Dentro de los Astringentes se utilizan Sales de Plomo al 2% y Sales de Aluminio al 5%. Los cáusticos de uso hemostático son el Nitrato de Plata al 10% y el Hidróxido de Calcio, este último frecuentemente aplicado en endodoncia.
Por el carácter temporal de su acción, su inutilidad en heridas graves y la destrucción tisular que pueden provocar, especialmente los cáusticos, actualmente no se los utiliza como favorecedores de la coagulación.

FÁRMACOS SISTÉMICOS USADOS EN TRANSTORNOS HEMORRÁGICOS

Factores de la Coagulación: en casos de déficit de alguno de los factores, se reponen con plasma “enriquecido” con el factor faltante. La indicación más común es en Hemofilia, donde se suministra el factor VIII o IX según el tipo de esta enfermedad, que actualmente vienen concentrados y liofilizados. La vía de administración es endovenosa y los efectos adversos que pueden presentarse son alergia, fiebre y escalofríos. Se presentan en frasco ampolla con 250, 500 o 1000 UI del factor. DEBEN SER ADMINISTRADOS POR MEDICOS EXPERTOS EN HEMOFILIA.
En casos donde la carencia de factor VIII es leve, se puede indicar **Desmopresina**, que es un análogo sintético de la vasopresina. Actúa provocando la liberación del factor VIII y del factor de Von Willebrand, por lo que se utiliza también es esta enfermedad.

Vitamina K o Fitomenadiona: es necesaria para que se produzca en el hígado la formación de protrombina y de los factores VII, IX y X.

FARMACOLOGÍA
F.C.U.I.N.L.P.

Se indica en los desórdenes coagulatorios debidos a la falla en la formación de los factores II, VII, IX y X, cuando son causados por deficiencia de vitamina K por antibioticoterapia, malabsorción, interferencia con su actividad debido al efecto de anticoagulantes, salicilatos

Antifibrinolíticos: son aquellas drogas que se utilizan en casos de Fibrinolisis acelerada, es decir, cuando se disuelve el coagulo antes que la reparación de la lesión haya comenzado. Los más utilizados son el **Ácido Aminocaproico** y el **Acido Tranexámico.** El primero actúa controlando las hemorragias por inhibición competitiva de las sustancias que activan el plasminógeno y, en menor grado, por inhibición no competitiva de la actividad de la plasmina (fibrinolisina), la encargada de "comerse" a la fibrina. La farmacodinamia del Acido Tranexámico consiste en inhibir la transformación del plasminógeno en plasmina y en concentraciones elevadas, también inhibe en forma no competitiva la plasmina ya formada.

Ciclonamina o Etamsilato es un antihemorrágico y angioprotector que actúa mejorando la agregación plaquetaria y restaura la resistencia capilar por lo que está indicado en hemorragias por fragilidad capilar y posquirúrgicas.

Antianémicos: utilizados ante la disminución del número de eritrocitos o los niveles de hemoglobina. La anemia se ve en más del 80% de pacientes con la función renal dañada y en el 60% de pacientes con cáncer.
La anemia también es común en pacientes con enfermedades inflamatorias crónicas y deficiencia cardíaca congestiva. En el caso específico de los enfermos renales, la anemia aparece en las etapas iniciales de la disfunción del riñón.
Según la causa y grado de anemia, el tratamiento puede ser con **Acido Fólico, Sales de Hierro** o **Eritropoyetina.**
El ácido fólico es necesario para la eritropoyesis normal y para la síntesis de nucleoproteínas.
Las sales de hierro más usadas son las ferrosas ya que son tres veces mejor absorbidas que las férricas y la diferencia se hace más marcada en las dosificaciones altas.

FARMACOLOGÍA
FOUNLP

La Eritropoyetina comercializada es una hormona humana recombinante. Es una glucoproteína que actúa como factor hormonal estimulando la mitosis y la diferenciación eritrocitaria a partir de precursores del compartimiento *stem cells.*. Se administra por vía subcutánea o endovenosa. Se la utiliza principalmente en pacientes dializados.

En Estados Unidos y Europa se comercializa el Darbepoetin que posee una mayor actividad biológica y vida media, logrando los mismos efectos, pero con una dosis administrada cada 3 o 4 semanas. Aún no se encuentra en la República Argentina

IMPORTANTE

EL ODONTÓLOGO NO DEBE PRESCRIBIR ESTOS FÁRMACOS SIN UN DIAGNÓSTICO CORRECTO Y PRECISO. PARA ELLO DEBE PRIMERO EXIGIR LA REALIZACIÓN DEL HEMOGARMA Y COAGULOGRAMA.

ANTE LA ALTERACIÓN DE ALGÚN PARÁMETRO DEBE HACER LA DERIVACIÓN E INTERCONSULTA CON EL MEDICO HEMATÓLOGO

HEMOSTASIA EN LA CAVIDAD BUCAL

La hemostasia en odontología es muy importante y debe considerarse la historia personal o familiar de hematomas y hemorragias para prevenir complicaciones en pacientes con coagulopatias hereditarias como: hemofilia enfermedad de Von Willebrand o coagulopatias adquiridas como pacientes con deficiencia de vitamina K antiagregados o anticoagulados.

FARMACOLOGIA
F.O.O.N.L.P.

La clase de hemorragia que deben cohibirse en odontología, en la mayoría de los casos, provienen de superficies óseas y son de origen capilar, se denominan hemorragias en napa. Es fundamental, ante sospechas de alteración sanguínea, solicitar pruebas clínicas como, tiempo de sangría, tiempo de coagulación y de protrombina.

Además, considerar los niveles normales de la vitamina K, ya que participa en la síntesis de protrombina, que es un factor K dependiente y puede ser que el paciente presente deficiencia de la misma.

La deficiencia de vitamina K puede deberse a diferentes causas como:

- Absorción deficiente, por falta de bilis en intestino, ya que es una vitamina liposoluble
- Obstrucción del conducto colédoco
- Deficiente absorción, por afección de la mucosa intestinal
- Lesión hepática grave
- Intoxicación por Dicumarol

También se debe considerar la deficiencia de vitamina C que afecta el proceso hemostático porque se pierde el cemento intercelular del endotelio capilar
Las hemorragias en odontología pueden obedecer a fallas en la primera fase o en la segunda fase del fenómeno hemostático.
Fallas en la primera fase: Pueden obedecer al uso excesivo de vasoconstrictores, ya sea los incluidos en los anestésicos: o los que se emplea con fines hemostáticos, pues pueden interrumpir prematuramente la salida de sangre y se forma un tapón hemostático poco eficiente y firme, sobre el cual no habrá coagulo normal.
Fallas en la segunda fase Pueden obedecer a problemas locales o sistémicos
Los problemas locales pueden ser: infección del coagulo por tabaco, movilización del mismo, por maniobras indebidas del paciente ej.: buches inmediatos a la extracción o succión de líquidos (tomar mate) etc.
Los problemas generales pueden afectar el mecanismo plaquetario o la coagulación.
Mecanismo plaquetario: deficiencia de plaquetas (trombocitopenia) o en la función plaquetaria (trombopatias) Clínicamente se manifiesta por purpura. Esta alterado el tiempo de sangría, la prueba del lazo y la retracción del coagulo.

FARMACOLOGÍA
F.O.U.N.L.P.

Mecanismo de coagulación. Puede afectarse la formación de fibrina, por deficiencia de fibrinógeno, de factor VIII, IX y X que causa problemas en el mecanismo intrínseco de coagulación. O puede ser por deficiencia de vitamina K que afecta la síntesis de factor II, VII, IX Y X.

Por administración de fármacos inhibidores de la coagulación. El ejercicio físico, por acción de hormonas como corticosteroides, testosterona aumenta la fibrinólisis y esto aumenta el tiempo de coagulación, el coagulo formado es frágil, poco consistente por la lisis de la fibrina y sus productos de degradación que impiden que polimerice.

La hemostasia se inicia con la detención del sangrado debido a la acción de mecanismos tisulares y vasculares que conducen a la formación del tapón hemostático, si esto falla o no es eficiente, la segunda fase, se retarda o se suprime produciéndose hemorragia.

Si la falla es en la hemostasia primaria, cuando dejan de actuar los factores tisulares y vasculares, se reanuda el sangrado. No es suficiente con la formación del tapón, el mismo debe ser adherente, consistente, y resistente a la ruptura.

Los mecanismos hemostáticos tienen distintas características dependiendo del área vascular que comprometen.

En el área arterial, que soporta alta presión, la hemostasia se logra por factores vasculares (vasoconstricción y retracción) y luego la formación del tapón. De fibrina.

En el área capilar la presión es menor, sus paredes no tienen capa muscular, prevalece la presión externa al vaso (Compresión tisular) y luego el tapón plaquetario. En las vénulas de baja presión, y paredes más gruesas se detiene el sangrado por el tapón plaquetario y la compresión tisular.

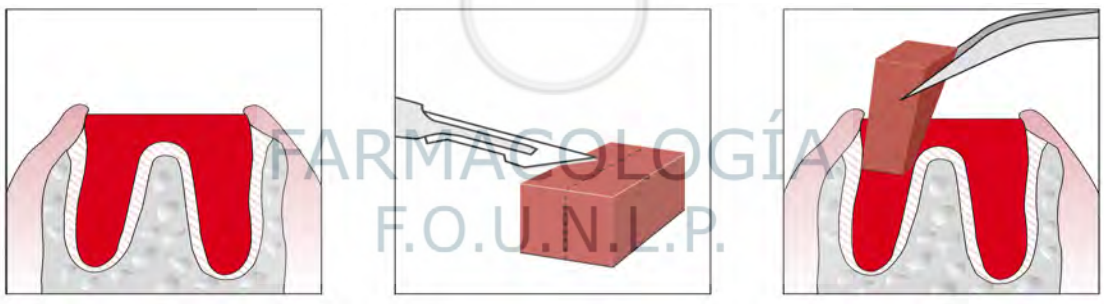
Fallas en la primera fase de la hemostasia. En general son de origen local, salvo en casos de aumento de permeabilidad capilar, que obedece a deficiencias vitamínicas, causas metabólicas toxicas o alérgicas.

FARMACOLOGÍA
FQUNLP

Como la boca es una zona de vasos de pequeño calibre la hemostasia se logra por la compresión del tejido externo al vaso, la encía, es muy delgada y no ejerce suficiente presión y la misma se suplanta por la presión manual del profesional. Comprimiendo con una gasa las paredes del alveolo, hasta que actúan los factores vasculares e intravasculares.
La ruptura accidental de vasos de mayor calibre, como la arteria lingual en piso de boca o la facial, en borde inferior mandibular, requiere pinzamiento o ligadura.

Hemorragia como accidente post extracción

Se pueden presentar en forma mediata o inmediata. Las primeras son siguientes a la intervención y puede ser por falta de formación del coagulo, debida a causas locales como procesos congestivos en la zona a intervenir, granuloma. Focos de osteítis, pólipos gingivales, lesiones periodontales heridas y desgarros de encía Tratamiento: supresión del foco congestivo se efectúa un taponamiento efectivo de la herida y compresión delas paredes alveolares con gasa seca o impregnada de medicamento hemostático (agua oxigenada, adrenalina, suero, tromboplastina etc.). Se sutura.
Si es mediata, se hace realizar al paciente buches con agua oxigenada tibia para limpiar la zona, se curetea el alveolo y se coloca medicamento hemostático dentro del alveolo.



Colocación de esponja hemostática

La extracción dentaria o cualquier intervención quirúrgica local pueden causar sangrado abundante y lo primero a realizar es una compresión intensa y prolongada con un apósito.

FARMACOLOGÍA
F.O.U.N.L.P.

También puede aplicarse frio que favorece la vasoconstricción, evitando el sangrado y el edema, otro método es la electrocauterizacion o el láser CO_2.
Entre los materiales que podemos emplear en cirugía oral está el cloruro de aluminio, sulfato férrico y ácido tánico que son astringentes y precipitan las proteínas, creando una obstrucción mecánica de la hemorragia.
También contamos con gelatinas absorbibles, que pueden presentarse en polvo, laminas o esponjas, que facilitan la agregación plaquetaria, estabilizan el coagulo y en poco tiempo se absorben por completo.
Esponjas de colágeno, que se coloca sobre la zona hemorrágica leve o moderada, y se comprime unos 2 a 5 minutos, funciona atrapando plaquetas en su estructura, favoreciendo la adhesión.
En pacientes anticoagulados se debe realizar una historia clínica completa, valorando la condición general del paciente, determinando la necesidad de administrar profilaxis antibiótica. Establecer la presencia de factores que puedan aumentar el riesgo de sangrado. Investigar hábitos (alcohol). El examen oral, para determinar el grado de urgencia de la intervención quirúrgica, valorar el estado gingival. Analizar hemograma hematíes leucocitos plaquetas. Tiempo de coagulación, protrombina y tiempo de sangría.
En caso de ser necesario el acto quirúrgico, la técnica a emplear, debe ser lo más atraumática posible, utilizar sutura reabsorbible.
Si es necesario indicar analgésico (paracetamol o codeína), Indicar al paciente medidas tendientes a evitar el riesgo de hemorragia post operatoria, como hielo dieta blanda evitar enjuagues hábitos de succión y ejercicio físico violento.
En pacientes con telangiectasia hemorrágica hereditaria o Enfermedad de RENDU_OSLER caracterizada por presencia de numerosos hematomas vasculares en piel y mucosas, se observa manifestaciones orales como: lesiones en piel alrededor de los labios, y en lengua, encía mucosa bucal y menos frecuente en paladar. Las medidas antihemorrágicas son sintomáticas, presión local y aplicación de trombina.

FARMACOLOGÍA
FOUNLP

ANTICOAGULANTES

Generalmente utilizados en pacientes con problemas cardíacos o enfermedades tromboembólicas.

Los mas usados son:

Warfarina y *Acenocumarol:* Son antagonistas de la vitamina K. Bloquean la reacción que es necesaria para que la Fitonadiona ejerza su acción como cofactor en la síntesis de los factores II, VII, IX y X. Se administran por vía oral

Heparina: activa a la antitrombina III, que limita la formación de coágulos al inactivar a la trombina y otros factores de la coagulación. La vía de administración es subcutánea o endovenosa.

ANTIAGREGANTES PLAQUETARIOS

Son varios los medicamentos que se usan como antiagregantes plaquetarios, pero el más indicado es el *Acido Acetil Salicílico (aspirina).* Actúa por inhibición en la síntesis de Tromboxano A_2 al inhibir a las Ciclooxigenasa 1 y 2.

Hoy en día se lo receta en forma preventiva en pacientes cardíacos o con antecedentes o predisposición a padecer alteraciones en el corazón. La dosis administrada es de 100 a 300 mg diarios.

EL ODONTÓLOGO NO PRESCRIBE ANTICOAGULANTES O ANTIAGREGANTES PLAQUETARIOS. PERO RECIBE PACIENTES QUE TOMAN ESTA MEDICACIÓN. DE NINGUNA MANERA SE DEBE INDICAR LA SUSPENSIÓN DE LA MISMA NI SE DEBEN USAR DROGAS ANTIHEMORRAGICAS SISTEMICAS **YA QUE LAS MISMAS ESTAN** CONTRAINDICADAS. ANTE UNA CIRUGÍA BUCAL **EN ESTOS PACIENTES EL ODONTÓLOGO DEBE** REALIZAR SOLO HEMOSTASIA LOCAL CON LA AYUDA DE LOS HEMOSTÁTICOS LOCALES

FARMACOLOGIA
T.O.O.N.L.P.

ATENCIÓN ODONTOLÓGICA DEL PACIENTE CON PROBLEMAS HEMOSTÁTICOS

Los trastornos hemorrágicos constituyen uno de los problemas de mayor interés a ser considerados por el odontólogo en su práctica diaria. La propensión al sangrado profuso hace de ellos un grupo especial que amerita atención cuidadosa para sortear las complicaciones postoperatorias. La investigación de un trastorno hemorrágico requiere de un estudio clínico y de laboratorio muy cuidadoso.

La historia clínica constituye el soporte más importante para el diagnóstico de las enfermedades. Al elaborarla se registran los antecedentes familiares y personales de hemorragia, uso de drogas, deficiencias nutritivas etc., así como el comienzo de la hemorragia, su naturaleza, localización y si es espontánea o provocada. El tipo de hemorragia puede orientar al diagnóstico etiológico. Así por ejemplo, la hemorragia de tipo petequial o "puntillado" hacen sospechar un trastorno plaquetario pero las hemorragias francas sugieren trastornos en los factores plasmáticos de la coagulación.

El inicio de la hemorragia durante la infancia y su persistencia a lo largo de la vida del paciente sugieren un trastorno congénito de la coagulación. Cuando el sangrado se presenta en un varón nos puede indicar que se trata de una hemofilia. Si los primeros síntomas de la hemorragia son recientes hay que considerar la posibilidad de problemas hepáticos o ingestión de drogas.

Jamás se debe considerar normal la hemostasia de un paciente, aún con pruebas de laboratorio normales, si presenta una historia de hemorragias patológicas o anormales.

Es preciso, sin embargo, solicitar en todo paciente donde se sospeche algún trastorno hemorrágico, el hemograma y el coagulograma que permitan verificar u orientar su perfil de coagulación.

FARMACOLOGIA
F.O.U.N.L.P.

Por ello es indispensables que el odontólogo posea en su consultorio alguno de los hemostáticos locales desarrollados en este texto. Hoy en día los más usados son los hemostáticos biológicos reabsorbibles.

También es importante que en caso de una hemorragia postoperatoria de urgencia:

TRANQUILIZAR AL PACIENTE
INSPECCIONAR LA ZONA
ANESTESIAR PARA FACILITAR LAS MANIOBRAS
ELIMINAR ELEMENTOS QUE PRODUZCAN IRRITACIÓN
HACER TOILETTE DE LA HERIDA
COLOCAR HEMOSTASIA LOCAL
SUTURAR

HEMOFILIA

La hemofilia es un desorden donde hay disminución o falta del factor VIII o IX de la coagulación. Esto provoca hemorragias que pueden aparecer espontáneamente. Esta causado por la ausencia del cromosoma X, gen responsable de la capacidad del organismo para producir estos factores. La frecuencia y gravedad del sangrado esta correlacionado con el grado de déficit del factor. Existen dos tipos de hemofilia: la hemofilia A y la B.

HEMOFILIA A

Define la anomalía congénita del factor VIII de la coagulación sanguínea. El tipo de herencia de la hemofilia A es recesiva. Se manifiesta en varones, mientras que las mujeres son portadoras de la enfermedad.

La presentación oral más frecuente son las hemorragias gingivales episódicas, prolongadas, espontáneas o traumáticas. Puede producirse, aunque es poco frecuente, hemartrosis de la articulación temporomandibular. También se pueden encontrar los llamados seudotumores de la hemofilia, que consisten en inflamaciones quísticas progresivas producidas por hemorragias recurrentes, que pueden acompañarse de signos radiológicos de afectación ósea .

El diagnóstico se suele realizar en la historia clínica. Se puede sospechar una hemofilia por antecedentes hemorrágicos familiares de presentación exclusiva en varones, por la respuesta exagerada a pequeños traumatismos o manipulaciones quirúrgicas, o por el hallazgo en pruebas de hemostasia de una prolongación del tiempo de tromboplastina parcial activado, acompañados de tiempo de coagulación y protrombina normales.

FARMACOLOGIA
F.O.U.N.L.P.

El diagnóstico definitivo se establece al comprobar el descenso o la ausencia de la actividad procoagulante del factor VIII plasmático

HEMOFILIA B

También llamada enfermedad de Christmas, es una coagulopatía congénita secundaria a una anomalía cuantitativa o cualitativa del factor IX de la coagulación. Al igual que en la hemofilia A, es una enfermedad ligada al sexo Las manifestaciones orales se correlacionan con las de la hemofilia A. El diagnóstico del déficit del factor IX es muy evidente. El tiempo de tromboplastina parcial está prolongado, el tiempo de protrombina y el tiempo de sangría son normales, y los análisis de factores específicos confirman el diagnóstico.

Se consideran tres grados de hemofilia :

Leve: *Concentraciones del factor entre el 5 y el 50%*

Moderada: Concentraciones del factor entre 1 y 5%

Grave : Concentración del factor menor al 1%

¿CÓMO ATENDER ODONTOLÓGICAMENTE A UN HEMOFÍLICO?.

El paciente hemofílico en el consultorio odontológico

El tratamiento dental debe ir dirigido a la prevención, comenzando por la educación tanto del paciente como de los padres en relación con el cuidado dental. Una buena higiene oral ayuda a reducir la hemorragia gingival.

El uso de fluoruros, sellantes de fisuras, consejos en la dieta para restringir el consumo de azúcar y una inspección dental regular a edades tempranas son medidas importantes que favorecerán la vida del diente en boca. Prevenir la enfermedad periodontal es también importante

Para las personas con hemofilia, una buena higiene oral es indispensable a fin de prevenir enfermedades gingivales y periodontales.

Indicar el cepillado *por lo menos* dos veces al día para controlar la placa Bacteriana con un dentífrico que contenga fluoruro. Los enjuagues bucales de triclosán o clorhexidina también pueden ayudar a reducir la placa.

Las infecciones orales deben recibir tratamiento con antibióticos antes de realizar cualquier procedimiento quirúrgico.

FARMACOLOGÍA FOUNLP

Se requiere una evaluación dental integral a la edad de 12 ó 13 años a fin de planear acciones futuras y decidir la mejor forma de prevenir los problemas causados por dientes superpuestos, terceros molares mal ubicados u otros dientes.

En el caso de personas con hemofilia leve o moderada, el tratamiento dental no quirúrgico puede realizarse bajo cubierta antifibrinolítica pero debe consultarse a un hematólogo antes de realizar cualquier otro procedimiento.

En el caso de personas con hemofilia A leve, es posible realizar raspados o algunos procedimientos de cirugía menor bajo cubierta de desmopresina.

La esponja de fibrina y las gasas embebidas en soluciones de ácido aminocaproico o tranexámico constituyen métodos seguros para ayudar a controlar hemorragias.

Analgésicos contra el dolor como el AAS u otros AINES, por ejemplo indometacina, pueden agravar las hemorragias. El paracetamol constituye un analgésico seguro.

