



UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE CUENCA

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE ODONTOLOGÍA

FUNDAMENTOS DE LA FARMACOLOGÍA

**PROYECTO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE ODONTÓLOGO**

AUTOR: LIZBETH ANTHONELA BUSTAMANTE LOZANO

DIRECTOR: DR. EDISSON MAURICIO PACHECO QUITO PHD

CUENCA - ECUADOR

2024

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE ODONTOLOGÍA

FUNDAMENTOS DE LA FARMACOLOGÍA

**PROYECTO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE ODONTÓLOGO**

AUTOR: LIZBETH ANTHONELA BUSTAMANTE LOZANO

DIRECTOR: DR. EDISSON MAURICIO PACHECO QUITO PHD

CUENCA - ECUADOR

2024

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO

CAPÍTULO I

FUNDAMENTOS DE LA FARMACOLOGÍA

Lizbeth Anthonela Bustamante Lozano¹

Edisson Mauricio Pacheco Quito^{1,2}

1. Universidad Católica de Cuenca, Unidad Académica de Salud y Bienestar,
Carrera de Odontología.

2. Grupo de investigación: Innovación y Desarrollo Farmacéutico en
Odontología, Jefatura de Investigación e Innovación, Universidad Católica de
Cuenca.

1. Generalidades de la farmacología

1.1 Conceptos

El término farmacología se origina de las raíces griegas: "*pharmakon*" que significa fármaco, medicamento, y "*logos*" que significa tratados o estudio, considerándose en conjunto estos términos, la farmacología se considera como una ciencia enfocada en estudiar las propiedades de los fármacos y sus acciones fisiológicas sobre los organismos vivos (1-4).

La farmacología es una rama de las ciencias médicas que estudia el origen, composición, características, propiedades fisicoquímicas, mecanismos de acción, usos, interacciones farmacológicas, efectos adversos, y toxicidad de los medicamentos sobre los seres humanos.

1.2. Términos en Farmacología

En farmacología existe una variedad de términos que deben ser definidos para su correcto entendimiento (1-3):

1.2.1. Principio activo

Constituye la o a las sustancias químicas que al interactuar con un organismo vivo produce una respuesta, ya sea de índole beneficiosa (terapéutica) o tóxica. Generalmente al principio activo se le conoce como fármaco, y son usados para elaborar medicamentos. Este componente activo brinda acción farmacológica, metabólica o inmunológica, buscando mejorar las funciones fisiológicas del ser humano.

1.2.2. Excipiente

Sustancia química inerte (sin acción farmacológica) que se encuentra formando parte de un medicamento, es diferente al principio activo, ya que no produce un efecto terapéutico sino más bien acompaña al principio activo para constituir la forma farmacéutica.

1.2.3. Medicamento

Es un conjunto de sustancias químicas (principios activos más excipientes), y en conjunto constituyen una forma farmacéutica, la misma que es útil para diagnosticar, tratar, o prevenir signos, síntomas o enfermedades.