Luego de una extracción dental, debe ingerirse una dieta de líquidos fríos y sólidos picados durante cinco a 10 días. No se debe fumar.

Debe administrarse profilaxis con antibióticos a pacientes con prótesis articulares de reemplazo.

Deben tomarse todas las precauciones que se tomarían en caso de una cirugía o en casos de hemofilia grave. Estos cuidados son:

INDICAR LA INYECCIÓN DEL FACTOR FALTANTE LA NOCHE ANTERIOR
ADMINISTRAR SOLO ANESTESIA INFILTRATIVA
EVITAR REALIZAR MÁS DE DOS PUNCIONES
NO SUTURA
CUBRIR LA HERIDA CON CEMENTO QUIRÚRGICO Y PLACA DE ACRÍLICO
CADA 7 DIAS CAMBIAR EL CEMENTO QUIRÚRGICO
POSTERIOR A LA EXTRACCIÓN REPETIR LA ADMINISTRACIÓN DEL FACTOR FALTANTE

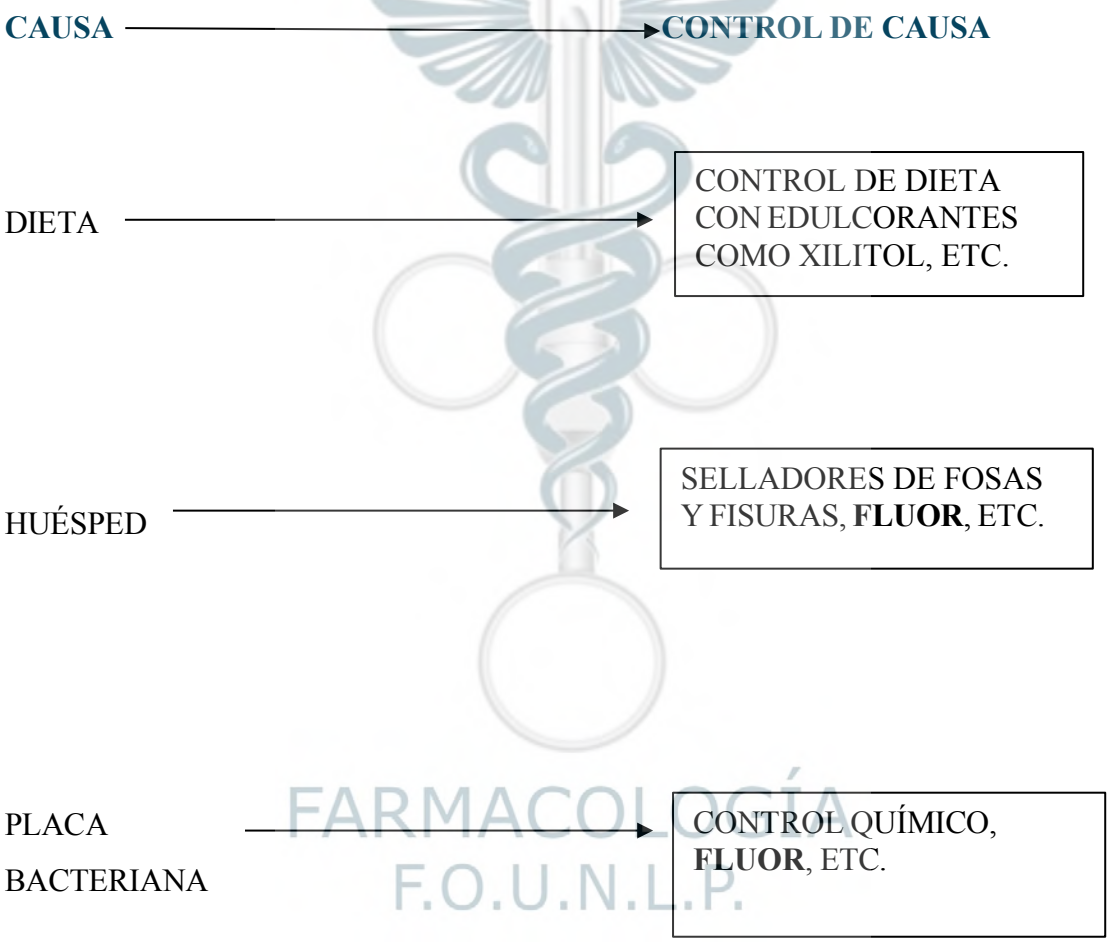
FARMACOLOGÍA FOUNLP

CAPITULO 6

FLUORURUROS. DENTÍFRICOS. HIPERESTESIA DENTINARIA.

FLUORURUROS

Sin duda, el tratamiento y control de las caries es una de las causas de consulta que domina la práctica odontológica. La prevención de esta enfermedad ha ocupado, en estos últimos años, un lugar de importancia que se realiza de diversas maneras, teniendo en cuenta su etiología multifactorial:



FARMACOLOGÍA
F.O.U.N.L.P.

Como se observa, existe un elemento que actúa sobre dos de las causas;

FLÚOR.

¿POR QUÉ?

En 1942, Dean descubrió la relación entre la reducción en la incidencia de caries y el agua fluorada, marcando el comienzo de la fluoración artificial de las aguas de consumo. Desde entonces y hasta hoy, más de 60 años después, con el desarrollo de los productos fluorados tópicos, el Flúor se convirtió en el agente preventivo de caries por excelencia. Además, sigue estando en constante investigación su posible utilidad en la

enfermedad periodontal.

¿QUÉ ES EL FLÚOR?

El Flúor (del latín FLUERE ⟶ fluir) es un oligoelemento no metal, incluido en el grupo de los halógenos, que a temperatura ambiente se encuentra en estado gaseoso, con la propiedad de ser, hasta ahora, el más electronegativo de los elementos conocidos. Estas características impiden encontrarlo solo o aislado, formando compuestos llamados **FLUORUROS** (fluoruros**, NO** FLORURUROS!!!!). Estas sales son agrupadas en dos tipos:

- **Orgánicos:** que no eran de uso odontológico hasta que el año 2000 nos trajo al Fluorhidrato de Nicometanol, más conocido como Fluorinol. Aunque en nuestro país solo viene asociado con Clorhexidine.
- **Inorgánicos:** Estas a su vez se dividen en:
- **SOLUBLES:** Fluoruro de Sodio (NaF)
  Monofluorfosfato de Sodio (Na2 2PO 3F), alias MFP Fluoruro Estañoso.
- **INSOLUBLES**: Fluoruro de Calcio (Ca F2).

Las sales solubles son las principales fuentes del ion flúor, que lo liberan al disolverse, ya que los efectos del **flúor** son debidos al **ion flúor.**

En forma natural los fluoruros están distribuidos. Lo encontramos en:

- ♣ Agua de mar.
- ♣ En el suelo.
- ♣ Yacimientos minerales.
- ♣ Carnes de cerdo, cordero, ternera y pollo.
- ♣ Hígado y riñón de vaca.
- ♣ Huevos.
- ♣ Té, especialmente de India e Inglaterra.
- ♣ Pescados, mariscos, ostras, etc.
- ♣ Algunas frutas como cítrico, banana, manzana, etc.
- ♣ Cereales
- ♣ Espinaca, coliflor.
- ♣ Cerveza (a pesar de ello beber con moderación)
- ♣ Etc., etc., etc.

FARMACOLOGÍA
F.O.U.N.L.P.

MECANISMO DE ACCIÓN.

Es un punto controvertido del tema flúor. Se sabe la **acción,** pero no se conoce muy bien el **mecanismo de acción.**

Casi desde el comienzo del uso del flúor, se estimaba que su mecanismo de acción era entrar en la apatita del esmalte, durante la mineralización del mismo, formando fluorapatita. Desde 1960, diversos autores demostraron que esto último no es así y que el compuesto fluorapatita, se desmineraliza ante un ph de 3,5, es decir, igual que la hidroxiapatita.

Las múltiples formas locales de administración de fluoruros, son las que han adquirido mayor importancia en estas últimas dos décadas. En esta etapa, el mecanismo de acción del flúor es sobre 3 "frentes":

➪ **SOBRE EL ESMALTE.**

Que a su vez actúa:

→ ACELERANDO LA REMINERALIZACIÓN.

→ ALTERANDO LA QUÍMICA SUPERFICIAL.

→ ALTERANDO LA TENSIÓN SUPERFICIAL.

➪ **SOBRE LA PLACA BACTERIANA.**

FARMACOLOGÍA
F.O.U.N.L.P.

→ ACCIÓN ANTIENZIMATICA.

→ IMPIDE UNIÓN DE BACTERIAS AL ESMALTE.

→ IMPIDE UNIÓN ENTRE BACTERIA Y BACTERIA.

➪ **SOBRE LAS PROTEÍNAS SALIVALES.**

→ IMPIDE UNIÓN DE PROTEINAS AL ESMALTE.

→ IMPIDE UNIÓN ENTRE PROTEINA Y PROTEINA.

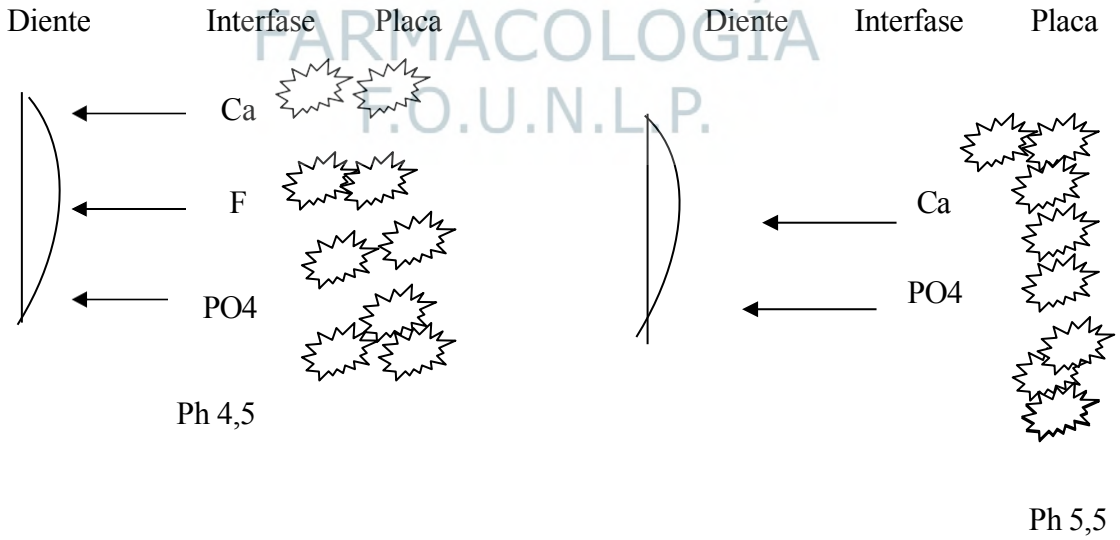
→ DESUNE PROTEINA YA UNIDAS AL ESMALTE.

De todos estos mecanismos, los dos más importantes son sobre la ***remineralización y la acción antienzimática.***

REMINERALIZACIÓN.

Ante la ingesta de hidratos de carbono y llegar a 3,5 el ph del medio bucal, las piezas dentarias sufren una desmineralización. Al concluir la metabolización de los glúcidos, actúa el sistema bufer salival, elevando el ph del medio. Cuando este llega a 5,5 se produce la remineralización, pero si dentro del esmalte o en su superficie, hay presencia de flúor, la remineralización ocurrirá a un **ph 4,5.**

Esto es posible porque, al desmineralizar con presencia del flúor, la saturación en la interfase placa- diente, que iniciara la remineralización, se producirá más rápido (calcio + fosfato + flúor) que sin flúor (calcio + fosfatos).



FARMACOLOGÍA F.O.U.N.L.P.

ANTIENZIMÁTICA.

El flúor tiene afinidad e inhibe numerosas enzimas que son fundamentales para las bacterias y su desarrollo. Entre las enzimas anuladas por los fluoruros están:

♠ ENOLASA.

♠ FOSFOGLUCOMUTASA.

♠ FOSFATASA.

♠ CATALASA.

♠ PEROXIDASA.

♠ HEXOCINASA.

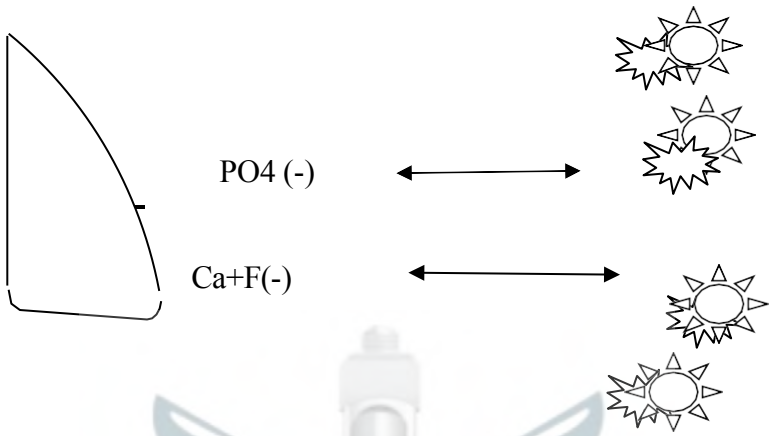
♠ OTRAS CUANTAS.

De esta manera se inhibe la captación y fosforilación de la glucosa. Además algunos estudios sugieren que inhibiría la producción de proteasa de la Ig A1 bacteriana, especialmente del Estreptococo sanguis

Los restantes mecanismos de acción se basan en la afinidad del flúor, por su electronegatividad, a unirse en las zonas con cargas positivas del esmalte (dadas por el calcio), lo que provoca una alteración de las características electrostáticas de la superficie adamantina, ya que convierte una superficie con zonas de cargas positivas y negativas, en un área totalmente electronegativa. De esta manera se modifica la unión de bacterias y proteínas salivales al esmalte y entre sí.

FARMACOLOGÍA
F.O.U.N.L.P.

Esmalte Fluorado Proteínas salivales+Bacterias



DOSIS, PREPARADOS E INDICACIONES.

Se utiliza por vía local de diversas formas, ya sea usado por el paciente o administrado por el profesional en el consultorio. Las sales, concentraciones y usos son los siguientes:

♦ **Enjuagatorios:** de NaF al 0,05 % una vez por día. **USO DEL PACIENTE**

al 0,2% una vez por semana o cada 15 días**. USO EN PROGRAMAS DE SALUD O EN CONSULTORIO.**



FARMACOLOGÍA
F.O.U.N.L.P.

♦ **Tópicos:** de Flúor fosfato acidulado ph 3,5, 1,23% de Fluoruro de Sodio. Se utiliza para topicación**.** La frecuencia de aplicación del FFA dependerá de la categorización del paciente, en la cual se tendrá en cuenta la frecuencia en la ingesta de hidratos de carbono, la presencia de lesiones activas, presencia de surcos profundos y la cantidad de placa bacteriana.

En pacientes de riesgo se lleva a cabo la topicación de forma trimestral, en caso de no presentar riesgo se realiza de forma semestral.

En pacientes de edad escolar se realiza con cubetas comerciales de cera, primero una arcada y luego la otra, nunca en simultáneo. Por otro lado en los pacientes de edad preescolar se realiza la topicación con el cepillo de dientes, cepillando ambas arcadas durante un minuto cada una. En pacientes menores de 3 años la aplicación es con hisopos sobre la superficie dentaria, utilizando flúor al 1% pH: 7**.USO PROFESIONAL.**

En los programas y proyectos de salud llevados a cabo por el **Voluntariado Universitario de la Facultad de Odontología UNLP** el protocolo de aplicación es el siguiente:

1. Desoperculización de las superficies dentarias, consiste en eliminar la capa orgánica de la superficie adamantina: con micromotor, brochita y piedra pómez.

2. Aplicación del flúor fosfato acidulado, la concentración y la técnica dependerá de la edad del paciente. Deben aplicarse durante 4 minutos como mínimo

♦ **Barnices:** al 2,26% que contiene 5% de fluoruro de sodio. No solo es útil en cavidades, sino que es útil para el tratamiento de hiperestesia dentinaria.

USO PROFESIONAL.

Geles de flúor	Barnices fluorados	Colutorios
		

FARMACOLOGÍA F.O.U.N.L.P.

♦ **Fluoruro Diamínico de Plata:** al 38% como cariostático Es un agente con propiedades anticariogénicas, remineralizantes y bactericidas utilizado para tratamiento y control de la caries. **USO PROFESIONAL.**

Sus componentes principales son:

1. PLATA: los compuestos de plata se han utilizado por décadas para muchos fines médicos como agente antimicrobiano y en odontología desde hace más de un siglo para el tratamiento de caries.
2. FLUORURO: es conocido por su efecto bacteriostático en odontología para prevenir la desmineralización de la estructura dental.
3. YODURO: los materiales a base de yoduro son conocidos como materiales antisépticos cuando se aplican en tejidos vivos o en piel para reducir la posibilidad de infecciones, sepsis.

El yoduro de potasio utilizado en combinación con el FDP proporciona un potente efecto antimicrobiano al tiempo que reduce el manchado potencial de los dientes tal como sucedía con su sistema predecesor de un componente**.**

USOS DEL FLUOR DIAMINICO DE PLATA (38%)

1. Pacientes con riesgo de caries extrema como en los casos de disfunción salival, generalmente secundaria al tratamiento del cáncer, síndrome de Sjogren, xerostomía causada por medicamentos, envejecimiento o abuso de metanfetamina. Para estos pacientes, las visitas frecuentes de prevención y las restauraciones tradicionales no pueden detener la progresión de la enfermedad.

FARMACOLOGÍA
FOUNLP

2. En pacientes que no pueden tolerar el tratamiento estándar por razones médicas o psicológicas. Estos incluyen la caries severa de la primera infancia como la caries del lactante. En ancianos y aquellos con discapacidades cognitivas o físicas severas y fobias dentales.
3. Pacientes pediátricos con un peso menor a 30 Lb o 13.6 Kg, en quienes está contraindicado realizar sedación.

4. Pacientes que tienen un riesgo mucho mayor de infección sistémica derivada de la caries dental no tratada, como en el caso de diversas formas de inmunocompromisos. Muchos solo reciben atención restaurativa con anestesia general o sedación y otros no son buenos candidatos para la anestesia general debido a la fragilidad u otra complejidad médica.

5. En pacientes que tienen más lesiones de las que pueden tratarse en una visita, de modo que surgen nuevas lesiones o las lesiones existentes se vuelven sintomáticas mientras esperan la finalización del tratamiento.

6. Como un instrumento eficiente para ser utilizado en la visita de evaluación diagnóstica.

7. En lesiones difíciles de tratar que representan un desafío para el acceso, el aislamiento y la capacidad de limpieza necesarios para el éxito restaurativo

8. Pacientes sin acceso a atención dental.

INDICACIONES

1. El diente no debe presentar signos clínicos de inflamación pulpar o reporte de dolor espontáneo.

2. Dientes con lesiones cavitadas que no invadan la pulpa dental. Si es posible se debe evaluar la profundidad de la caries con una radiografía coronal.

3. La superficie de la lesión cariosa debe poder accederse con el aplicador de Fluoruro Diamino de Plata.

FARMACOLOGÍA F.O.U.N.L.P.

CONTRAINDICACIONES

- Pacientes que presentan alergia a alguno de sus componentes.
- Pacientes en estado de gestación.
- Pacientes con gingivitis ulcerativa y estomatitis

Cuando el FDP es aplicado sobre la superficie del diente, reacciona con la hidroxiapatita para formar fosfato de plata y fluoruro de calcio. La presencia de los compuestos de plata tales como el óxido de plata y el fosfato de plata reaccionan en las lesiones volviéndolas negras. Son destacables tres acciones del FDP en la prevención y tratamiento de la caries: su acción bactericida contra bacterias cariogénicas como el estreptococo mutans; promueve la remineralización e inhibe la desmineralización del esmalte y la dentina; y reduce la destrucción de la matriz de colágeno mediante la inhibición de la colagenasa.

¿CÓMO LO APLICAMOS?

Su aplicación puede realizarse con aislamiento relativo o absoluto, evitando así el contacto con la saliva y tejidos blandos para prevenir su tinción.

Luego de la descontaminación de la pieza dentaria, el FDP se aplica idealmente con un micro-brush por la superficie dental durante 3 minutos, repitiendo el procedimiento 3 veces cada 3 o 7 días.

El tratamiento con FDP es atraumático y al no utilizar material rotatorio disminuye el nivel de ansiedad del paciente, ya que este no nota vibración ni ruido. Se destaca también que es un proceso no doloroso, que no requiere la utilización de anestesia local y que acorta la duración de las citas al tener fácil aplicación.

VOLUNTARIADO FOLP Y EL USO DEL FLUORURO DIAMÍNICO DE PLATA

En los programas y proyectos de salud llevados a cabo por el Voluntariado de la Facultad Nacional de Odontología UNLP se deben adaptar a las diferentes circunstancias que se presentan en terreno por lo que el protocolo de aplicación es el siguiente:

1. Correcto diagnóstico
2. Aislación relativa
3. Desoperculación de la superficie dentaria con una bolita de algodón embebida en clorhexidina al 0,12% y posterior secado.

FARMACOLOGÍA FOUNLP

4. Aplicación de FDP al 38% con microbrush en la superficie dental a tratar durante 3 minutos. En los casos donde la cavidad sea profunda diluimos el FDP con el líquido anestésico para prevenir irritación pulpar.

5. Secado con pera de goma.

6. Repetición del procedimiento tres veces.

VENTAJAS

- Control rápido y eficaz de caries
- No requiere anestesia local
- No invasivo
- Evita el avance y profundización de lesiones cariosas
- Facilidad de uso
- Remineralización
- La superficie tratada es más resistente a la biopelícula

DESVENTAJAS

- Tinción oscura sobre el área a tratar (color negruzco)
- Posible tatuaje temporal en tejidos blandos.

♦ **Dentífricos:** NaF a concentraciones desde 0,22 a 0,24 %.

M.F.P. a concentraciones entre 0,75 a 1,2%

Fluorfosfato acidulado con 1% de NaF y ph 5,6 para uso durante 40/45 noches.

Fluoruro Estañoso al 0,4%

Fluorhidrato de Nicometanol (Fluorinol) al 0,85% que contiene 125 mg de ion Flúor cada 100g de dentífrico.

FARMACOLOGÍA
F.O.U.N.L.P.







♦ **Chicles fluorados:** con xylitol que contienen 0,5 mg de fluoruro de sodio.

♦ **Materiales dentales:** ionómeros vítreos, selladores de fosas y fisuras, etc.

Algunos de estos preparados están siendo estudiados in vitro, sobre el cemento radicular. Los resultados, hasta ahora, indican que el flúor se deposita sobre el cemento radicular con un significado similar al que se deposita en el esmalte. Pero aún faltan pruebas, para poder hablar de la acción del flúor sobre el cemento.

Es importante tener en cuenta que en la actualidad se determinó que, para los niños menores de 6 años, los dentífricos fluorados deberán tener una concentración flúor no mayor 1000 ppm (equivalente a 0,1% de ion F)

Hasta aquí hemos visto lo positivo del Flúor, pero antes de despedirnos de él, debemos ver algo no tan bueno.

FARMACOLOGÍA
F.O.U.N.L.P.

"TODAS LAS SUSTANCIAS SON TOXICAS, NO HAY NADA QUE NO SEA VENENO. LA DOSIS CORRECTA DIFERENCIA UN VENENO DE UN REMEDIO". PARACELSUS (1594).

TOXICIDAD.
Puede ser de dos tipos:

- **AGUDA.**

La toxicidad aguda es la que se produce al ingerir una gran dosis de flúor en un período de 24 Hs. Generalmente esta ingesta es accidental, y las manifestaciones que provoca (nauseas, vómitos, dolores abdominales, lagrimeo, sialorrea, hipotensión, depresión respiratoria, arritmia cardiaca, etc.) es a partir de la **D**osis **T**óxica **P**robable **(D.T.P.) QUE ES 5 MG DE ION F- POR KG DE PESO.**

Las primeras medidas en este caso son: inducción al vómito con agua salada por ej. y administración de leche. Pero si transcurrió mucho tiempo, el tratamiento será endovenoso.

La Dosis Letal Probable (D.L.P.) ES DE 16 A 32 MG DE ION F-POR KG DE PESO.

- **CRÓNICA.**

Se produce cuando se consumen dosis levemente superiores a lo usual durante un largo período (15-20 años). El resultado es la Fluorosis, entre ella la dental.

Aunque no esta determinada completamente se estima que la dosis de Flúor necesaria para provocar Fluorosis dental es de 0,05 a 0,07mg/Kg/día.

En nuestro país las zonas de mayor índice de Fluorosis dental son las provincias de La Pampa, La Rioja, algunos poblados de Córdoba, etc., donde el índice de flúor en el agua, es mayor a 2 pmm.

Aparte de la alteración del esmalte dental, se manifiesta con anquilosis en las articulaciones, fracturas espontáneas, calcificaciones renales, etc.

FARMACOLOGÍA
F.O.U.N.L.P.

La toxicidad aguda es, como lo mencione anteriormente, mayormente accidental y las víctimas son en general, niños por ingesta de los dentífricos. Por ello, es mejor darle a los padres o pacientes que tienen hijos, ante nuestra prescripción de algún producto fluorado, un sano consejo.

POR FAVOR ¡MANTÉNGALO ALEJADO DE LOS NIÑOS!.

DENTÍFRICOS

Son todas aquellas sustancias que se utilizan para mejorar la limpieza de las superficies dentales. Se presentan en forma de pastas, cremas, geles etc. Por ello también se las denomina *Pasta dental, Crema dental, Pasta dentífrica o Crema dentífrica.*

Composición:

La composición exacta de una pasta dentífrica varía con cada fabricante y dependiendo del tipo de pasta dental. Hay 2 clases:

- ***Dentífricos Cosméticos***
- ***Dentífricos Medicamentosos***

Pastas Cosméticas:

Cumplen la función de facilitar la limpieza de las piezas dentales y mejorar el aliento.La fórmula típica de estas pastas es la siguiente

GRUPO DE COMPONENTES	EJEMPLOS	COMENTARIOS
ABRASIVOS	*Sales de fosfato, carbonato de calcio, carbonato de magnesio, oxido de aluminio hidratados, silicatos*	Representa el 40-50% de la pasta.

FARMACOLOGÍA FO-UN.L.P.

AGENTES DE COHESIÓN	*Gomas naturales, coloide de algas, celulosa sintética, coloide minerales.*	Su concentración es entre 1-2%
SABORIZANTES	*Sacarina sódica, sorbitol.*	El contenido promedio es de 0,2%
AGENTES ESPUMANTES	*Lauril sulfato sódico, N-lauril sarcosinato sódico, jabones*	Se usan del 1-3%
HUMECTANTES	*Glicerol, propilenglicol*	Su concentración es 20- 30%

¿Cuál es la función que cumplen estos componentes?.

Funciones:

🏷 **Abrasivos:** Es el responsable del brillo que adquieren las superficies dentales luego del cepillado. Pero también, provocan desgastes que pueden ser perjudiciales dependiendo del material abrasivo, tamaño de la partícula del mismo, su solubilidad en la pasta dental, dureza de las cerdas del cepillo, fuerza aplicada durante el cepillado, etc.

FARMACOLOGIA F.O.U.N.L.P.

Otra función de este componente es la eliminación de manchas de infusiones, tabaco, etc.

🏷 **Agentes de Cohesión:** Estabilizan la preparación impidiendo la separación de las porciones líquidas y sólidas durante el almacenamiento.

🏷 **Saborizantes:** Aunque cuantitativamente los saborizantes constituyen una fracción muy pequeña del dentífrico, la aceptación o no del público depende de ellos, tanto por el gusto que le dan a la pasta inicialmente como el sabor residual. A los edulcorantes se les suma esencias como menta, anís, eucalipto, mentol, etc.

🏷 **Agentes Espumantes:** Reducen la tensión superficial, penetrando y aflojando los depositos de la superficie dental. Luego de ello, emulsionan estos residuos que el dentífrico remueve para facilitar su eliminación. Le dan, además, la propiedad espumosa de la mezcla.

🏷 **Humectantes:** Previene la pérdida de agua y el endurecimiento de la pasta cuando se ponga en contacto con el aire.

Dentífricos Medicamentosos o Terapéuticos:

Poseen el agregado de un agente farmacológico quien reemplaza a los abrasivos. Según la acción del medicamento es la acción terapéutica del dentífrico. Por ello existen:

Dentífricos anticaries: con sales Fluoradas.

Dentífricos antigingivitis y antiplaca: siendo la Clorhexidina o el Triclosán el agente seleccionado.

Dentífricos anticálculo: que incluyen pirofosfatos solubles, principalmente el de sodio.

Estas sales son inhibidores selectivos de calcificación pero no afectan las superficies dentarias. Otro compuesto efectivo para este fin es el etidronato de sodio

Dentífricos blanqueadores dentales: aunque en verdad son pastas que ayudan o complementan el tratamiento de blanqueamiento dental realizado en el consultorio. No son efectivos blanqueadores por sí solos. Bicarbonato de sodio, Peróxido de Carbamida, son los ingredientes blanqueantes más usados.

FARMACOLOGÍA
F.O.U.N.L.P.

Dentífricos antihipersensibilidad dentinaria: si sigue con este apunte, más adelante encontrará desarrollado este tema.

Efectos Secundarios

El mayor problema se produce en niños por la ingestión de la pasta, especialmente los menores de 4 años. Indicar a los padres que controlen o sean ellos los responsables de dosificar el dentífrico y que lo guarden lejos del alcance de los niños, son buenas medidas preventivas.

Aunque no es común, la hipersensibilidad puede aparecer por reacción a alguno de los componentes de la pasta.

HIPERESTESIA DENTINARIA

- "Dr./a Este diente me duele muchísimo cuando tomo algo frío".
- "¿Dolor al frío?. Vamos a ver. ¡Pero ese diente esta sano! ¿Cómo puede ser que le duela?"
- "Ayer, cuando tomaba helado con mis amigos, me dolió. Era insoportable."
- "No, usted está equivocado, ese diente ¡NO PUEDE DOLERLE!"

Si nos encontramos en esta situación, debemos examinar cuidadosamente la zona cervical de la pieza dentaria "acusada" de ser causante de dolor. Y no debemos sorprendernos si encontramos dentina al descubierto en ella. La ***Hiperestesia dentinaria***, es la hipersensibilidad de una pieza dental a causa de la presencia de dentina al descubierto en el cuello dentario. El origen de ello puede ser:

- *Abrasión*: por el uso de cepillos duros o pastas dentales con sustancias altamente abrasivas.
- *Retracción gingival*: y pérdida de cemento por el tratamiento básico de una gingivitis o periodontitis.

FARMACOLOGÍA
F.O.U.N.L.P.

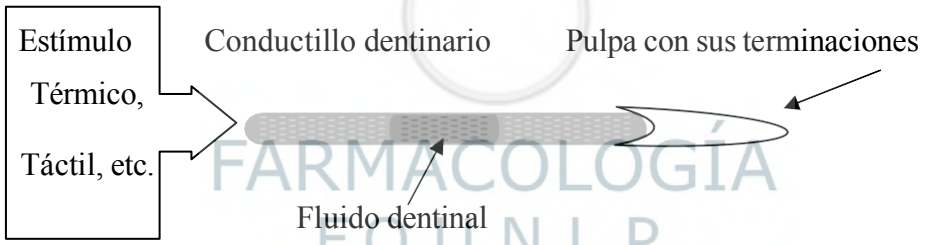
☞ *Caso de Choquet*: donde el esmalte y el cemento están separados por una franja de dentina.



Atrición Abrasión Abfracción Erosión

Generalmente se manifiesta mayormente por dolor al frío, a veces al calor, que calma inmediatamente al cesar el estímulo. Pero en algunos casos la sensación dolorosa puede aparecer ante bebidas o alimentos dulces o ácidos, o por contacto con el cepillo.

La transmisión de los estímulos de la superficie dentinaria a las terminaciones nerviosas localizadas en la pulpa se realizaría a través de un mecanismo hidrodinámico, en donde el líquido presente en los túbulos dentinarios, se desplaza ante el estímulo, provocando el dolor.



FARMACOLOGÍA
F.O.U.N.L.P.

Los tratamientos se basan en obturar los conductillos dentinarios para aislar al fluido dentinal del medio ambiente bucal.

Esto se logra a través de dentífricos especiales que usará el paciente, tópicos o iontoforesis, ambos de aplicación por el profesional.

TRATAMIENTOS DE USO PROFESIONAL

Tópicos

Cloruro de cinc 8% Citrato

de sodio 1,5% Fluoruro de

Sodio 1,23%

Glutaraldehido 5%

Iontoforesis

Emplea corriente directa de baja intensidad (0,5 mA durante 2 minutos) para introducir un fármaco, en este caso Fluoruro de sodio al 2%, en la zona donde se presenta la hipersensibilidad. Es necesario realizar la aplicación durante 2 o 3 sesiones.

PASTAS DENTALES PARA USO DEL PACIENTE

Los posibles componentes de los dentífricos indicados para hiperestesia dentinaria son:

Nitrato de potasio 5%: es el más utilizado. Su mecanismo de acción difiere del resto, ya que actúa interfiriendo la actividad sensorial de las terminaciones nerviosas presentes en la pulpa dental.

Cloruro de estroncio 10%

Citrato disódico 1%

Fluoruro estañoso 0,45%

También se puede indicar el gel de FPA al 1% (el de las 45 noches). La mayoría de las pastas tiene asociado alguna sal fluorada, siendo la preferida el

FARMACOLOGÍA
F.O.U.N.L.P.

Fluoruro de sodio al 0,24%, y, como se mencionó antes, el desensibilizante de mayor presencia en las cremas dentales para el tratamiento de sensibilidad dentinaria es el Nitrato de potasio.

Ninguna de las terapéuticas es inmediata, ya que tarda unos días (semanas en el caso de las pastas dentales) en aliviar el dolor. En algunos casos, el problema vuelve después de algunos meses, si la técnica de higiene bucal no es correcta.

FARMACOLOGÍA
F.O.U.N.L.P.

CAPITULO 7

FARMACOLOGÍA DEL SISTEMA INMUNITARIO I. ALERGIAS.

Dentro de los primeros temas de Farmacología, se ha desarrollado las reacciones adversas a los medicamentos que comprenden todos los efectos no terapéuticos de un fármaco. A estas respuestas del organismo se deben exceptuar la falla de tratamiento, envenenamiento o abuso de drogas. Dentro de los efectos adversos y como parte de las variaciones individuales a la acción medicamentosa se incluyen a las ***reacciones alérgicas*** o de ***hipersensibilidad,*** aunque estas manifestaciones no se producen sólo debido a los medicamentos. Algunos alimentos (los alergenos alimentarios más comunes, conocidos como "los grandes 8", son el pescado, los mariscos, la leche, los huevos, la soja, el trigo, los maníes y los frutos secos, tales como nueces, castañas de cajú, etc) polen, picaduras de insectos, pueden provocar alergia.

Pero…***¿Qué es la alergia?*** Se puede simplificar su definición como "efecto cualitativamente anómalo y con base inmunológica demostrable". Las reacciones por hipersensibilidad se caracterizan por estar mediadas por un mecanismo inmune específico pero muchas reacciones son mediadas por mecanismos mixtos y, a veces, no dilucidados.

Ante la exposición del alergeno, el sistema inmune le envía señales a diferentes células, entre ellas los mastocitos, que liberan, entre otros mediadores, a la ***Histamina,*** responsable de la mayoría de la sintomatología que se presenta en hipersensibilidad. Pero este mediador no solo es liberado por estímulos inmunológicos. Estas células son eminentemente secretoras y constituyen un sistema que responde a una gran variedad de estímulos endógenos y exógenos a través de múltiples mecanismos celulares

Cuando la histamina es liberada, ya sea por mastocitos, basófilos, neuronas histaminérgicas u otras células, se debe de unir a alguno de sus 4 receptores: H1, H2, H3 o H4. Según el receptor estimulado, se presentarán los efectos en los diferentes tejidos, como se muestra en el siguiente cuadro:

FARMACOLOGIA
F.C.U.N.L.P.

Tipo	Localización	Función
H1	Se encuentra en el músculo liso, endotelio y en el tejido del sistema nervioso central.	Causa vasodilatación, bronco-constricción, activación del músculo liso, separación de las células endoteliales, y dolor y picor ante la picadura de insectos. Son los principales receptores implicados en los síntomas de la rinitis alérgica y en el mareo por movimiento.
H2	Localizado en las células parietales.	Regula principalmente la secreción de ácidos gástricos.
H3	En el tejido del Sistema Nervioso Central, especialmente los ganglios basales, el hipocampo y la corteza.	Disminuye la liberación de los neurotransmisores, acetilcolina, norepinefrina y serotonina.
H4	Se localizan ante todo en las células de origen hematopoyético, en especial mastocitos, eosinófilos, células dendríticas y basófilos	Se piensa que juegan un papel importante en la inflamación, prurito y dolor

Es decir que cuando la Histamina es liberada por estímulo del Sistema inmune, se unirá a los receptores H1 y, probablemente, a los H4.

Aunque se han desarrollado varios agonistas selectivos en mayor o menor grado por los receptores histamínicos (ej: betahistina utilizada en el tratamiento de síndromes vertiginosos), la terapéutica fundamental de los efectos de la histamina se centra en el uso de antagonistas de sus receptores.

FARMACOLOGÍA FOUNLP

ANTIHISTAMINICOS

Actualmente se los denomina "*Antagonistas de los receptores de la histamina"* ya que su acción consiste en evitar el efecto de la histamina en los diferentes tejidos del cuerpo, por medio de una competencia y bloqueo en el receptor específico de la histamina. **Son antagonistas competitivos de la histamina.** Según que receptor de la Histamina bloquea, será la acción de estos fármacos. Los antagonistas de los receptores H2, tal como la Cimetidina, Ranitidina o Famotidina, son inhibidores de la secreción ácida gástrica. Los antagonistas de H3 y los H4 no están aún disponibles para ser usados clínicamente. Los antagonistas H1 son los antialérgicos y serán los que desarrollaremos.
Existen dos tipos de clasificación de estas drogas: la química y según su permeabilidad al SNC. Seguiremos esta última clasificación por ser las más clara:

- ***Antihistamínicos de 1ª Generación o Sedantes***
- ***Antihistamínicos de 2ª Generación o No sedantes***
- ***Antihistamínicos de 3ª Generación o Metabolitos activos***

Antihistaminicos 1º Generación

Dentro de este grupo tenemos, entre otros, a *Difenhidramina, Clorfeniramina, Prometazina.* Son estructuralmente similares a la histamina y son capaces de atravesar la barrera hematoencefalica.
De allí su denominación como "sedantes", efecto que puede ser molesto para el trabajo diario y beneficioso para el sueño nocturno, hasta el punto de que en ocasiones se los utilizan como hipnóticos. Además, poseen acción anticolinérgica, provocando sequedad bucal y de otras mucosas, razón por la que, sumado a la sedación, limita su utilización continuada.
Algunos antihistamínicos H1 bloquean los canales de Na+ en las membranas excitables del modo en que lo hacen los anestésicos locales. Por esta razón, en ciertos casos, se los usa como anestésicos.
Todos se absorben bien por vía oral, pero la Biodisponibilidad suele ser inferior al 50 % porque están sometidos a un elevado fenómeno de primer paso. Los tres antihistamínicos mencionados pueden administrarse además por vía parenteral.

FARMACOLOGÍA FOUNLP

Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan habitualmente a las 2-3 horas y la vida media varía entre 3 y 7 horas. El metabolismo hepático es abundante y la excreción es renal.

Dosis usuales:

Difenhidramina: Via oral 25-50 mg c/6hs. Via parenteral: 10-50 mg c/6 hs. Dosis máxima 300 mg

Clorfeniramina: Via oral: 8-12 mg c/8-12 hs. Via parenteral: 5-40 mg diario. Dosis máxima: 40 mg

Prometazina: Via oral: 12,5-25 mg c/ 6hs antes de las comidas. Via parenteral: 50 mg por día. Dosis máxima: 150 mg

Reacciones adversas. Somnolencia, espesamiento de las secreciones bronquiales, sequedad de boca, nariz o garganta; visión borrosa, confusión, mareos

Antihistaminicos 2º Generación

Loratadina, Terfenadina, Cetirizina, Astemizol, Rupatadina, las más reciente, *Bilastina,* se diferencian fundamentalmente del grupo anterior, en su dificultad para atravesar la BHE y baja actividad anticolinérgica. El resultado: menos efectos adversos, aunque se mantiene la xerostomía como efecto indeseable.

Se administran por vía oral y su Biodisponibilidad es semejante a los antagonistas de 1ª Generación aunque la vida media (7 a 20 hs) y el tiempo de duración de la acción es más prolongado (12-24 hs). Se biotransforman en el hígado y la eliminación es renal.

Dosis usuales

Loratadina: 10 mg c/24 hs

Terfenadina: 60 mg c/8-12 hs (**No en Niños)**

Cetirizina: 10 mg c/24 hs

Astemizol: 10 mg c/24 hs

Rupatadina: 10 mg c/24 hs (**No en Niños menores de 12 años)**

Bilastina: 20 mg c/24 hs (**No en Niños menores de 12 años)**

Efectos adversos: en raras ocasiones fueron comunicadas reacciones secundarias como fatiga, sedación y dolor de cabeza.

FARMACOLOGÍA
F.C.U.N.L.P.

Antihistaminicos 3º Generación

Son metabolitos activos de los antihistamínicos de segunda generación. Algunos de ellos son *Desloratadina, Fexofenadina, Levocetirizina,* metabolitos de Loratadina, Terfenadina y Cetirizina respectivamente. Además de bloquear los receptores H1 (tienen afinidad 10 veces mayor que el resto de los antihistamínicos), son capaces de ocupar H2 y tienen acciones inmunomoduladoras

Se administran oralmente y, en general se absorben mejor y más rápidamente que sus precursores. Se metabolizan en menor proporción que el resto de a los antagosnistas H1 y el riñon es el o´rgano excretor.

Dosis usuales

Desloratadina: 5 mg c/ 24 hs (**No en Niños menores de 12 años)**

Fexofenadina: 60 mg c/12 hs (**No en Niños menores de 12 años)**

Levocetirizina: 5 mg por día (**No en Niños menores de 6 años)**

Efectos adversos: náuseas, dismenorrea, somnolencia, dispepsia y fatiga

Cuando en Odontología?

Para prevención o tratamiento paliativo de reacciones alérgicas leves como prurito, urticaria, angioedema, dermatitis.

Que puede provocarlo en un paciente odontológico?

→ ***Medicamentos:-*** Aspirina, Paracetamol (puede presentarse casos de alergia cruzada entre ellos u otros AINES) especialmente a dosis superiores a 650 mg.

-Anestésicos locales como la Procaína o Benzocaína, Lidocaína, Mepivacaína, Bupivacaína o sus correctivos de esterilidad Metilparaben, Propilparaben, Bisulfito de sodio. Se debe tener precaucion ya que se reportaron casos de alergia cruzada entre Lidocaina y Mepivacaina.

FARMACOLOGÍA FOUNLP

-Antimicrobianos: los indiscutibles números 1 en alergia medicamentosa son los β–lactámicos, fundamentalmente, Penicilinas y Cefalosporinas. Además, existe la probabilidad (1-10%) de alergia cruzada entre ellos, estando ampliamente demostrada la reactividad cruzada de cefalexina-ampicilina y cefadroxilo-amoxicilina, por poseer idénticas cadenas laterales.

El resto de los grupos antimicrobianos pueden producir hipersensibilidad, incluyendo reacciones cruzadas entre miembros del mismo grupo pero su incidencia es baja

-Antisépticos como Clorhexidina: aunque son raras, teniendo en cuenta su amplio uso en las áreas de salud, se está informando un aumento en los casos de reacciones inmediatas, incluyendo anafilaxia. Otro agente antiséptico alergénico es el Iodo, con incidencia más frecuente que la bisguanida

-Latex: no sólo de los guantes. La goma Dique y hasta algunas prótesis dentales contienen este derivado de la savia. Tener en cuenta que el paciente alérgico a frutas como banana, kiwi, frutilla, mango, castañas o palta, puede tener reacciones de hipersensibilidad al latex (Síndrome latex-fruta)

GUIA PARA LA EVALUACIÓN Y TRATAMIENTO DE LA ANAFILAXIA DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE ALERGIA

Mundialmente se define a la anafilaxia como: "Una reacción de hipersensibilidad grave y generalizada que puede poner en peligro la vida. También es definida: “una reacción alérgica grave de rápido inicio y que podría causar la muerte”. Como se observa, no se habla de “Shock Anafiláctico”. Las entidades de alergia más importantes a nivel mundial, consideran que la terminología correcta es “Anafilaxia” y no “Shock Anafiláctico” debido a que el cuadro de shock no está necesariamente presente en pacientes con anafilaxia Aunque la verdadera tasa global de aparición de reacciones anafilácticas en la población general es desconocida, debido a la falta de reconocimiento por los pacientes y profesionales de la salud, la anafilaxia no es rara y el grado de incidencia parece ir en aumento, aunque hay variaciones geográficas.

FARMACOLOGÍA FCUNLP

La World Allergy Organization (-WAO por sus siglas en inglés) es una federación internacional que reúne a 84 sociedades nacionales y regionales de inmunología clínica y alergia dedicados a la sensibilización y promoción de la excelencia en la atención clínica, investigación, educación y capacitación en alergia e inmunología clínica.

Esta pauta fue creada en respuesta a la ausencia de una guía mundial para la anafilaxia.

Factores del paciente que contribuyen a la aparición de anafilaxia

Estos factores contribuyen potencialmente a reacciones de anafilaxia grave o fatal

1. FACTORES RELACIONADOS CON LA EDAD: *Infancia*: si bien no se pueden describir claramente la sintomatología de la anafilaxia en los niños, se conoce que una de las causas más comunes que provocan la aparición de esta reacción alérgica son algunos medicamentos y alimentos, especialmente, la leche de vaca.

Adolescentes y Adultos jóvenes: el aumento en el riesgo de anafilaxia dependerá del consumo de alcohol, medicamentos y uso de drogas.

Embarazo: el peligro es mayor durante el trabajo de parto por la administración fármacos, como por ejemplo, antibióticos para prevenir infecciones estreptocóccicas. *Vejez:* el compromiso esta aumentado por los medicamentos y las picaduras de, por ejemplo, abejas. En esta etapa, también hay un incremento en la probabilidad que la reacción sea fatal.

2. ENFERMEDADES CONCOMITANTES: asma y otras enfermedades respiratorias, alteraciones cardiovasculares, rinitis alérgica y eczemas, desórdenes en los mastocitos, afecciones del SNC como depresión.

FARMACOLOGÍA
F.O.U.N.L.P.

3. TOMA CONSTANTE DE MEDICAMENTOS, ALCOHOL O USO DROGAS DE RECREACIÓN: principalmente bloqueantes β–adrenérgicos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, bebidas alcohólicas, sedantes, hipnóticos, antidepresivos, drogas.

También existen cofactores que amplifican las reacciones anafilácticas: infecciones agudas, actividad física, estrés, viajes. Estos cofactores por sí solos, no producen manifestaciones de anafilaxia sino que, asociados con alguno de los factores, amplían la sintomatología.

Algunos signos y síntomas de la anafilaxia

Sobre Piel, tejido subcutáneo, y mucosas:

Enrojecimiento, picazón, urticaria (ronchas), angioedema, erupción morbiliforme, picazón periorbitaria, eritema y edema, eritema conjuntival, lagrimeo. Picazón en los labios, lengua, paladar y canales auditivos externos, e hinchazón de labios, lengua y úvula

Respiratorios

Picazón nasal, congestión, rinorrea, estornudos. Picazón de garganta, disfonía, ronquera, tos seca Aumento de la frecuencia respiratoria, dificultad para respirar, opresión en el pecho, tos fuerte, respiración sibilante, broncoespasmo. Cianosis. Paro respiratorio

Gastrointestinales

Dolor abdominal, náuseas, vómitos (mucosidad viscosa), diarrea, disfagia

Cardiovasculares

Dolor de pecho. Taquicardia, a veces bradicardia (menos común), arritmias, palpitaciones. Hipotensión. Paro cardíaco

Sistema Nervioso Central

Inquietud (en los lactantes y los niños, el cambio repentino en el comportamiento, por ejemplo, la irritabilidad, la cesación de juego, se aferra a los padres.) Dolor de cabeza (antes de la epinefrina), alteración del estado mental, mareos, confusión, visión de túnel

Otros

Sabor metálico en la boca

FARMACOLOGÍA
F.O.U.N.L.P.

TRATAMIENTO DE LA ANAFILAXIA

La W.A.O. clasifica a la Adrenalina como ***un medicamento esencial para el tratamiento de las reacciones anafilácticas***. Es el fármaco "salvavidas" por su efecto vasoconstrictor, actuando sobre el edema en las mucosas, el shock y previniendo la hipotensión. Otras propiedades que posee, es aumentar la fuerza de contracción cardiaca y ser broncodilatador y aliviar la urticaria.

Se administra en concentración 1:1000, por vía intramuscular en la zona media de la cara anterolateral del muslo, administrando entre 0,3 a 0,5 ml, sin superar esta última dosis en cada inyección. Se puede repetir la administración cada 5 a 15 minutos, dependiendo de la severidad de las manifestaciones y de la respuesta a la primera aplicación. La mayoría de los pacientes responden satisfactoriamente a la 1ª o 2ª dosis.

Pueden aparecer efectos adversos como palidez, palpitaciones, temblor, ansiedad, mareos y cefaleas. Estas manifestaciones indican que ha sido administrada una dosis terapéutica.

Otros efectos adversos, más severos como hipertensión, arritmias, edema pulmonar, suceden en casos de sobredosis, administración endovenosa rápida o errores en la dosificación o inyección intramuscular.

Adrenalina y corazón:

El corazón es uno de los órganos afectados por las reacciones anafilácticas. Un paro cardíaco puede suceder durante la anafilaxia y en ausencia de la inyección de adrenalina, en pacientes con enfermedades coronarias. Inclusive, aquellos individuos con alteraciones coronarias subclínicas, éstas son desenmascaradas por la anafilaxia. También las patologías cardíacas, pueden aparecer en cualquier edad, inclusive niños que no tenían anormalidades cardiopulmonares.

FARMACOLOGÍA
F.O.U.N.L.P.

Aunque es necesaria la precaución y se deben evitar los errores de dosificación, ***la Adrenalina no esta contraindicada para el tratamiento de anafilaxia en pacientes con enfermedad cardiovascular, ya sea conocida o que se sospeche de su presencia***.

Posición del paciente:

Los pacientes con anafilaxia no deben sentarse de repente, ponerse de pie, o colocarse en posición vertical. En su lugar, debe ser colocado de espalda con sus extremidades inferiores elevadas.



Esto logra terapéuticamente: 1) la conservación de sangre en la circulación 2) la prevención del vaciamiento de la vena cava y el síndrome de ventrículo vacío, lo que puede ocurrir en cuestión de segundos cuando los pacientes con anafilaxia de repente se ubican en posición vertical.

Los pacientes con este síndrome tienen alto riesgo de muerte súbita y es poco probable que responda a la adrenalina, ya que no llega al corazón y por lo tanto no puede ser distribuido en todo el cuerpo

En los pacientes con dificultad respiratoria y los que han recibido varias dosis repetidas de adrenalina, será necesario administrar oxígeno suplementario.

MANEJO BASICO DE ANAFILAXIA:

1. ***TENER UN PROTOCOLO DE RECONOCIMIENTO Y TRATAMIENTO DE ANAFILAXIA Y ENSAYARLO REGULARMENTE***
2. ***EN LO POSIBLE, REMOVER EL AGENTE CAUSAL.***
3. ***EVALUAR RESPIRACIÓN, PIEL, ESTADO MENTAL DEL PACIENTE***
4. ***LLAMAR AL SERVICIO DE EMERGENCIAS***

FARMACOLOGÍA F.O.U.N.L.P.

5. ***INYECTAR ADRENALINA 1:1000, INTRAMUSCULAR, EN LA MITAD ANTEROLATERAL DEL MUSLO, 0-3 A 0,5 ML CADA 5-15 MINUTOS***

6. ***COLOCAR AL PACIENTE EN EL PISO CON LAS PIERNAS ELEVADAS. SI HAY DIFICULTAD RESPIRATORIA O VOMITOS, ELEVAR LEVEMENTE LA CABEZA***

7. ***SI ESTA INDICADO, DAR OXIGENO***

8. ***DE SER NECESARIO REALIZAR RESUCITACIÓN CARDIOPULMONAR, COMENZANDO CON LAS COMPRESIONES.***

LOS PASOS 4, 5 Y 6 DEBEN SER REALIZADOS SIMULTANEAMENTE

Una vez que el paciente reacciona por la acción de la Adrenalina, se inyecta Difenhidramina por via endovenosa (NR: Benadryl) 5mg/Kg/dia y Corticoide IM o EV Hidrocortisona: 1-6 años: 50 mg IM o IV lento, 6-12 años: 100 mg IM o IV lento, + 12 años y Adultos: 200-400 mg IM o IV lento o Dexametasona 16 mg por vía IV. Estos últimos fármacos generalmente los aplica el personal de emergencias. Se sigue el ABC del Shock anafiláctico (A: Adrenalina, B: Benadryl, C: Corticoide)

Otros fármacos usados:

Actualmente se administran con el paciente internado y estable. Incluyen: Antihistamínicos antagonistas de los receptores H2, Agonistas β2 adrenérgicos.

En caso de reacción alérgica al anestésico local, luego de la adrenalina, se puede reforzar el tratamiento del broncoespasmo con Salbutamol inhalatorio.

Este medicamento es un agonista de los receptores β2 adrenérgico, por lo que produce broncodilatación. Se utiliza en el tratamiento del asma, EPOC, enfisema entre otras enfermedades del aparato respiratorio

FARMACOLOGÍA FOUNLP

CAPITULO 8
FARMACOLOGÍA ONCOLOGICA

GENERALIDADES

Los tumores o Neoplasias se producen por la alteración en los mecanismos de regulación de la división celular o por replicación excesiva e incontrolada de las células del propio organismo.

Estos cambios provocan que las células que sufrieron estas transformaciones también vean alteradas su capacidad de diferenciación y de proliferación.

A su vez, este aumento en el número de células ocasiona la penetración en tejidos adyacentes, compresión de estructuras vecinas (nervios, vasos, etc.) y la migración a otras áreas donde continúa la proliferación (metástasis)

Estas células tumorales no son homogéneas por más que se hayan originado de un mismo grupo. Por el contrario, durante la multiplicación y crecimiento y como consecuencia de cambios mutágenos, estas células desarrollan características bioquímicas, morfológicas e inmunológicas diferentes. Esta variedad celular es la causante de una gama de respuestas que van de la sensibilidad elevada a la resistencia total de los tumores a los diferentes tratamientos antineoplásicos.

El objetivo de la terapia anticancerosa es la erradicación completa del tejido neoplásico.

Si esto no es posible, por la extensión del tumor, ubicación o cantidad de metástasis, el tratamiento buscará aliviar los síntomas, mejorar la calidad de vida y prolongar la supervivencia.

La terapia puede realizarse con cirugía, radioterapia y/o farmacoterapia. Según el caso, la terapéutica puede ser única o combinada. En esta última situación, la radioterapia y/o quimioterapia, puede realizarse previo al acto quirúrgico para reducir el tamaño del tumor y número de células cancerosas, facilitando la extirpación quirúrgica completa del tumor. Pero, en ocasiones en que la cirugía no puede extraer la totalidad de la masa tumoral, la radioterapia y/o quimioterapia es administrada posteriormente al procedimiento quirúrgico, para completar su eliminación.

A las drogas empleadas para el tratamiento del cáncer, se las llama ***Quimioterápicos, Antineoplásicos o Citotóxicos.***

FARMACOLOGÍA
F.O.U.N.L.P.

Incluye varias categorías de drogas, con mecanismos diversos, cuyo paso común es la inducción de apoptosis en las células tumorales.

En la actualidad, la quimioterapia es aplicada en tres situaciones clínicas principales:

1-**Quimioterapia de inducción**: en casos de enfermedad avanzada con el objetivo de conseguir su remisión curativa o con fines paliativos.

2- **Quimioterapia adyuvante**: se realiza después de efectuar un tratamiento local quirúrgico o radiológico con el propósito de eliminar las células residuales y/o metástasis.

3- **Quimioterapia neoadyuvante**: empleándose como tratamiento primario del tumor en estadio clínico regional antes de cirugía, en asociación o no con radioterapia concomitante, para facilitar la posterior eliminación completa del tumor en el acto quirúrgico.

En algunos casos, los Antineoplásicos se aplican en forma regional o intracavitaria por vía intraarterial, intraperitoneal o intratecal, para aumentar la exposición del fármaco en un lugar determinado

MECANISMO DE ACCION y CLASIFICACIÓN

Para comprender el mecanismo de acción de estas drogas, es necesario repasar las fases del ciclo de crecimiento y división celular:

- Fase G1: la célula recién originada por la división precedente entra en un período de reposo posmitótico o de presíntesis. Durante él se sintetizan algunas enzimas, sobre todo las implicadas en la síntesis de ADN, pero no hay síntesis de ADN.
- Fase S: comprende la fase de síntesis de ADN, mediante la cual se reduplica en los diversos cromosomas.
- Fase G2: período postsíntesis de ADN durante el cual la célula sintetiza ARN y proteínas propias de todas las organelas subcelulares, en preparación para la división mitótica.
- Fase M: se lleva a cabo la mitosis.

Una vez terminada la división celular, la célula puede seguir varios caminos:

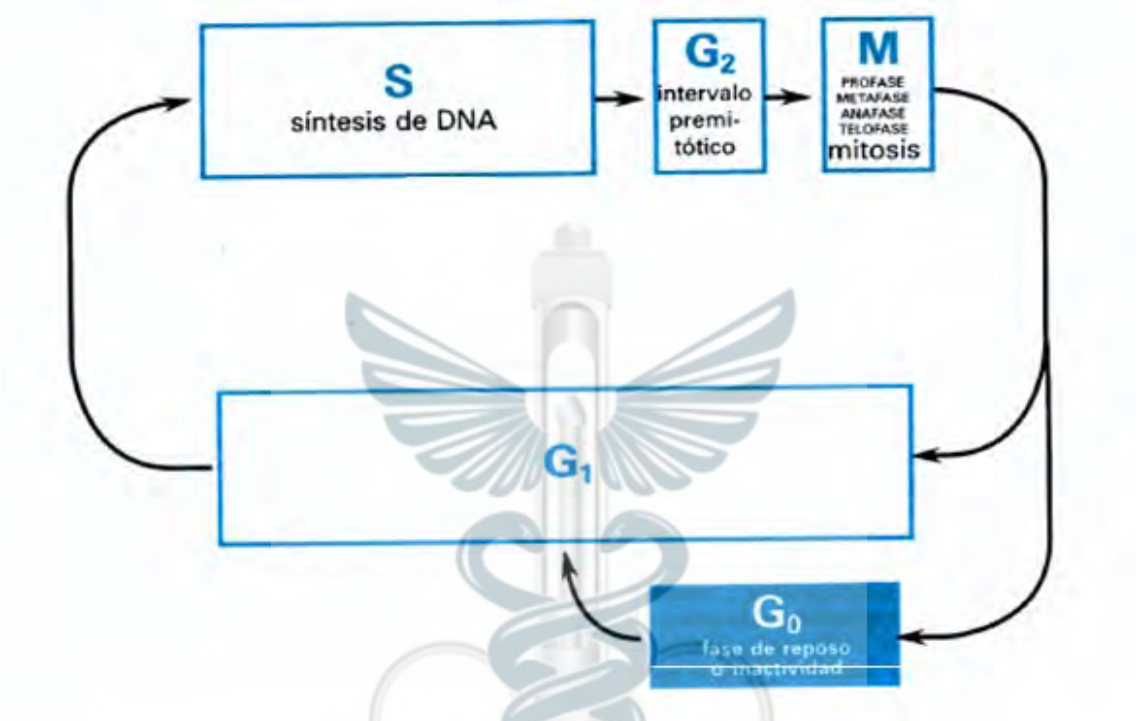
a) Entrar en un estado de reposo proliferativo completo y permanente o fase G0

b) Entrar en el período de reposo relativo posmitótico, o fase G1,

FARMACOLOGÍA FQ UNL P

c) Perder totalmente su capacidad reproductora y sufrir un proceso de diferenciación

A continuación se observa un gráfico del ciclo de multiplicación y sus fases



Los fármacos antineoplásicos actúan preferentemente sobre la fracción tumoral en fase de división, por lo que, a mayor velocidad de crecimiento tumoral, mayor respuesta al tratamiento farmacológico

La acción de estas drogas se basa en frenar la proliferación y/o el crecimiento celular, por lo que actúan sobre el ADN, el ARN o la división mitótica. Excepcionalmente, lo hacen inhibiendo la síntesis de proteínas. Aunque no siempre la acción es única o por un mecanismo único, sino que puede expresarse a varios niveles, dependiendo de la concentración del fármaco o puede actuar por varios mecanismos.

FARMACOLOGÍA
F.O.U.N.L.P.

Los antineoplásicos poseen escasa especificidad por las células tumorales. Esto ocasiona los abundantes y frecuentes efectos adversos en otros órganos y tejidos. Lógicamente, al ser drogas que actúan durante el ciclo de multiplicación celular, los tejidos y órganos más afectados son los que sus células tienen mayor velocidad de división y crecimiento: médula ósea, gónadas y epitelios (mucosa, piel, folículo piloso y uñas). También, alteran los mecanismos de división y procesamiento de las células inmunitarias.

Por ello, es frecuente la depresión inmunitaria en los pacientes tratados con estas drogas lo que facilita la aparición de infecciones virales, micóticas y bacterianas.

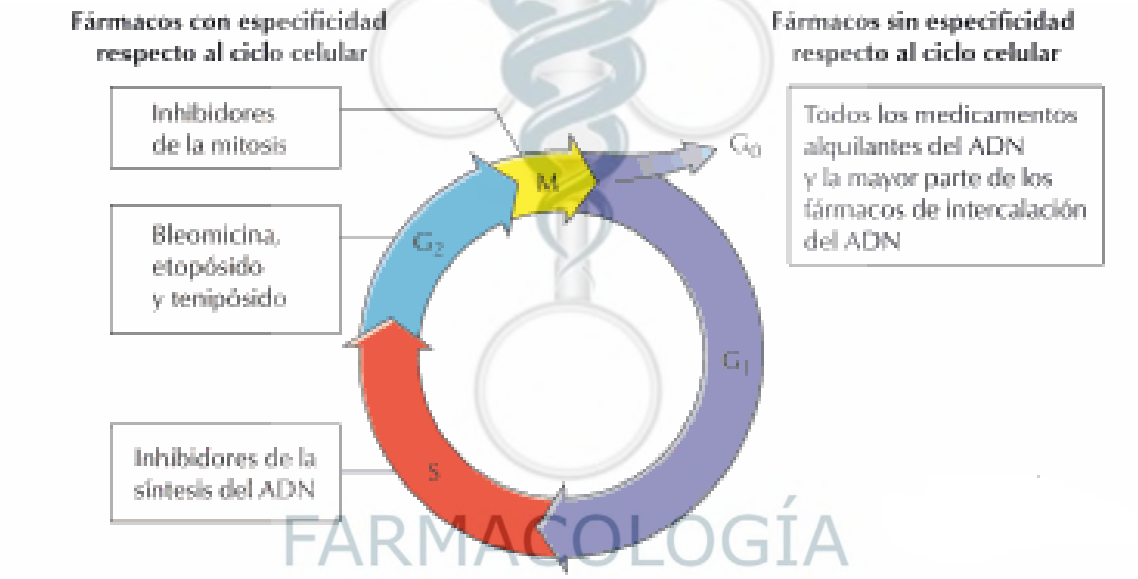
Además de estos efectos indeseables generales, estos fármacos presentan toxicidad específica, es decir, que afectan a determinados órganos en forma selectiva siendo pulmón, hígado, riñón y estructuras nerviosas los más frecuentemente afectados.

En función de estos mecanismos generales de acción, se puede clasificar a los antineoplásicos de manera sencilla en:

a) *Fármacos específicos del ciclo celular*: así denominados porque actúan en fases específicas, como la fase de síntesis de ADN o la fase de mitosis. En general, no serán eficaces frente a células que se encuentren en fase G0.

b) *Fármacos no específicos del ciclo celular*: no actúan en una fase concreta sino que pueden alterar las funciones celulares en cualquier fase.

Gráficamente:



FARMACOLOGÍA
F.O.U.N.L.P.

Hoy en día, la farmacología antitumoral ha desarrollado nuevos citostáticos que actúan de manera diferente. Algunos de los mecanismos de acción de los nuevos medicamentos anticancerosos son:

1-Iinductores de la diferenciación: provocando disminución en la capacidad reproductora y potencial neoplásico.

2- Sustancias radiosensibilizante

*3-A*gentes *modificadores de la respuesta biológica,* que pueden incrementar la respuesta inmunitaria, facilitar la acción citotóxica de macrófagos y linfocitos
*4-S*ustancias que provocan condiciones de *hipoxia* en las células clonales.
*5-*Productos que *alteran enzimas u otras moléculas críticas* de la vida celular
También se clasifican según sus características químicas. Para facilitar su estudio, se seguirá la categorización que los ordena dependiendo de la fase del ciclo celular donde son activos. Solo se desarrollarán aquellos antineoplásicos que son efectivos en el tratamiento de los tumores de la cavidad oral.

CLASIFICACIÓN DE LOS CITOSTÁTICOS EN FUNCIÓN DE SU ACTIVIDAD EN EL CICLO CELULAR

Fase Ciclo Celular	**Actúan en fases específicas del ciclo**	**Actúan a lo largo del ciclo**
Fase G1	***Corticoides***	***Ciclofosfamida***
Fase S	***Metotrexato*** ***Citarabina*** ***5-Fluorouracilo***	***Cisplatino*** ***Carboplatino***
Fase G2	***Bleomicina***	***Doxorrubicina***
Fase M	***Vincristina*** ***Vinblastina***	

CORTICOIDES

De ellos se utiliza la Prednisona o la Prednisolona, para del tratamiento paliativo de los Linfomas de Hodgkin y No Hodgkin en adultos y de Leucemias Linfocíticas agudas y crónicas en adultos y niños. Su mecanismo de acción es suprimir la transcripción del RNAm y la mitosis de los linfocitos.

FARMACOLOGÍA
F.O.U.N.L.P.



Grafico del mecanismo de acción de los corticoides en neoplasias

CICLOFOSFAMIDA

Es una prodroga que pertenece a los Agentes Alquilantes. Por sí misma es inerte pero, luego de absorberse se transforma en mostaza fosforamida, un compuesto muy reactivo. Su acción citotóxica se debe principalmente al entrecruzamiento de la cadena de DNA y RNA provocando el desapareamiento de bases, la rotura de los enlaces cruzados y desprendimiento de guanina. El resultado de estas acciones es la alteración de la transcripción y replicación sumado a la inhibición de la síntesis de proteínas. Su mayor eficacia la logra al final de fase G1 e inicio de S. Al poder reaccionar con las células en fase G0, es considerada una droga cicloinespecífica.

FARMACOLOGÍA
F.O.U.N.L.P.

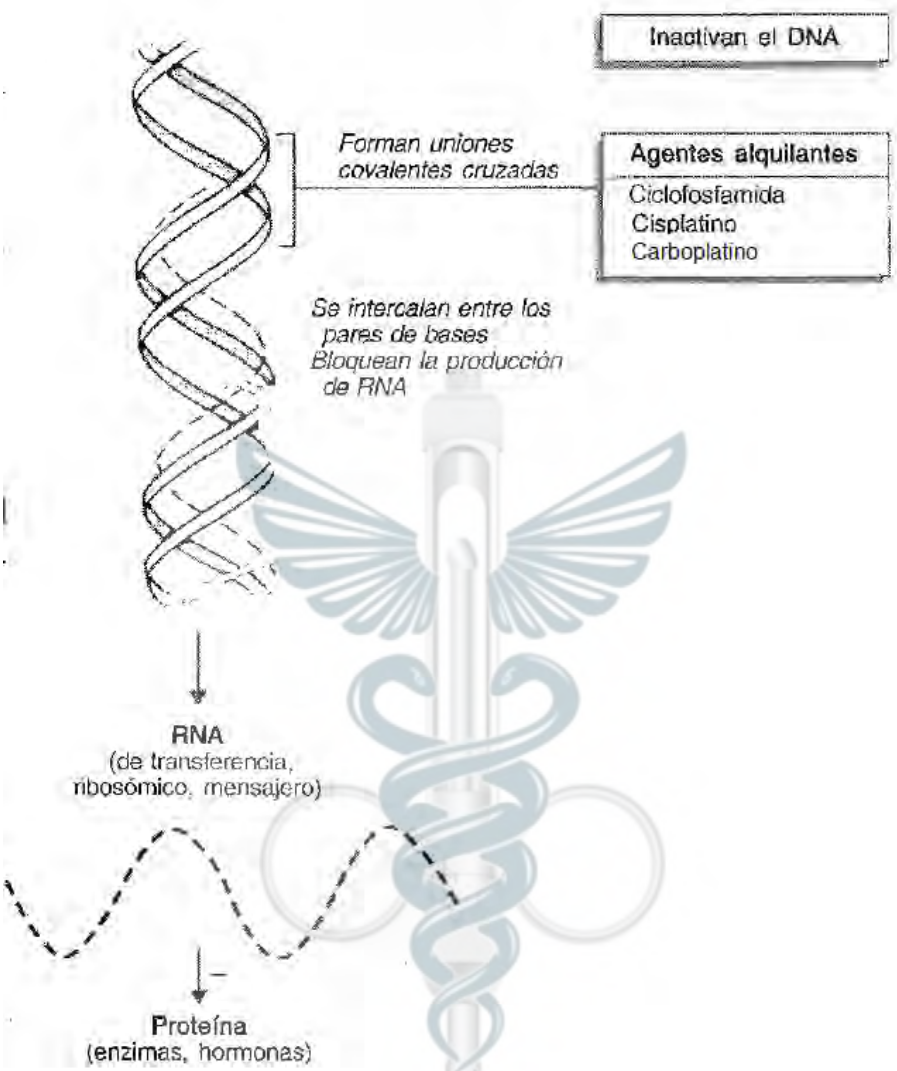


Gráfico del mecanismo de acción de la Ciclofosfamida, del Cisplatino y Carboplatino

CISPLATINO

Es el primer derivado de los Complejos de Platino con acción similar a la de los alquilantes.

FARMACOLOGÍA
F.O.U.N.L.P.

Actúan preferentemente en la fase S del ciclo celular reaccionando con los ácidos nucleicos, especialmente el ADN, y proteínas. La droga muestra avidez por N7 de la guanina, formándose enlaces guanina-guanina en la misma hebra de ADN, o de guanina-adenina entre dos hebras distintas. Así, se inhibe la replicación y transcripción del ADN, produciéndose roturas y equivocaciones en la codificación.

CARBOPLATINO

Pertenece al mismo grupo que el Carboplatino, por lo que su mecanismo de acción es idéntico al anterior. Se diferencia por ser menos tóxico.

METOTREXATO

Es un Antimetabolito, y dentro de este grupo esta subclasificado químicamente como Análogo del Acido Fólico. Actúa específicamente en la Fase S, inhibiendo la síntesis de DNA, RNA, timidinato y proteínas como resultado de la unión casi irreversible con la dihidrofolato reductasa, por actuar como falso sustrato. De esta manera, disminuye la biodisponibilidad de precursores de nucleótidos de purina y pirimidina.

5-FLUOROURACILO

Es, como el Metotrexato, un Antimetabolito pero pertenece al subgrupo de los Análogos de las Bases Pirimidínicas, y dentro de ellas, Análogo del Uracilo. Actúa en la Fase S, lesionando las células por medio de dos mecanismos: a) inhibición de la timidilato sintetasa, y b) incorporación al ARN. Esta actividad se produce al convertirse en un metabolito activo que compite con el sustrato natural de la timidilato sintetasa, la inactiva y bloquea la síntesis de timidilato con la consecuente inhibición de la síntesis de ADN. Además, se incorpora progresivamente al ARN, interfiriendo así en su procesamiento y su función específica.

Puede utilizarse en forma tópica al 5% en casos de carcinomas superficiales de células basales: dos veces por día en cantidad suficiente para cubrir las lesiones, durante un período de 3 a 6 semanas como mínimo y hasta 12 semanas

FARMACOLOGÍA
F.O.U.N.L.P.

CITARABINA

Se ubica desde el punto de vista químico como un Antimetabolito Análogo de las Bases Pirimidínicas pero Análogo de la Citosina. Como los anteriores, es activo de la Fase S, produciendo inhibición de la síntesis del ADN por inhibición de la ADN-polimerasa, pero tiene poco efecto en la síntesis de RNA y proteínas.

DOXORRUBICINA

También conocido como Adriamicina, es un Antibiótico perteneciente al grupo Antraciclinas. Es un derivado de la *Daunorubicina,* la primera droga de este grupo, aunque con mayor y más extensa actividad citostática. Su acción se basa en su capacidad para intercalarse entre los pares de bases adyacentes de ADN y fijarse con diversa intensidad. Este proceso, produce alteraciones en la transcripción y replicación de proteínas. Otra acción que se considera crítica es la inhibición de la topoisomerasa II, enzima responsable de mantener la estructura terciaria dela ADN, provocando la rotura del mismo, cambios en los procesos de reparación y la consecuente muerte celular. Otra actividad de esta droga es la creación de radicales libres que también trae como consecuencia la rotura del ADN,

BLEOMICINA

Otro Antibiótico, pero perteneciente a la familia de Glucopéptidos. Actúan fundamentalmente produciendo roturas en las hebras del ADN de manera específica, y no en otras moléculas como el ARN o las proteínas. Estas fracturas se manifiestan en forma de brechas, fragmentaciones y depleciones del material cromosómico.

Para conseguirlo, la bleomicina se intercala entre dos hebras de ADN, se asocia a las bases guanina separándolas de su pareja la citosina.

En un segundo paso, luego de enlazarse con el cobre y el hierro, se reduce el oxígeno y se forman radicales libres que rompen la hebra de ADN. La susceptibilidad a la bleomicina es máxima cuando las células se encuentran en la fase G2 o en mitosis, pero pueden también ser sensibles en la fase G1.

FARMACOLOGÍA
FOUNLP

VINBLASTINA y VINCRISTINA

Ambas son dos alcaloides naturales obtenidos por purificación de la planta Vinca rosea. Penetran en las células gracias un sistema de transporte. Ya dentro de las células, interactúan de manera específica con la tubulina, proteína que forma el huso mitótico.

En consecuencia, se altera el movimiento del huso celular provocando su destrucción y se detiene la mitosis en metafase, con dispersión y desorganización del material cromosómico. El momento de máxima sensibilidad celular a la exposición de los alcaloides de la Vinca es la fase última o tardía de la fase M

ANTICUERPOS MONOCLONALES

Tienen un mecanismo de acción totalmente diferente a los antineoplásicos tradicionales descriptos anteriormente.

Los anticuerpos monoclonales destruyen las células tumorales, al bloquear la función del receptor de la superficie celular mediante el reclutamiento de células inmunitarias y el complemento al complejo antígeno-anticuerpo y a través de la modulación de la función de las células inmunes. Además, pueden estar armados para transportar toxinas o radionucleidos a las células de interés, mejorando así sus efectos citotóxicos. Un anticuerpo monoclonal generalmente es específico para un único antígeno, tal como un epítopo en un receptor del factor de crecimiento, tiene una vida media plasmática larga y requiere sólo administración parenteral intermitente.

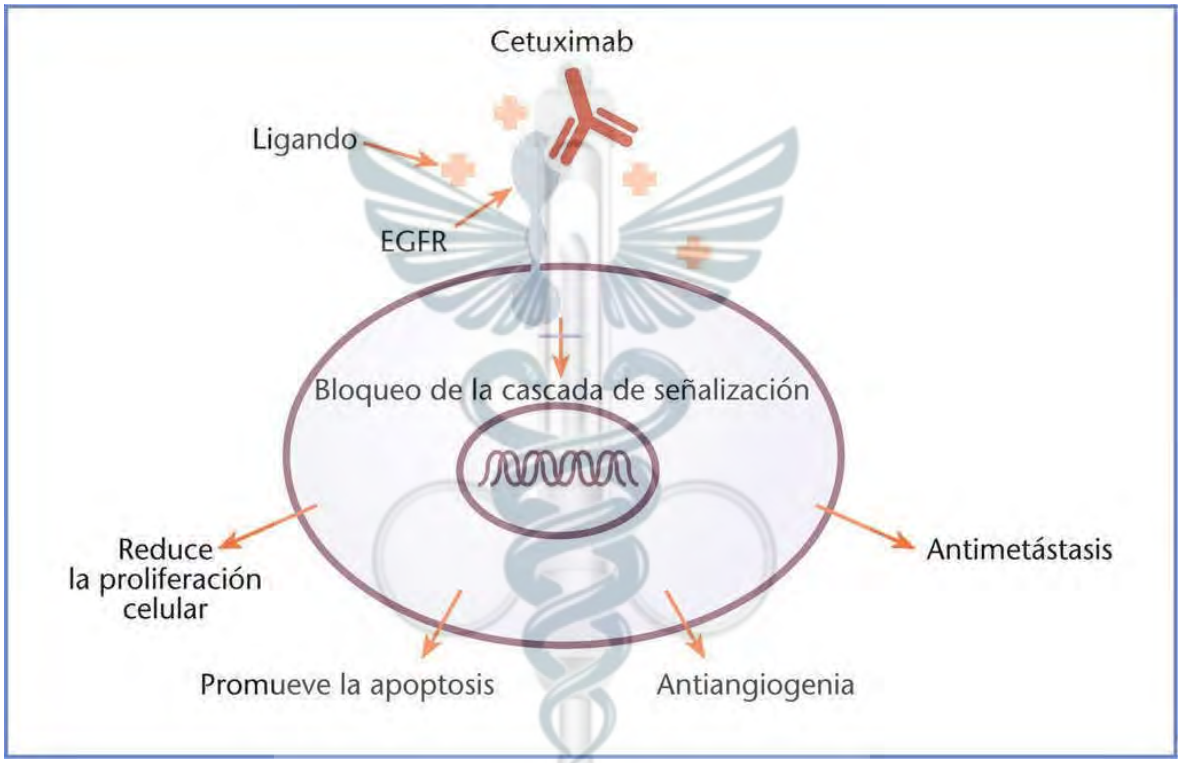
La denominación de anticuerpos monoclonales: los nombres de los anticuerpos monoclonales terminan con la sílaba “mab” precedida por “mu”, para la secuencia proteica completamente humana; “zu”, para proteína humana con la región de unión a antígeno de un anticuerpo de ratón; “xi”, para una quimera que consiste en dominios variables de anticuerpos de ratón y constantes de humanos y “o” para secuencias de proteínas completamente de ratón.

FARMACOLOGÍA
F.C.E.U.N.L.P.

Cetuximab

Ce (prefijo dado por el investigador para identificar al fármaco)-***tu*** (significa que actúa sobre varios tejidos)-***xi*** (su fuente es quimérico, es decir, obtenidos de ratones mediante la humanización de los anticuerpos monoclonales)-***mab*** (sufijo de todos los fármacos de este grupo y proviene de las siglas del nombre en inglés de esta familia de citostáticos, ***m****onoclonal* ***a****nti****b****ody*). Dentro de sus indicaciones se encuentra el carcinoma epidermoide de cabeza y cuello (HNSCC).

Actúa uniendose al dominio extracelular III del Factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y previene la señalización dependiente del ligando y la dimerización del receptor, bloqueando así el crecimiento celular y las señales de supervivencia. También puede mediar en la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC) contra las células tumorales que expresan niveles elevados de EGFR.



Mecanismo de acción del Cetuximab

En los HNSCC se usa en combinación con radiación o con quimioterapia basada en complejo de platino (p. ej., cisplatino) para tumor local o regionalmente avanzado.

El cetuximab también está indicado como monoterapia para pacientes con HNSCC metastásico o recurrente que no reciben quimioterapia basada en platino.

FARMACOLOGÍA
F.C.E.U.N.L.P.

BASES DE LA TERAPIA ANTINEOPLASICA

En general, la Quimioterapia anticáncer no va a responder a un único agente, si se quiere que su acción permanezca un tiempo prolongado. Por el contrario, será precisa la acción conjunta de varios fármacos que puede hacerse al mismo tiempo, aunque frecuentemente se hará de manera sucesiva o en fases, según las modificaciones que sufran las células tumorales.

La necesidad de un tratamiento multifarmacológico es un principio que está sólidamente incorporado a la terapia antineoplásica.
La eficacia de la misma será óptima cuando mejor cumpla los siguientes requisitos: a) los fármacos han de ser activos frente a más de uno de los tipos de células que forman una población tumoral; b) han de actuar por mecanismos bioquímicos diferentes o en fases celulares distintas; c) han de poseer toxicidad orgánica diferente, o al menos, manifestarse con una secuencia temporal distinta, y d) basta con que sus actividades respectivas se sumen, pero es preferible que presenten sinergia o potenciación.
Determinados principios han guiado la selección de los fármacos en las combinaciones para que sean más eficaces:
I. Eficacia: sólo se deben seleccionar para uso combinado los fármacos que tienen eficacia contra el mismo tumor. Si se cuenta con ellos se prefieren los fármacos que producen remisión completa en una proporción de los pacientes a los que producen solamente respuestas parciales.
2. Efectos secundarios: cuando se dispone de varios fármacos de una determinada clase y tienen la misma eficacia, se ha de seleccionar uno basándose en los efectos tóxicos, teniendo en cuenta que no se agraven con los de otros fármacos de la combinación.
3. Esquemas óptimos: los fármacos se deben utilizar en dosis y esquema óptimos y se han de administrar las combinaciones de fármacos a intervalos constantes.
Dado que los intervalos prolongados entre los ciclos afectan de manera negativa la intensidad de la dosis, el tiempo sin tratamiento entre los ciclos debe ser el más breve necesario para la recuperación del tejido sano más sensible, que suele ser la médula ósea.
4. Mecanismo de interacción: deben comprenderse claramente los mecanismos bioquímicos, moleculares y farmacocinéticos de la interacción de fármacos individuales en una determinada combinación, para permitir el máximo efecto.
La omisión de un fármaco de una combinación puede permitir la proliferación de una clona tumoral sensible a ese fármaco únicamente y resistente a los demás de la combinación.

FARMACOLOGÍA
FOUNLP

5. Evitación de cambios arbitrarios en las dosis: una reducción arbitraria de la dosis de un fármaco eficaz para añadir otros fármacos menos eficaces puede reducir la dosis del fármaco más eficaz por debajo del umbral de eficacia y destruir la capacidad de h1 combinación para curar la enfermedad en un determinado paciente.

ANTINEOPLASICOS EN CANCER ORAL

CITOSTATICO	NEOPLASIA INDICADA
Corticoides (Prednisona o Prednisolona)	***Linfomas Hodgkin y No Hodgkin Leucemias***
Ciclofosfamida	***Todo tipo de tumores***
5-Fluorouracilo	***Adenocrcinomas, Carcinomas de orofaringe***
Citarabina	***Leucemias, Linfoma No Hodgkin,***
Cisplatino	***Carcinomas, Osteosarcoma, Linfoma No Hodgkin***
Carboplatino	***Carcinomas.***
Metotrexato	***Leucemias, Linfomas, Sarcomas osteogénicos. Carcinomas epidermoide***
Bleomicina	***Carcinomas de células escamosas, Osteosarcoma, Melanoma, Sarcoma de Tejidos Blandos, Enfermedad de Hodgkin***
Doxorrubicina	***Leucemias. Sarcomas de Hueso y Tejidos Blandos,***
Vinblastina	***Linfoma Hodgkin, Sarcoma de Kaposi***
Vincristina	***Leucemias, Linfoma Hodgkin, Carcinomas.***
Cetuximab	***Carcinoma epidermoide***

TOXICIDAD

Los fármacos antineoplásicos tradicionales afectan a células no tumorales, En especial aquéllas con mayor tasa de replicación:

- ***epitelios***
- ***médula ósea***
- ***células germinales***

Los efectos adversos pueden ser:

1. Inmediata (comienzo en horas-días) Náuseas y vómitos, Necrosis tisular local, Hiperuricemia Insuficiencia renal, hipersensibilidad

FARMACOLOGÍA F.O.U.N.L.P.

2. Temprana (comienzo en días-semanas) Leucopenia Trombocitopenia Alopecia Estomatitis Diarrea

3. Diferida (comienzo en semanas-meses) Anemia Aspermia Lesión hepatocelular Fibrosis pulmonar

4. Tardía (comienzo en meses-años) Esterilidad Hipogonadismo Carcinogénesis Leucemia aguda Linfomas Tumores sólidos

Pero cada citostático tiene además una toxicidad específica:

INMEDIATOS

Cistitis hemorrágica (ciclofosfamida)

Fiebre/escalofríos (bleomicina)

TEMPRANOS

Íleo paralítico (vincristina)

Infiltrados pulmonares (metotrexato y bleomicina)

DIFERIDOS

Ototoxicidad (cisplatino)

Neuropatía periférica (vincristina)

Necrosis cardíaca (adriamicina y ciclofosfamida)

TARDÍOS

Fibrosis hepática (metotrexato)

Encefalopatía (metotrexato y radiación del SNC)

Carcinoma de vejiga (ciclofosfamida)

En cambio, las reacciones adversas más frecuentes del Cetuximab son:

- Erupción acneiforme
- Prurito
- Cambios en las uñas
- Dolor de cabeza
- Diarrea.

Los efectos adversos poco comunes, pero graves, incluyen reacciones a la infusión (3% de los pacientes), paro cardiopulmonar (2-3%), enfermedad pulmonar intersticial, y desequilibrios electrolíticos séricos, incluida la hipomagnesemia. Durante el embarazo, cetuximab puede transmitirse al feto en desarrollo y tiene el potencial de causarle daño

FARMACOLOGÍA
F.O.U.N.L.P.

RESISTENCIAS

Uno de los principales problemas que se han presentado en la actualidad para curar la enfermedad cancerosa es el desarrollo de resistencia a los fármacos por parte de las células neoplásicas. Un tumor posee células de diversas características y es posible que, desde el principio del tumor, todas o una fracción de las células sean intrínsecamente resistentes a un determinado fármaco.

En tal caso, el factor genético responsable de la resistencia puede ser transferido de aquellas células resistentes a otras sensibles a lo largo de la vida del tumor. Pero también es posible que células, inicialmente sensibles, puestas en contacto con el fármaco, desarrollen procesos de adaptación. La resistencia no se desarrolla en las células normales, sólo en las cancerosas por ser una propiedad que acompaña a la existencia de un genoma mutable e inestable como es el de las células cancerosas.

Los principales mecanismos de resistencia a los quimioterapicos antineoplásicos son:

a) Modificación en las características de la proteína diana sobre la que tiene que actuar el fármaco (p. ej., una enzima)

b) Aumento del proceso de inactivación farmacológica (p. ej., inducción de enzimas metabólicas);

c) Disminución de los mecanismos de penetración del fármaco en la célula

d) Incremento en la actividad de los mecanismos de entrada o excreción del fármaco

e) Aumento de la velocidad de reparación del ADN alterado

f) Alteración de la expresión de los genes.

Existe una alerta por la aparición de tumores con resistencia múltiple, es decir, a varios fármacos anticancerosos simultáneamente, como fuente de resistencia cruzada que complica la terapia antineoplásica

FARMACOLOGÍA
FOUNLP

CAPITULO 9

VACUNAS Y SUEROS

Las vacunas y los sueros son agentes que se relacionan con las disciplinas de Microbiología, Enfermedades Infecciosas, Farmacología e Inmunología.
La diferencia fundamental entre ambos agentes inmunológicos radica en que las vacunas originan en el individuo una inmunidad de tipo artificial activa, y los sueros una inmunidad artificial pasiva.
El mecanismo de inmunización se produce como resultado de la producción de anticuerpos contra un agente infectante o contra sus toxinas. Pudiendo dar origen a la participación de células como los macrófagos y los linfocitos.
Los anticuerpos protectores que se forman, son los encargados de proteger al organismo, incluyendo a los que inactivan las antitoxinas bacterianas.

Inmunidad activa

Está referida a la administración de antígenos al huésped para inducir la formación de anticuerpos, y esta inmunidad está mediada por células. La misma se realiza mediante material orgánico atenuado (vivo) o inactivo (muerto). Esta inmunización se caracteriza por desarrollarse con mayor lentitud que el período de incubación de la mayor parte de las infecciones. Por esta razón, debe realizarse antes de la exposición al agente causal. Luego de la primera dosis de inmunización, se administra un refuerzo o *reinmunización*, para aumentar el número de anticuerpos

En estos casos, el inmunógeno desarrolla una prevención completa de la enfermedad, o sea, que produce una inmunidad prolongada que generalmente dura años.
Sin embargo, a diferencia de la inmunidad pasiva, puede generar ciertas reacciones de tipo alérgicas o intoxicaciones inespecíficas, debido a que se inoculan proteínas extrañas al organismo.

FARMACOLOGIA
F.O.U.N.L.P.

Inmunidad pasiva

Está referida a la transferencia de inmunidad a un huésped mediante efectores inmunológicos preformados (anticuerpos). Este tipo de inmunización pasiva puede llevarse a cabo a través de inmunoglobulinas humanas generalmente la inmunoglobulina G (IgG) o animales con grados variables de pureza.

Es decir, que contiene altos títulos de anticuerpos dirigidos contra un determinado antígeno.

Este tipo de inmunidad se utiliza para:

a- Personas incapaces de generar anticuerpos (ej. agammaglobulinemia congénita)
b- B- Prevención de enfermedades cuando el tiempo no permite la inmunización activa (ej. posexposición)
c- Para el tratamiento de algunas enfermedades (ej. tétano)
d- Cuando es posible aplicar una inmunidad activa (ej. mordedura de serpientes)

Los anticuerpos de origen animal, también pueden presentar ciertas reacciones de hipersensibilidad.

e- El suero también puede ser utilizado para el tratamiento de la hepatitis A, B o C.

DIFERENCIAS ENTRE VACUNAS Y SUEROS

Vacunas	**Sueros**
Inician una inmunidad artificial activa	Inician una inmunidad artificial pasiva
Su acción es de tipo preventiva	Son de acción curativa
El efecto dura años	El efecto dura días o meses
Se confeccionan a partir de gérmenes inactivados o muertos, polipéptidos o ADN	Se elaboran a partir de inmuno-globulinas humanas o animales

FARMACOLOGÍA
F.O.U.N.L.P.

Vacunas

Se las define como *"preparaciones microbianas que, al introducirlas en el organismo, provocan la inmunización activa contra una enfermedad".* Por ello, el nombre de vacunas se emplea para involucrar al estudio de la **Inmunización contra las enfermedades infecciosas.**

Tal como se mencionó anteriormente, las vacunas pueden contener:

- *Material vivo:* donde las bacterias, sus toxinas o los virus, están vivos aunque atenuados de tal manera que pierden capacidad de infectar pero no su potencial para formar anticuerpos. Un ejemplo es la vacuna Sabin antipoliomielítica.
- *Material muerto:* la vacuna posee el microorganismo causal de la enfermedad, muerto. Ejemplo: vacuna Salk contra la poliomielitis
- *Vacunas de ARNm:* son un nuevo tipo de vacunas. Usa ARNm genéticamente modificado Ej: Pfizer o Moderna contra Covid
- *Vacunas de vectores virales:* contienen una versión modificada de otro virus (el vector), que es inofensivo. Ej: Sputnik V contra Covid

En la mayoría de los casos se requiere dosis de refuerzo, en especial, cuando se utilizan microorganismos atenuados.
La inmunización activa con microorganismos vivos posee algunos efectos adversos y contraindicaciones.
Dentro de los efectos indeseables encontramos fiebre y dolor en el sitio de inyección. También puede producirse alguna reacción específica relacionada con la enfermedad contra la cual se inmuniza. Por ejemplo artritis o artralgia después de vacunarse contra la rubéola.
Las contraindicaciones de las vacunas con agentes vivos son:

- **EMBARAZO**: tienen efecto potencial sobre el feto
- **INMUNOCOMPROMETIDOS E INMUNODEPRIMIDOS:** pueden provocar la enfermedad
- **PACIENTES INMUNOSUPRIMIDOS:** con medicación u otros tratamientos de inmunodepresión por la misma razón del anterior
- **PACIENTES CON DEFECTOS CONGENITOS O ADQUIRIDOS POR ENFERMEDADES INMUNOLÓGICAS.**

Con el investigador Jenner, aparece la primera vacuna en el año 1796, quien utiliza pequeñas cantidades de pústulas de viruela para confeccionar la vacuna contra la viruela en las vacas.

FARMACOLOGÍA
FQ UNLP

Posteriormente, realizó el mismo experimento sobre seres humanos, así surge la vacuna contra esta enfermedad. En el año 1876, fue Koch quien descubre la causa bacteriana del ántrax. A partir de esos dos descubrimientos, surgen el resto de las vacunas clásicas.

Las investigaciones en su mayoría se han dedicado a las vacunas contra las enfermedades infecciosas, pero desde hace un tiempo, están centradas en otro tipo de enfermedades como ciertos tipos de cáncer o enfermedades autoinmunes específicas.

En las primeras vacunas antineoplásicas, se utilizaron células completas de la misma enfermedad o lisados de células tumorales como fuente de antígenos.

En la actualidad también se han reportado estudios sobre vacunas confeccionadas a base de ADN en modelos de pequeños y grandes animales, de enfermedades infecciosas y cáncer. Sin embargo, surge la posibilidad de integrar un plásmido en el genoma del huésped, pudiendo desorganizar genes importantes, y dando origen a una mutación fenotípica o carcinogenicidad.

Otra variante de vacunas investigada es la elaboración de vacunas con células con virus recombinantes que codifican el antígeno de interés, para aplicarlas contra ciertas enfermedades víricas. Los vectores virales más utilizados hasta el momento fueron células de mamíferos como los de vaccinia, avipox, lentivirus o adenovirus.

Composición de las vacunas

Está compuestas por:

Un líquido de suspensión, como agua, solución fisiológica o algún medio biológico.

El antígeno o inmunógeno concentrado, purificado y titulado.

Conservantes y estabilizadores que pueden ser los responsables de las respuestas de hipersensibilidad.

Adyuvantes.

Vías de administración

Las vías pueden ser oral, nasal, aerosol, sublingual, conjuntival, intradérmica, subcutánea o intramuscular.

Tipos de vacunas

Desde el punto de vista sanitario las vacunas pueden ser. Obligatorias, recomendadas, o para circunstancias especiales.

FARMACOLOGÍA
F.C.U.N.L.P.

Obligatorias

Generalmente responden a un esquema de vacunación con reglas uniformes en todo el mundo. De todas maneras, cada país posee alguna variante de vacunación de acuerdo a la prevalencia de las enfermedades del lugar.

Recomendadas

No son obligatorias, solo se indican en ciertos casos. Depende de los lugares de trabajo de las personas, por ej. en centros públicos de salud, los veterinarios, los empleados de los mataderos, etc. Otros factores que pueden determinar la aplicación de estas vacunas son la edad de los pacientes, y las enfermedades prevalentes en las diferentes estaciones del año. Por ej. la vacuna antigripal en personas de edad.

Específicas, son aquellas que se aplican en determinados casos, por ej. que se indican en las personas que viajan a determinadas regiones por ej. África, polinesia (por el paludismo u otras enfermedades regionales), a los individuos accidentados que han sufrido alguna exposición, o en pacientes inmunocomprometidos.

Serán explicadas solamente las vacunas más importantes que se aplican en los esquemas de los prestadores de la salud.

Vacuna contra el tétano y la difteria

Es una vacuna recomendada para los niños mayores de 7 años o en adultos no inmunizados.

Las dosis que se administran son tres: 0, al mes y los 6, y 12 meses, con la posibilidad de un refuerzo a los 10 años.

Está confeccionada con un toxoide tetánico, que suele administrarse junto con la vacuna contra la difteria a fin de mantener la respuesta inmune para ambas enfermedades. Aunque también se puede aplicar la antitetánica sola.

FARMACOLOGÍA
FO.U.N.L.P.

Vacuna contra la hepatitis B

Para esta enfermedad se han obtenido diferentes preparados. Uno de ellos, es el confeccionado con partículas antigénicas inactivadas obtenidas del plasma de portadores. Se administra por vía intramuscular, en tres dosis (0, 1 y 6 meses). Con este esquema se obtendrá una inmunización lenta pero prolongada.

Para los odontólogos, asistentes dentales y otros profesionales de riesgo el esquema de vacunación que suele utilizarse es: inicio de la vacunación, un mes después de la primera dosis, 2 meses después de la primera dosis y un año después de la primera dosis. La inmunización será más rápida pero al poco tiempo disminuirá. Por ello se da una dosis a los 365 días de la primera. El refuerzo se realiza cada 5 u 8 años. La dosis varía según la edad. En los recién nacidos y lactantes se aplica por vía intramuscular en el deltoides. Se necesitan las tres aplicaciones completas, para poder obtener una respuesta inmune. En las personas obesas, fumadoras, pacientes con tratamiento de hemodiálisis o inmunocomprometidos, se han obtenido respuestas menores. Para evitar ciertos riesgos con las partículas virales del plasma, se introdujeron otras técnicas recombinantes más seguras. La vacuna antihepatitis B contiene: HBsAg (antígeno antihepatitis B) obtenido a partir del gen viral, con hidróxido o fosfato de aluminio. Esta vacuna confiere un 95 % de inmunidad en los niños y adolescentes. Es obligatoria para los prestadores de salud en nuestro país.

Vacuna contra la hepatitis A

Es preparada a partir de virus inactivados con formalina, adsorbidos con hidróxido de aluminio, con una envoltura lipoproteica (virosomas). Posee una eficacia mayor al 95 %. Se puede aplicar a partir del año de vida en dos o tres dosis: 0, 1 y 6 a 12 meses, o bien: 0, y 6 a 12 meses.

Vacuna contra la influenza o antigripal

Está confeccionada con virus inactivados, que pueden ser partículas enteras o fraccionadas.

Como el virus de la influenza cambia anualmente, se suele confeccionar con tres cepas diferentes: virus influenza A, B o C, son los suelen circular más durante el invierno. La misma, contiene 15 mg de hemaglutinina de cada cepa. Esta vacuna debe ser aplicada anualmente y durante el otoño, en forma intramuscular en el deltoides. Se recomienda su administración a partir de los 6 meses de vida.

Vacuna antisarampionosa

Está elaborada con virus atenuados, generalmente en Argentina se utiliza la cepa Schwartz. Se administra en forma combinada con la vacuna triple viral (sarampión- rubéola-antiurleana)

FARMACOLOGÍA
F.O.U.N.L.P.

Vacuna contra el cólera

Fue descubierta por Pasteur, en la actualidad, se prepara con células diploides, de cepas atenuadas por clonación. Está indicada más que nada para aquellas personas más expuestas como los veterinarios y los habitantes de zonas endémicas.

Vacuna contra el virus varicela-zoster

Se utiliza una vacuna recombinante para el herpes zoster y las complicaciones relacionadas en los adultos de 50 años o más. También se recomienda para los adultos de 19 años o más que tengan el sistema inmunitario debilitado a causa de una enfermedad o terapia.

Deben recibir dos dosis, separadas por 2 a 6 meses. Si es necesario, las personas con sistemas inmunitarios debilitados pueden recibir la segunda dosis de 1 a 2 meses después de la primera.

Vacuna contra Covid-19

Hay diferentes vacunas contra el Coronavirus SARS-COV.2, agente causal del Covid y cada una de ellas tiene un componente diferente. Aún están en estudio más de 200 vacunas contra este virus y las que se están aplicando han sido aprobadas por la situación de emergencia causada por la pandemia de esta enfermedad iniciada a principios del 2020. Las vacunas que actualmente se están aplicando en Argentina son:

- MODERNA SWITZERLAND GMBH (Vacuna mRAN-1273 COVID-19) Hay dos tipos: monovalente (cepa original) y bivalente (cepas original y ómicron) Está compuesta por ARNm. Se aplican 1, 2 O 3 dosis separadas por un período de 28 a 42 días.
- PFIZER BIONTECH ESTADOS UNIDOS (vacuna Comirnaty bivariante original y ómicron) Es como Moderna, una vacuna ARNm aplicándose 1 a 3 dosis distanciadas por 21 dias.
- ARVAC CECILIA GRIERSON CONICET/UNSAM/FUNDACIÓN PABLO CASSARÁ. ARGENTINA. Posee proteínas recombinantes (la proteína S o *spike*) monovariante y bivariante del virus del Covid 19. Está indicada para aplicarse como refuerzo. Al igual que el resto, deben aplicarse 2 dosis en 3-4 semanas entre ellas

FARMACOLOGÍA F.O.U.N.L.P.

Sueros

Este tipo de inmunización pasiva está indicada cuando un individuo muestra inmunodeficiencia congénita o adquirida. Los sueros se elaboran a partir de inmunoglobulinas inespecíficas o altamente específicas. Entre las cuales se puede mencionar a la IgG, sobre todo para infecciones como la hepatitis A, sarampión y enfermedades inmunitarias específicas como púrpura trombocitopénica.

Los sueros que se confeccionan con inmunoglobulinas específicas son las que se utilizan contra la hepatitis B, rabia, tétano, varicela-zoster, citomegalovirus, y virus sincitial respiratorio.

Existe otro tipo de globulina Rho (D), de tipo hiperinmunitaria específica, que se usa para evitar enfermedades hemolíticas del neonato, cuando existe incompatibilidad con el factor Rh entre la madre y el feto.

Un tipo se suero muy utilizado es el antitetánico. Generalmente se aplica en los casos de accidentados con exposición (fracturas, heridas muy profundas, o causadas con elementos oxidados, con tierra, etc). Para ello se utiliza la globulina gamma. Se aplica por vía intramuscular, en el glúteo. En estos casos, a los 7 o 10 días después de aplicado el suero, será siempre conveniente recurrir a la aplicación de la vacuna contra el tétano, con su esquema completo.

Efectos secundarios de la inmunidad pasiva

Pueden generar:

Ronchas

Anafilaxia

Dolor de espalda

Disnea

Colapso vascular

Muerte por la enfermedad del suero

Encefalopatía

FARMACOLOGÍA
F.O.U.N.L.P.

CAPITULO 10

FARMACOS ODONTOLOGICOS EN PACIENTES ESPECIALES EMBARAZO, LACTANCIA, HEPATICOS, RENALES MEDICACIÓN EN NIÑOS Y ANCIANOS. PROFILAXIS ENDOCARDITIS INFECCIOSA. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Tanto a odontólogos como a médicos, se les presenta un problema cuando deben prescribir fármacos en pacientes que padecen alguna alteración sistémica. Teniendo en cuenta la Farmacocinética de los medicamentos, los efectos adversos o la interacción entre drogas, la causa de esta problemática es de fácil deducción. La reducción en la biotransformación de un medicamento en caso de alteración hepática, disminución en tiempo o cantidad en la eliminación de un fármaco en una insuficiencia renal, traspaso de una droga de sangre materna a fetal por la Barrera Placentaria, provoca interrogantes, y hasta temores, por parte del profesional en el momento de prescribir un fármaco.

Por ello nos dedicaremos a analizar que sucede y cómo actuar en caso de una paciente embarazada, un individuo con alteraciones hepáticas o renales y los medicamentos de uso habitual en Odontología.

EMBARAZO

Son conocidos los posibles efectos adversos que los medicamentos pueden producir en un recién nacido, al ser administrados durante el embarazo. Estas reacciones son: *teratogénesis, mutagénesis y carcinogénesis.* Tal vez por ello, el embarazo en sí, ha llegado a ser visto más como una enfermedad que como una condición normal y saludable.

FARMACOLOGÍA F.O.U.N.L.P.

Hoy en día se trata de *NO administrar NINGÚN fármaco en NINGÚN trimestre del embarazo.*

Pero, en muchas ocasiones esto no es posible. Por lo tanto, es conveniente estar atentos al atender a una paciente en estado de gestación.

TENER EN CUENTA QUE:

- El período más peligroso es *el primer trimestre,* ya que, durante este período, los órganos se están desarrollando. Por ende, es el momento en que el feto, está más susceptible de sufrir malformaciones a causa de los medicamentos.
- Durante el *segundo trimestre*, un fármaco teratogénico, aún puede causar transtornos de crecimiento y funcionales, especialmente en el cerebro y columna vertebral.
- Si administramos medicamentos en el *último trimestre,* se pueden provocar problemas durante el nacimiento o inmediatamente después.
- Antes de atender a la mujer embarazada, exigir el CONSENTIMIENTO ESCRITO DEL MEDICO de la paciente, que nos permita realizar los tratamientos bucodentales necesarios.

En caso de ser inevitable la prescripción de medicamentos se debe tener en cuenta la clasificación de la FDA (*Foods and Drugs Administration,* la Administración de Drogas y Alimentos de Estados Unidos). Hasta hace unos años, esta entidad categorizaba a los medicamentos con las letras A, B, C, D o X pero este sistema mal informaba tanto los pacientes como los laboratorios y resultó en suposiciones falsas sobre el significado real de las letras. El nuevo sistema de etiquetado permite un mejor asesoramiento específico para el paciente y la toma de decisiones informada para las mujeres embarazadas que necesitan terapias con medicamentos. Si bien el nuevo etiquetado mejora el formato anterior, todavía no proporciona una respuesta definitiva de “sí” o “no” en la mayoría de los casos. La interpretación clínica todavía se requiere caso por caso.

FARMACOLOGIA
F.O.U.N.L.P.

Regla Final de **Etiquetado de Embarazo y Lactancia (PLLR)**

Embarazo (incluye trabajo de parto y parto):

- Registro de Exposición al Embarazo
- Resumen de Riesgo
- Consideraciones Clínicas
- Datos

Lactancia

- Resumen de Riesgo
- Consideraciones Clínicas
- Datos

Mujeres y hombres de potencial reproductivo

- Pruebas de embarazo
- Anticoncepción
- Infertilidad

¿Cuáles podemos indicar en odontología?

A continuación, la respuesta:

Antimicrobianos:



Antibióticos Seguros

Los que sí se pueden usar en el embarazo, con su indicación y dosis. **Betalactámicos primero.**

CONCEPTO CLAVE

Los **betalactámicos** (penicilinas y cefalosporinas) son la primera elección en cualquier trimestre. Una infección no tratada suele ser más peligrosa que el antibiótico.

FÁRMACO · INDICACIÓN Y DOSIS

FÁRMACO	INDICACIÓN	DOSIS	NOTA
Amoxicilina — PRIMERA ELECCIÓN	odontológica	500 mg c/8h	La más usada; segura en los 3 trimestres
Amoxicilina y clavulánico — PRIMERA ELECCIÓN	Infección mixta o con anaerobios	875/125 mg c/12h	Segura; algo más de diarrea
Cefalexina — PRIMERA ELECCIÓN	infección mixta fistulizada en piel	500 mg c/6 hs	Cefalosporina de referencia en gestación
Azitromicina — ALTERNATIVA SEGURA	infecciones odontológicas en alergicos	500 mg c/24 hs 3 dias	
Clindamicina — ALTERNATIVA SEGURA	infecciones en alergicos	300 mg c/ 6 hs	
Metronidazol — ALTERNATIVA SEGURA	anaerobios	500 mg c/8 hs	Hoy se acepta en todos los trimestres

FARMACOLOGÍA F.O.U.N.L.P.



Anestésicos Locales

Lidocaína:

Es conveniente usar anestesia sin vasoconstricción. Pero si el caso lo requiere, la Adrenalina sería la indicada y la Noradrenalina está contraindicada

Es conveniente seguir los criterios generales de utilización de los fármacos en el embarazo que se enumeran a continuación:

• Prescribir sólo si es necesario.

• Evitar drogas recién comercializadas.

• Utilizar la dosis eficaz más baja.

• Valoración muy ajustada del beneficio-riesgo:

– Grado de necesidad del tratamiento.

– Literatura sobre el paso a feto del fármaco

- Literatura sobre el riesgo del fármaco/fármacos similares.
- Decisión compartida con la paciente

FARMACOLOGÍA
F.O.U.N.L.P.

LACTANCIA

Se sabe que la leche materna posee propiedades nutricionales e inmunológicas superiores a las leches de fórmula para los niños.

La Academia Americana de Pediatría (AAP) ha enfatizado que el amamantamiento es el mejor modo de alimentar a los niños durante los primeros 6 meses de vida.

Cualquier medicamento administrado a la madre puede atravesar el endotelio de los capilares y ser secretado con la leche. Los fármacos administrados por vía parenteral aparecen tempranamente en la leche materna, mientras que los indicados por vía oral, la excreción hacia la leche dependerá de la cinética de absorción y distribución de la droga.

La concentración alta o la persistencia del medicamento en el plasma aumentan su paso hacia la leche.

Todos los fármacos deberían aparecer en la leche materna luego de su administración por lo cual es prudente minimizar la exposición, aunque muy pocos son peligrosos para el lactante. Una forma es administrar el agente luego de la última mamada.

De todos modos, el neonato y el lactante son particularmente susceptibles a los efectos de los fármacos debido a su bajo peso, riñones e hígados inmaduros y su capacidad de eliminar medicamentos es inferior a la de su madre, por lo que se puede producir acumulación.

La Asociación Médica del Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez" de la Ciudad de Buenos Aires, han sugerido una clasificación de riesgo en el uso de fármacos durante la lactancia:

1: Autorizado durante la lactancia (sin riesgos).

2: Autorizado durante la lactancia con control clínico del lactante (precaución).

3: prohibido durante la lactancia (contraindicado).

4: No hay información sobre pasaje mamario (su uso queda supeditado al criterio clínico del pediatra).

Clasificaremos a los medicamentos de uso odontológico siguiendo esta categorización:

FARMACOLOGÍA F.O.U.N.L.P.

ANTIBIOTICOS	**CLASIFICACION**
PENICILINAS E INHIBIDORES[1]	**1**
CEFALOSPORINAS[1]	**1**
GENTAMICINA	**1**
TEICOPLANINA	**3**
ERITROMICINA[1]	**1**
AZITROMICINA	**1**
CLINDAMICINA[1]	**2**

ESPIRAMICINA	**1**
METRONIDAZOL	**3**
QUINOLONAS	**3**
TETRACICLINAS[1]	**3**

1- Tres posibles problemas en el lactante: 1) Alteración de la flora intestinal, 2) Efectos directos, 3) Interferencia con la interpretación de los cultivos si hay fiebre

ANESTESICOS LOCALES	**CLASIFICACIÓN**
LIDOCAINA	**2**
CARTICAINA	**3**
MEPIVACAINA	**2**
BUPIVACAINA	**2**
VASOCONSTRICTORES	
ADRENALINA	**1**
NORADRENALINA	**1**

NIÑOS

Hemos tratado sobre la medicación administrada a la madre durante el embarazo o la lactancia como posible causa de efectos indeseables. El niño tiene también enfermedades que requieren tratamiento farmacológico.

De ninguna manera debemos considerar al niño como un adulto pequeño ya que en esta fase del desarrollo la farmacocinética y farmacodinamia tienen características peculiares y cambiantes que requieren pautas terapéuticas especiales.

Cuando el tratamiento farmacológico es necesario, es fundamental elegir un fármaco que haya demostrado ser eficaz y seguro en los niños. El problema es que existen pocos datos sobre la utilización de los medicamentos en niños incluso de fármacos de uso frecuente como salicilatos o paracetamol. Debe prestarse especial atención a la posibilidad de interferencias en el crecimiento (corticoides), la dentición (tetraciclinas) y el desarrollo psicomotor.

La vía oral es de elección. Los niños mayores de 4 años

FARMACOLOGIA
F.O.U.N.L.P.

son capaces de tragar tabletas pequeñas (capacidad hasta 100 mg) pero en caso de formas farmacéuticas de mayor tamaño la presentación elegida será la suspensión. Además de ser de fácil administración, son sencillas para el ajuste de dosis Si el medicamento viene en cápsulas y la droga no interactúa con los alimentos, éstas pueden abrirse y mezclar el contenido con los alimentos.
La vía rectal debe evitarse, excepto para administrar paracetamol cuando la vía oral no es posible.
Cuando sea necesaria utilizar la vía parenteral (penicilinas de liberación retardada), debe tenerse en cuenta que la administración en la zona glútea es con frecuencia subcutánea en lugar de intramuscular, por lo que se prefiere la administración en el cuádriceps.
Un problema que se debe tener en cuenta son las intoxicaciones. El niño está particularmente expuesto a las intoxicaciones medicamentosas. La causa más frecuente de intoxicaciones (más del 30 %) la constituyen los medicamentos, seguidos de productos del hogar (25 %), alimentos, tabaco y licores (12 %) y productos químicos (5 %). Las intoxicaciones medicamentosas más graves, que pueden ser mortales, son producidas por antidepresivos, antihistamínicos, aspirina, benzodiacepinas, cardiotóxicos y simpaticomiméticos. Las intoxicaciones por medicamentos son 3,5 veces más frecuentes en los niños menores de 15 años (especialmente en los de 2-3 años) que en los mayores de 15 años.
Estas intoxicaciones pueden deberse a:
a) Ingesta accidental de fármacos en los niños pequeños que comienzan a explorar su entorno y tienen acceso a medicamentos utilizados por sus familiares.
b) Intoxicaciones en el curso de un tratamiento derivadas de errores o dificultad en la dosificación.
c) Intentos suicidas, más frecuentes en la adolescencia
Para reducir el riesgo de estas intoxicaciones deben adoptarse algunas precauciones:
a) Evitar los medicamentos que han demostrado ser peligrosos en el niño
b) Evitar los medicamentos innecesarios.

FARMACOLOGÍA
F.O.U.N.L.P.

c) Elegir medicamentos que hayan demostrado ser eficaces y seguros en el niño.

d) Diseñar un tratamiento adecuado en cuanto a dosis y forma de administración teniendo en cuenta que el niño no es un adulto de poco peso

e) Diseñar un tratamiento lo más simple posible, dar instrucciones claras y controlar el cumplimiento terapéutico y la retirada de la medicación.

f) Utilizar envases que resulten difíciles de abrir por el niño.

g) Alertar a los padres sobre el peligro de intoxicación e indicarles que guarden los medicamentos fuera del alcance de los niños y cerrado con llave.

h) Sugerir que no se guarden los medicamentos que sobran, ya que, además de favorecer la automedicación, pueden caducar y ser ineficaces o incluso perjudiciales.

j) Evitar la automedicación.

k) Evitar los juegos infantiles con «medicinas».

Al momento de ajustar la dosis de un fármaco para el niño, se aplican para ello la dosis ponderal, que adecuan la cantidad de medicamento que el niño debe tomar.

ANCIANOS

Gracias a los avances terapéuticos, la esperanza de vida de la población ha aumentado considerablemente y cada vez es más elevado el porcentaje de personas mayores. El anciano tiene más enfermedades crónicas y toma más fármacos que los más jóvenes. De hecho, los mayores de 70 años consumen el 30 % de los medicamentos. Este mayor consumo de fármacos se debe primordialmente a la prescripción para las patologías que padece la población a partir de la tercera edad. Uno de los problemas que aparece en la farmacoterapéutica de este grupo de pacientes es la ineficacia o tolerancia, debida principalmente al incumplimiento en la dosis y tiempos por la dificultad que puede tener el anciano para comprender y recordar las instrucciones.

Otra de las complicaciones que pueden aparecer en el momento de indicar una droga, son las interacciones entre el o los medicamentos que toma el paciente para sus problemas médicos y los que debemos indicar nosotros.

En ocasiones estas interacciones reducen la acción de alguno de los fármacos.

FARMACOLOGÍA
FQ UNLP

Por otra parte, las reacciones adversas a medicamentos son más frecuentes en el anciano, en forma directamente proporcional a su edad, (en particular los mayores de 80 años), la gravedad de su enfermedad crónica y el número de fármacos que tome.

No debemos olvidar que en el anciano se producen cambios fisiológicos que afectan la absorción, la distribución y, en particular, la metabolización y eliminación de numerosos fármacos.

Por ello, la prescripción en el anciano debe reducir el número de fármacos, evitar los que sean peligrosos y las interacciones, ajustar las dosis según la función hepática y/o renal y vigilar los efectos secundarios que se producen con mayor frecuencia en el anciano.

Deben elegirse los medicamentos mejor tolerados y cómodos de tomar y evitar los que tienen un riesgo elevado. Se recomienda, además, diseñar una pauta sencilla con el menor número de medicamentos, de tomas y de número de pastillas y dar las instrucciones por escrito para evitar errores en la toma de la medicación.

En algunos casos es conveniente que alguien supervise la toma de los remedios

El anciano puede tener dificultad para tragar tabletas grandes, siendo necesario utilizar en ocasiones soluciones o suspensiones e, incluso, supositorios.

Es importante controlar la posible aparición de efectos secundarios, retirar o cambiar los fármacos que no sean eficaces y evitar que los medicamentos se tomen más tiempo del necesario.

En lo referido al ajuste de dosis, la misma se realiza dependiendo de la función renal del paciente. Para ello, utilizaremos la pauta y fórmula que se describirán para el adecuamiento de la dosis en los pacientes con insuficiencia de este órgano

PACIENTES CON ALTERACIÓN HEPÁTICA.

Para explicar la relación entre las drogas y el hígado debemos referirnos al concepto de ***Hepatotoxicidad***. Se lo define como la lesión del hígado asociada con disminución en la función causada por la exposición de este órgano con medicamentos u otros agentes no infecciosos.

FARMACOLOGÍA
FO UNLP

La diferencia entre lesión y función es importante, porque es cuando la función se daña que principalmente aparecen los síntomas clínicos de la enfermedad.
El número de pacientes enfermos puede ser mucho mayor de los reportados debido a la falta de consulta con el médico, dificultad en la detección o diagnóstico de la enfermedad o exámenes clínicos incompletos.
En la mayoría de los casos, no hay ningún tratamiento eficaz. Solo detener la administración de la droga y proporcionar cuidados en general.

LESIONES HEPATICAS Y SUS PATRONES FARMACOLÓGICOS		
HEPATOCELULARES Transaminasas elevadas	MIXTAS Transaminasas y Fosfatasa alcalina elevadas	COLESTÁSICA Fosfatasa Alcalina y Bilirrubina total elevadas
PARACETAMOL KETOCONAZOL AINES TETRACICLINAS RIFAMPICINA TROVAFLOXACINA	CLINDAMICINA SULFAMIDAS	ERITROMICINA ANTICONCEPTIVOS

Se debe tener en cuenta:

1) Si el fármaco se metaboliza y/o elimina por hígado o no.
2) Si las drogas son hepatotóxicas y pueden ser causantes de insuficiencia hepática.

FARMACOLOGÍA
F.O.U.N.L.P.

Por lo tanto las precauciones que tomaremos en estos casos son:

- Evitar al máximo los fármacos hepatotóxicos, es decir, susceptibles de causar daño al hígado.
- Escoger fármacos que se eliminen por otra vía que no sea el hígado; por ejemplo, el riñón.
- Vigilar estrechamente la posible aparición de efectos adversos.
- *Disminuir la dosis del fármaco a prescribir a la mitad*.

Aunque esto no es para todos los casos. Veamos cómo debemos comportarnos con cada antimicrobiano, si debemos administrarlo en un paciente con Insuficiencia Hepática:

- Penicilinas: no modificar
- Cefalosporinas: no modificar. Sólo reducir la dosis a la mitad si existe Insuficiencia Renal asociada a la patología hepática.
- Eritromicina: contraindicado
- Azitromicina: Reducir dosis a la mitad
- Espiramicina: Reducir la dosis a la mitad en Insuficiencia Hepatica leve o moderada. CONTRAINDICADO EN INSUFICIENCIA HEPATICA GRAVE
- Clindamicina: Reducir dosis a la mitad
- Gentamicina: no modificar
- Teicoplanina: no modificar
- Linezolid: no modificar
- Ciprofloxacina: Reducir dosis a la mitad
- Levofloxacina: no modificar
- Tetraciclinas: CONTRAINDICADO
- Metronidazol: CONTRAINDICADO

No hay inconvenientes en anestesiar con Lidocaina, Articaina o Mepivacaina, aunque con la precaución de utilizar una jeringa que permita la aspiración para asegurarnos que el anestésico no sea inyectado intravascularmente. En cambio, Bupivacaina no se puede utilizar.

Por supuesto, y como a TODO paciente con alguna patología sistémica, se debe realizar interconsulta con el médico del paciente y éste último debe presentar al odontólogo que lo trata el AUTORIZACIÓN ESCRITA de su médico, permitiendo el tratamiento bucodental.

En el siguiente cuadro observamos otros elementos que nos pueden ayudar a sospechar de alguna alteración hepatica en nuestros pacientes:

FARMACOLOGÍA
FOUNLP

GUIA PARA EL RECONOCIMIENTO Y PREVENCION DE HEPATOTOXICIDAD EN EL CONSULTORIO

NO IGNORE ESTOS SINTOMAS	*Cuando un fármaco se comienza a tomar cualquier sintoma como nauseas, vomitos, anorexia, fatiga, dolor o malestar en la zona abdominal derecha. Mas aun si aparece prurito o ictericia, ya que son signos de hepatotoxicidad*
EN LA HISTOIRA CLINICA	*Detallar los medicamentos que le han sido indicados al paciente, componentes, dosis, tiempo de tratamiento etc. Tambien puntualizar los fármacos que toma el paciente, ya sea prescriptos por el medico o no.*
DETENER EL TRATAMIENTO	*Suspender la medicación si aparecen los sintomas descriptos antes o si se detecta un aumento en los niveles de bilirrubina o en el Tiempo de Protrombina. Derivar al paciente al medico especialista.*
PRESTAR ATENCION	*La aparición de ictericia sugiere la presencia de serias lesiones hepaticas, potencialmente letales. Derivar de inmediato al especialista.*

FARMACOLOGIA
F.O.U.N.L.P.

PACIENTES CON ALTERACIONES RENALES

De las numerosas patologías del riñón, las más problemáticas son la Insuficiencia renal aguda y crónica. En ellas la capacidad del riñón para cumplir la función de eliminación de sustancias, entre ellas fármacos, están en el límite de lo compatible con la vida. Es interesante aclarar, que esto significa que, en estas patologías, el funcionamiento renal es menor al 20%.

Al igual que en el enfermo hepático se debe tener en cuenta la metabolización y eliminación renal del fármaco y la nefrotoxicidad del mismo. Pero para ajustar adecuadamente la dosificación del medicamento a prescribir, el caso es un poco más complejo que en el caso de las alteraciones en el hígado, ya que se debe ajustar la dosis de acuerdo con la gravedad de cada caso y de la forma em que se desarrolla la biotransformación y eliminación de cada droga.

Esto puede hacerse en base al *Clearence de creatinina o Depuración plasmática (Clcr):* Indica la cantidad de plasma que el riñón limpia de creatinina por minuto. El valor normal es de 90 a 140 ml/min.

En base a este estudio se realiza la modificación necesaria para el paciente. El cambio, en general, no es la dosis, sino el ritmo posológico. En ciertos casos, es necesario ajustar ambos elementos (dosis y tiempo entre dosis) . Aunque para aplicar las fórmulas que permiten regular el intervalo interdosis adecuadamente se necesita, además del clearence, la porción de fármaco que se elimina sin cambios por vía renal y la fracción de funcionamiento renal normal que le resta al paciente.

Para el odontólogo estos datos son difíciles de obtener. Pero podemos guiarnos con ciertos lineamientos generales. ¿Cuáles?. Estos:

- *Tener en cuenta metabolización y excresión del fármaco:* A un fármaco que se metaboliza completamente en el hígado y/o se elimina mayoritariamente por una vía extrarrenal, no es necesario realizar el ajuste. Por ej.: en un paciente con insuficiencia renal, pero sin patología hepatica, al que le recetamos metronidazol, no es necesario realizar ningún ajuste, debido a la biotransformación que sufre en higado.
- *Tener presente a los fármacos de eliminación renal y/o nefrotoxicidad:* Algunos de ellos son:
  - AINES
  - Antibióticos aminoglucósidos
- *Obtener o calcular el clearence del paciente:* Si el paciente no tiene en su análisis el valor de depuración plasmática (que se obtiene en un análisis de orina de 24 hs) , entonces lo calculamos con la Fórmula de Cockcroft y Gault:

FARMACOLOGÍA
F.O.U.N.L.P.

$$Clcr = \frac{(140\text{-edad en años}) \times \text{Peso ideal (Kg)}}{72 \times \text{Creatinina sérica (mg/dl)}}$$

En las mujeres este resultado se multiplica por 0,85, ya que el Clcr es 15% menor

Se toma como peso ideal en los hombres los centímetros que sobran del metro (ej: un masculino que mide 1,75 m, su peso ideal es de 75 Kg).

En las mujeres, se estima el resultado de los centímetros que sobran del metro menos 10% (ej: 1,60, el peso ideal es 60-6=54 Kg)

SI EL CLEARENCE DE CREATININA ES MENOR DE 50 ML/MIN.ENTONCES SE AJUSTA EL RITMO POSOLOGICO A PARTIR DE ESTE VALOR.

En la tabla que sigue se detalla los cambios que se realizan a los antibióticos de uso odontológico

Ritmo Posologico / Antibiotico	NORMAL	ClCr < 50 ml/min	ClCr <10 ml/min
AMOXICILINA	C/ 8 HORAS	C/ 8 HORAS	C/ 24 HORAS
AMOXICILINA + IBL	C/8 HS	C/12 HS	C/24 HS
AMPICILINA	C/6 HORAS	C/ 12 HORAS	C/ 24 HORAS
CEFADROXILO	C/12 HORAS	C/ 24 HORAS	½ Dosis C/ 24
CEFALEXINA	C/ 6 HORAS	C/ 8 HORAS	C/ 12 HORAS
CEFTRIAXONA	C/24 HORAS	---------- SIN	CAMBIOS------
ERITROMICINA	C/ 8 HORAS	C/ 12 HORAS	C/ 24 HORAS
AZITROMICINA	C/24 HORAS	---------- SIN	CAMBIOS----
ESPIRAMICINA	C/12 HORAS	C/ 12 HORAS	C/ 24 HORAS
CLINDAMICINA	C/ 6 HORAS	----------SIN	CAMBIOS-----
METRONIDAZOL	C/ 8 HORAS	----------SIN	CAMBIOS-----
TEICOPLAMINA	C/24 HORAS	C/48 HORAS	C/72 HORAS
CIPROFLOXACINA	C/12 HORAS	C/ 12 HORAS	C/ 24 HORAS
LEVOFLOXACINA	C/24 HORAS	½ DOSIS/DIA	½ Dosis C/48 hs

FARMACOLOGÍA F.O.O.N.L.P.

GENTAMICINA	C/ 8 HORAS	------CONTRA	INDICADO----
TETRACICLINA	C/ 24 HORAS	-------CONTRA	INDICADO----

El único de los anestésicos locales que no puede ser administrado en los pacientes renales es la Bupivacaina. Los demás pueden ser aplicados sin problemas.

PREVENCIÓN DE ENDOCARDITIS INFECCIOSA (EI)

Esta demostrado que durante la mayoría de las maniobras odontológicas, se provoca una bacteremia, es decir una propagación de bacterias en sangre, que dura aproximadamente de 20 a 30 minutos. Esto no produce ninguna consecuencia si el paciente es inmunocompetente.

Pero en los pacientes que sufren una disminución en el funcionamiento de su Sistema Inmunitario y poseen una cierta estructura cardíaca, están en peligro de contraer infecciones post-operatorias a causa de esta invasión.

La más peligrosa de todas es la Endocarditis Infecciosa (EI), que es una alteración proliferativa del endocardio atacando alguna de las válvulas cardíacas, especialmente la V. Mitral, seguida de la V. Tricúspide. Los agentes etiológicosde esta alteración cardiaca incluyen a hongos, clamidyas, rickettsias y bacterias, denominándose en este caso, Endocarditis Bacteriana. Esta última es de importancia odontológica ya que, en la mayoría de los casos, el agente causal de la misma son los Streptococos (70% de los casos) especialmente del grupo Viridans (S. Sanguis, S. Mitis, S Faecalis, S Mutans, etc.) y Stafilococos (30%), bacterias que estan presentes en la cavidad bucal.

FARMACOLOGÍA
F.O.U.N.L.P.

Es por ello que, en ciertos casos, se debe realizar interconsulta con el medico del paciente para evaluar en conjunto la necesidad de tratamiento preventivo de endocarditis o no, principalmente en los casos de alteraciones cardíacas no mencionadas como enfermedades de riesgo de endocarditis

¿CUÁNDO?

Todos los procedimientos dentales que involucran manipulación del tejido gingival o de la región periapical de los dientes o perforación de la mucosa oral

Los siguientes procedimientos y eventos **no necesitan profilaxis**: inyecciones rutinarias anestésicas en tejido no infectado, toma de radiografías dentales, colocación de dispositivos ortodónticos y prostodónticos, ajuste de los dispositivos ortodónticos, colocación de brackets ortodónticos, remoción de dientes de leche, sangrado de trauma en los labios o en mucosa oral.

¿A QUIENES?.

Condiciones cardiacas asociadas con el riesgo más alto de resultado adverso para endocarditis paras las cuales se recomienda la profilaxis para procedimientos dentales.

Válvula cardiaca protésica

Endocarditis infecciosa previa

Enfermedad cardiaca congénita (CHD)* CHD cianótica no reparada, incluyendo desviaciones y conductos paliativos

Defecto cardiaco completamente reparado con material prostético o dispositivo ya sea colocado por cirugía, por catéter, durante los primeros 6 meses después del procedimiento

CHD reparada con efectos residuales en el sitio o adyacentes al sitio del parche prostético o el dispositivo prostético (que inhibe endotelización)

Recipientes de trasplante cardiaco que desarrollan valvulopatía cardiaca

¿CÓMO?

Se debe administrar un antibiótico a dosis mayor a la usual para que en el momento del tratamiento odontológico, haya en sangre una concentración mayor a la C.I.M. (Concentración Inhibitoria Mínima).

Hasta 1997, se indicaba una dosis post-operatoria en todos los casos, pero en ese año la A.H.A (Asociación Cardiológica Americana), actualizo las recomendaciones para la profilaxis de Endocarditis que fueron aprobados por la A.D.A (Asociación Dental Americana) y publicadas en ese mismo año en las revistas de ambas instituciones.

En dicha actualización se destaca la indicación de una única dosis preoperatoria

FARMACOLOGÍA F.O.U.N.L.P.

El esquema de prevención vigente es el siguiente:

También se puede indicar **Cefalexina o Cefadroxilo** indicando la misma dosis

	ANTIBIOTICO	DOSIS ADUL.	DOSIS NIÑO	REGIMEN PREOP	REGIMEN POSTP.
PROFILAXIS GRAL.	**AMOXICILINA**	2 g	50 mg / Kg	Oral 1 hora antes	NINGUNO
	AMPICILINA	2 g	50 mg / Kg	IM o EV 30 min. antes	NINGUNO
ALERGICOS	**AZITROMICINA O CLARITROMICINA**	500 mg	15 mg/Kg	Oral 1 o 2 horas antes	NINGUNO
	DOXICICLINA	100 mg	2,2 mg/Kg	Oral 1 hora antes	NINGUNO
	CLINDAMICINA	600 mg	20 mg/Kg	IM o EV 30 minutos antes	NINGUNO

que la Amoxicilina o **Cefazolina 1g** siguiendo igual régimen que la Ampicilina. Tener en cuenta el peligro de alergia cruzada en pacientes alérgicos a la Penicilina.

PACIENTES CON FIEBRE REUMÁTICA

Estos pacientes llegan a la consulta odontológica bajo tratamiento con Penicilina. En ellos, el riesgo de endocarditis infecciosa esta dado por el *Haemophilus Influenzae* **Entonces la Prevención de Endocarditis bacteriana se realiza con Azitromicina administrándose 500 mg 1 dia antes, 500 mg 1 hora antes del acto operatorio y 500 mg 1 día después.**

Aunque el riesgo absoluto de EI de un procedimiento dental es imposible de medir con precisión, los mejores estimados disponibles son los siguientes: si un tratamiento dental causa 1% de todos los casos anuales de EI debida a estreptococo viridans en los Estados Unidos, el riesgo total en la población general se estima que sea tan bajo como de 1 caso de EI por 14 millones de procedimientos dentales

De esta forma, el número de casos que podrían ser prevenidos por profilaxis con antibióticos, aun cuando ésta sea 100% efectiva, será similarmente pequeño.

FARMACOLOGÍA FOUNLP

Aunque durante largo tiempo se ha considerado que los procedimientos dentales pueden causar EI en pacientes con factores de riesgo cardiacos subyacentes y que la profilaxis con antibióticos es efectiva, la evidencia científica no apoya estos supuestos.

La evidencia colectiva publicada sugiere que del número total de casos de EI que ocurren anualmente, es probable que una cantidad excesivamente pequeña de casos sean causados por procedimientos dentales que producen bacteremia. En relación con ello, solamente un número extremadamente pequeño de casos de EI podrían ser prevenidos por profilaxis con antibióticos aun si ésta fuera 100% efectiva. La gran mayoría de los casos de EI causados por microflora oral, muy probablemente resultan de bacteremias aleatorias causadas por actividades de la vida diaria, tales como masticar alimentos, cepillarse los dientes, utilizar el hilo dental, uso de palillos, utilización de irrigadores de agua y otras actividades.

La presencia de enfermedad dental puede incrementar el riesgo de bacteremia asociada con estas actividades rutinarias. Debe haber un cambio en el énfasis que se aleje del foco en los procedimientos dentales y la profilaxis con antibióticos hacia un gran énfasis en mejorar el acceso a cuidados dentales y a salud oral en pacientes con condiciones cardiacas subyacentes asociadas con el más alto riesgo de resultados adversos de la EI y de aquellas condiciones que predisponen para la adquisición de EI.

ENJUAGUE PREVIO

Es importante recordar que a todos los pacientes, necesiten o no prevención de endocarditis infecciosa y antes de cualquier acto operatorio odontológico, el paciente debe realizarse un buche con algún antiséptico. Algunos autores afirman que este enjuague previo, disminuye o evita la bacteremia. Pero numerosos estudios demuestran que la bacteremia no es detenida por los antisépticos. La función que cumplen estos antimicrobianos no selectivos, es la de reducir los microorganismos presentes en la cavidad bucal, para suministrar al odontólogo un campo operatorio con menor cantidad de gérmenes presentes.

FARMACOLOGÍA
FOUNLP

Interacciones de Antibióticos

- Las Penicilinas, Cefalosporinas y Glucopéptidos, actúan alterando la permeabilidad de la pared bacteriana provocando la lisis de la célula de la bacteria. Otros antibióticos, como los Macrólidos y Tetraciclinas, inhiben el desarrollo bacteriano al interferir en la síntesis proteica. De estas proteínas, se formará la pared de las nuevas bacterias. Ahora bien, si una Penicilina u antibacteriano de similar acción, mata la bacteria, que síntesis proteica inhibirá el resto de los antibióticos? Por otra parte, al no haber síntesis de proteínas en la bacteria, no habrá nueva pared. En conclusión, existe una interacción antagónica si asociamos Penicilina, Cefalosporina o Teicoplanina con Macrólidos o Tetraciclinas.
- Las Penicilinas y Cefalosporinas tienen el mismo mecanismo de acción. Si los administramos juntos, competirán por el mismo receptor, anulando la efectividad de uno de ellos. Lo mismo sucederá si se indican juntos dos Macrólidos o quinolonas.
- El Alopurinol es un medicamento utilizado para el tratamiento de la gota. Uno de sus efectos adversos es la erupción cutánea por alergia. Las Penicilinas, también son alergénicas. Por ello, si los administramos conjuntamente, aumenta el riesgo de manifestaciones alérgicas.
- Las Penicilinas, si bien se biotransforman sólo un 30%, son activadoras de las enzimas hepáticas. Los anticoagulantes orales, se metabolizan en hígado y necesitan para ello de dichas enzimas. Si un paciente anticoagulado toma Penicilina, la Biotransformación del anticoagulante será más acelerada disminuyendo la efectividad del mismo. Algo similar sucede si una paciente toma anticonceptivos orales y le indicamos antibióticos que sufren metabolización en hígado
- Con otros antibióticos, la interacción con los anticoagulantes es opuesta, es decir, potencian la actividad del anticoagulante. Esto puede ocurrir por dos mecanismos: a) Los antibacterianos pueden actuar inhibiendo o destruyendo a las bacterias intestinales que sintetizan la vitamina K. Sin ella, los factores II, VII, IX y X de la coagulación (Factores K dependientes), no pueden activarse y, por lo tanto, se altera la hemostasia.

FARMACOLOGÍA
FOUNLP

b) Algunos antibacterianos como la Eritromicina, inhiben a las enzimas metabólicas hepáticas, retrasando la Biotransformación de los anticoagulantes con el consecuente aumento del tiempo de acción de los mismos

- Las Penicilinas pueden reducir la Biodisponibilidad de los medicamentos que el paciente toma para problemas cardíacos, ejemplo Atenolol. Al reducirse la absorción de etas drogas, el paciente puede sufrir taquicardia. También interfiere con la absorción de las sales de hierro.
- Si administramos Penicilinas en un paciente tratado con antineoplásicos, ocurre una interacción similar, pero disminuyendo la excreción de la droga citostática y aumentando la toxicidad,
- Los medicamentos hipolipemiantes o anticolesterolemiantes, reducen la absorción de los antibióticos que se administran por vía oral.
- Las interacciones pueden también provocar potenciación de efectos adversos. Por lo tanto, si asociamos Cefalosporinas con Aminoglucósidos o con Tetraciclinas, todos antimicrobianos nefrotóxicos, esta toxicidad es aditiva. Lo mismo sucede al asociar cualquiera de estos medicamentos con diuréticos.

FARMACOLOGÍA
F.O.U.N.L.P.

CAPITULO 11

FARMACOLOGIA DE LAS URGENCIAS EN EL CONSULTORIO ODONTOLOGICO

Las urgencias en el consultorio dental pueden ocurrir en cualquier momento de la práctica odontológica, y en la mayoría de los casos se presentan en los pacientes que acuden a consulta. Sin embargo, también pueden afectar al dentista, a un miembro del equipo odontológico o bien a los acompañantes del paciente.
Se define como **urgencia** a una situación que apremia, y a la que hay que dar respuesta de manera inmediata. pero no está en riesgo la vida del paciente. . En cambio, la **emergencia** es más apremiante: es una condición crítica de peligro evidente para la vida del paciente y que requiere una actuación también inmediata. Normalmente estamos frente a una **emergencia** cuando: la persona afectada está inconsciente o pierde la conciencia.

A pesar de que el contexto en el que utilizamos las palabras urgencia y emergencia son parecidos, debemos conocer las diferencias entre ellas para evitar confusiones.

Diferencias entre urgencia y emergencia
Ahora que ya conocemos lo básico de estos dos términos, veremos algunas diferencias que nos permitirán identificar una situación de urgencia de una de emergencia con más facilidad.

1) Si bien ya explicamos las definiciones de ambos términos, no está de más recalcarlas, ya que en ellas encontramos la diferencia fundamental. **Una urgencia es una patología cuya evolución es lenta y no necesariamente mortal**, pero que debe ser atendida en un cierto periodo de tiempo para evitar complicaciones mayores. Por otro lado, **una emergencia es una situación que pone en peligro inmediato la vida del paciente o la función vital de un órgano**. Por lo general aparece de forma súbita.

2) Otra de las diferencias entre urgencia y emergencia, es que esta última **requiere una respuesta especializada inmediata**, es decir, en menos de una hora. Además, suele necesitar hospitalización, asistencia médica in situ y un transporte especializado.

FARMACOLOGIA
F.O.O.N.L.P.

3) Además, **en una emergencia la solicitud de atención no procede del propio paciente.** Lo habitual es que al tratarse de situaciones límite, solicite la ayuda la persona que ayuda al paciente. Pero, c**uando se trata de una urgencia, en general, es el propio paciente quien solicita la ayuda.** Normalmente**,** no requiere una respuesta especializada inmediata.

En los esquemas que se observan a continuación, se observa las urgencias y emergencias más frecuentes en la clínica odontológica.

Protocolo básico general

Si durante el tratamiento dental nuestro paciente sufre una aflicción de cualquier tipo, con o sin pérdida de conocimiento, será necesario suspender dicho tratamiento y poner en marcha el protocolo de actuación ante emergencias.

Así pues, en todas las situaciones de urgencia hay que seguir, por orden, los pasos siguientes:

1. Análisis inicial de la situación y posición del paciente.
2. Apertura de la vía aérea.
3. Ventilación.
4. Ayuda.
5. Tratamiento específico

Los primeros pasos tienen como objetivo el asegurar el adecuado aporte de sangre oxigenada al cerebro, tras lo cual se puede pasar al diagnóstico del problema, su tratamiento farmacológico y, en caso necesario, la búsqueda de asistencia externa.

1. Análisis inicial de la situación y posición del paciente

a) Si el paciente está consciente: Se le colocará en aquella posición en la que se sienta más cómodo. Los pacientes con dificultad respiratoria y los que sufren un dolor precordial estarán más cómodos sentados o semisentados.

b) Si el paciente está inconsciente: Decúbito supino (acostado boca arriba) con ligera elevación de los pies. Ante una aparente pérdida de conciencia, debemos confirmar la falta de respuesta del paciente gritándole y sacudiéndole con suavidad. Puesto que la causa más frecuente de pérdida de conciencia es la hipotensión, esta posición incrementa el retorno de sangre al corazón y mejora el aporte cerebral de la misma. Las pacientes en avanzado estado de gestación deben colocarse en posición lateral izquierda para evitar que el peso del feto comprima la vena cava empeorando la hipotensión.

FARMACOLOGÍA
FO UNLP

2. Apertura de la vía aérea

a) Paciente consciente: Si puede hablar, no es necesario desobstruir la vía respiratoria.

b) Paciente inconsciente:

• Eliminación de objetos extraños (p. ej. prótesis flojas) si no se había hecho con anterioridad.

• Aspiración de secreciones.

• Apertura de la vía aérea mediante la maniobra de hiperextensión de la cabeza que abre la boca para conseguir la total apertura de la vía: colocamos una mano sobre su frente y los dedos de la otra mano debajo de la mandíbula, y desplazamos la frente hacia atrás mientras traccionamos de la mandíbula hacia arriba y adelante.

3. Ventilación

a) Paciente consciente: Si puede hablar, la respiración artificial es innecesaria. Administrar al paciente un flujo libre de oxígeno (5-7 L/min para un adulto).

b) Paciente inconsciente: "Mirar, escuchar y sentir", acercando el oído y la mejilla a su boca mientras observamos si existe o no, movimiento torácico. Si no está respirando insuflar los pulmones profundamente dos veces, permitiendo la expiración. En el caso de que no se reanude la respiración espontánea debe procederse de inmediato a la ventilación con aire espirado.

4. Ayuda

Deben tenerse apuntados y fácilmente disponibles los teléfonos de los servicios médicos de urgencia (ejemplo, 107), ambulancias, información toxicológica, taxis, servicios de urgencia hospitalarios cercanos, etc. Es igualmente recomendable disponer de un teléfono móvil y de los teléfonos de contacto del paciente.

Cuando empleamos la vía telefónica para solicitar ayuda médica urgente:

• El motivo por el que pedimos ayuda se debe comunicar con un lenguaje claro, sencillo y con tranquilidad.

• Debemos identificar claramente la localización de la consulta, proporcionando aquellos puntos de referencia que consideremos necesarios para orientar a los equipos de ayuda, evitando pérdidas de tiempo innecesarias.

• La línea telefónica se desocupará con la mayor brevedad posible para posibilitar que, caso de necesitarlo, los equipos de ayuda se pongan de nuevo en contacto con nosotros.

FARMACOLOGÍA
F.O.U.N.L.P.

• Ante estas situaciones de urgencia deben tomarse otras medidas igualmente aconsejables:

— Desalojar el consultorio de pacientes por atender sin provocarles una alarma innecesaria.

— Informar a los familiares presentes de los acontecimientos y de las medidas que hemos adoptado. Si no están presentes, se les informará después de la llegada de la ayuda y, caso de ser necesaria la evacuación, cuando conozcamos el centro al que es trasladado.

— Es muy recomendable acompañar al paciente al centro asistencial: puede ser de utilidad y es una actitud muy positiva de cara al paciente y a sus familiares.

5. Tratamiento específico

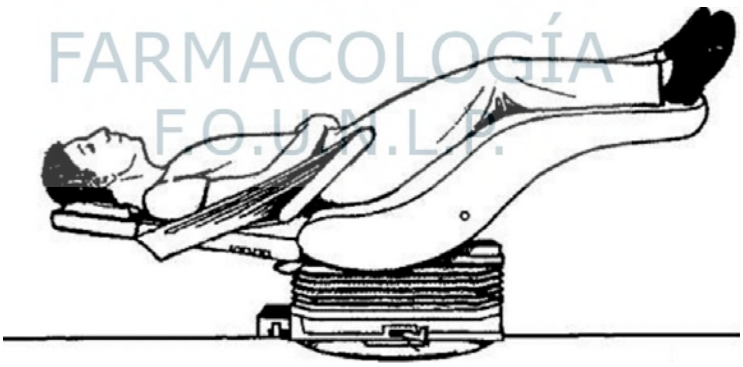
Puede ser farmacológico o no, dependiendo del caso y se realizará mientras llega la ayuda médica, en caso de ser una situación de emergencia.

Situaciones de urgencias y emergencias en el consultorio dental.

Lipotimia

Se caracteriza por un malestar pasajero con sensación angustiante e inminente de desfallecimiento, palidez, sudores, zumbidos auditivos, visión turbia y raramente causa la pérdida completa de conciencia. Si se produce esta situación hay que actuar interrumpiendo el procedimiento y sacando el material de la boca, evaluando el grado de conciencia del paciente, colocarlo en posición de trendelemburg, valorar las constantes, administrar oxígeno y si es necesario Atropina 0.4-1 mg

FARMACOLOGÍA
F.O.U.N.L.P.



Posición de Trendelemburg

Cuando el paciente se recupere, hay que ser muy cuidadosos al cambiarlo de posición: debemos realizarlo lentamente para no provocar cambios bruscos de presión ni otras alteraciones sistémicas.

Crisis convulsiva

En los pacientes con epilepsia, se puede producir un ataque en la consulta dental. En este caso es necesario mantener la calma y limitar los objetos de alrededor que puedan lesionar al paciente. Se lo colocará en una postura en decúbito supino o ladeado dejando la cabeza lateralizada y las vías aéreas permeables.
Se evitará el cierre mandibular colocando una lapicera, lápiz, baja lengua, etc. Para evitar que el paciente se muerda la lengua y se la lastime. Si después de 5 minutos, la crisis no cesa se administrará diazepam 10 mg. Se espera este tiempo porque si la convulsión es por un cuadro epiléptico suele detenerse sola en este lapso temporal.

Crisis hipertensiva

Es la situación clínica en que la elevación brusca y sintomática de la presión arterial (PA), que obliga a un manejo eficiente, rápido y vigilado de dicho signo vital, ya sea por los riesgos que implica el aumento de la PA o por su asociación a una condición clínica subyacente (enfermedades cardíacas, renales, antecedentes de ACV, etc.) que se agrava con estos ascensos. En general se considera crisis hipertensiva cuando la PA máxima se eleva a 220 mm Hg o más y la mínima está por encima de 120 mm Hg. A partir de estos valores, la hipertensión puede dañar a numerosos órganos. Por ello el tratamiento será suspender toda terapéutica dental y administrar fármacos antihipertensivos por vía parenteral o sublingual como *Nifedipina10-30 mg* o *Enalapril 10-25 mg*

FARMACOLOGÍA
F.O.U.N.L.P.

Hipoglucemia

Corresponde a un nivel anormalmente bajo de glucemia en sangre, y es una complicación que cuando se presenta de forma aguda puede amenazar la vida del paciente. Ocurre en individuos diabéticos más frecuentemente, y para prevenirla será conveniente una buena historia clínica.

Si se desencadena la situación se desarrollarán síntomas como sensación de hambre, náuseas, piel fría, pilo erección y sudoración, asimismo observaremos también un comportamiento raro, confusión, agitación y ansiedad, somnolencia, taquicardia, hipotensión, convulsiones e incontinencia urinaria, pudiendo perder la conciencia y desarrollar un coma.
Si aparece alguno de estos signos, se debe interrumpir el tratamiento, lo pondremos en una posición confortable y le administraremos carbohidratos por vía oral (agua con azúcar, zumo o refresco) cada 5 min y lo mantendremos en observación al menos 30 min después de recuperarse.. Si no responde a la administración de carbohidratos vía oral o el paciente está inconsciente, solicitaremos ayuda médica de urgencia. Asimismo, controlaremos las señales vitales cada 5 min hasta que llegue la asistencia de urgencias.

Hiperglucemia

Es una complicación cuyo inicio y evolución es más prolongada que la crisis hipoglucémica, por lo que el riesgo de que se presenten en una consulta odontológica es más bajo. La sintomatología es inversa a la Hipoglucemia: piel caliente y seca y bradicardia. El tratamiento es con Insulina de acción rápida y es indispensable la ayuda medica

Obstrucción respiratoria

Se produce por atragantamiento que obturan la vía aérea. Cuando se presente una obstrucción parcial, hay que hacer que tosa el paciente y observar que no haya cianosis. Ante una obstrucción total, hay que actuar antes de 2 minutos por la extrema gravedad de la situación. Se darán golpes en la espalda y realizaremos compresiones manuales abdominales y torácicas (Maniobra de Heimlich).

FARMACOLOGÍA
F.O.U.N.L.P.

Angina de pecho

Se manifiesta como un dolor de inicio repentino, del cual el esfuerzo y la ansiedad son sus desencadenantes. Este dolor produce una sensación como de aplastamiento o quemazón intenso subesternal de unos 2-3 min de duración y se irradia al hombro izquierdo, cara interna del brazo, espalda, cuello y mandíbula. Los movimientos respiratorios no intensifican el dolor aunque puede haber disnea.

Si surge este cuadro durante el tratamiento, lo primero será interrumpir el tratamiento y colocar al paciente en una posición cómoda. Se administrará Nitroglicerina 5 mg sublingual y oxígeno mientras se avisa a los servicios de urgencia para el traslado a un centro hospitalario.. Se puede repetir la dosis cada 2 o 3 minutos hasta un máximo de 30 mg.

Anafilaxia

Es una grave reacción alérgica que pone en riesgo la vida del paciente. Tiene numerosos signos y síntomas como enrojecimiento de la piel, aparición de pápulas, picazón, edema, sensación de ahogo, sibilancias, disnea, entre otras. Si el paciente comienza a padecer alguno de estos signos, ha perdido, o pronto va a perder la consciencia, se lo debe colocar en posición supina y, mientras llega la ambulancia, administrar Adrenalina IM; 1:1 000 0,3 a 0,5 ml cada 5-15 minutos. Una vez que la respiración del paciente va mejorando, se inyecta un Antihistamínico IV (Difenhidramina 10-20 mg) y un Corticoide IV o IM (Hidrocortisona 100-200 mg o Dexametasona 8-16 mg)

ACV

Es una de las situaciones más graves a las que podemos enfrentarnos. El paciente sufrirá una cefalea intensa de instauración rápida, acompañada de náuseas y vómitos, pudiendo encontrar asimetría en el tamaño de las pupilas y sintiendo vértigos y escalofríos. Si observamos pérdida o dificultad para el habla o en control de esfínteres, hemiplejia o pérdida de conciencia, es que nos encontramos ante una situación extremadamente grave. Si esta situación ocurre debemos interrumpir el tratamiento inmediatamente y poner al paciente en una posición sentada y confortable, dejar las vías aéreas libres, evaluar la respiración y solicitar asistencia de urgencia. Si el paciente ya ha perdido la conciencia, a parte de las medidas anteriores, colocaremos al paciente en posición decúbito dorsal, administraremos oxígeno y ante la ausencia de pulso o respiración realizaremos las maniobras de soporte vital.

FARMACOLOGÍA
FCU UNLP

Paro cardiaco

Puede comenzar con un cuadro similar al de la Angina de pecho. dolor torácico de carácter opresivo, por lo general de localización retroesternal y que a veces se irradia a base del cuello, brazo y maxilar inferior. También aparece ansiedad, sudoración y pulso rápido. En caso de que el paciente refiera alguna de estas manifestaciones se deberá llamar a un servicio de urgencias médicas para enviarlo al hospital.

Si pierde la conciencia y no se registran latidos del corazón o pulsaciones, se comienza con las maniobras de Resucitación Cardiopulmonar (RCP) hasta que llegue la ambulancia

Sistema de alarma en el consultorio odontológico.

Cada miembro del team profesional odontológico debe estar preparado para una emergencia. Lo ideal es que se establezca un procedimiento estandarizado en el tratamiento de estas situaciones apremiantes donde debe observarse:

1) *Asignación de roles:* En la terapéutica de una emergencia, la combinación de los esfuerzos de los miembros del staff odontológico es más eficiente cuando cada uno tiene y toma un rol especifico. El Odontólogo será el responsable de definir la tarea que le corresponderá a cada uno. Pero, aunque cada integrante del equipo dental tendrá una función principal, también deben ser versátiles y estar preparados para suplir la tarea del otro si es necesario.

2) *Ejercicios periódicos:* El entrenamiento para atender una emergencia, debe mantenerse vigente todo el tiempo. Un simulacro de emergencia debería realizarse mensualmente en el consultorio para que cada uno practique su rol ante una emergencia y ejerciten el cruce de funciones.

3) *Números telefónicos de emergencia:* Un listado de los números telefónicos de emergencia debe ser ubicado cerca de cada teléfono de la clínica para facilitar la llamada al servicio de apoyo medico

FARMACOLOGÍA
F.O.U.N.L.P.

4) *Suministro de emergencias:* El consultorio odontológico debe poseer un botiquín de emergencias donde se guardarán las drogas y elementos que se utilizan para tratar los diferentes cuadros de emergencias. El Odontólogo asignará a cada participante del team profesional, la responsabilidad para el mantenimiento y reemplazo de los productos faltantes o vencidos del dispensario. Este control, también debe cumplirse periódicamente. Su ubicación y organización debe facilitar la accesibilidad a los agentes terapéuticos de emergencia.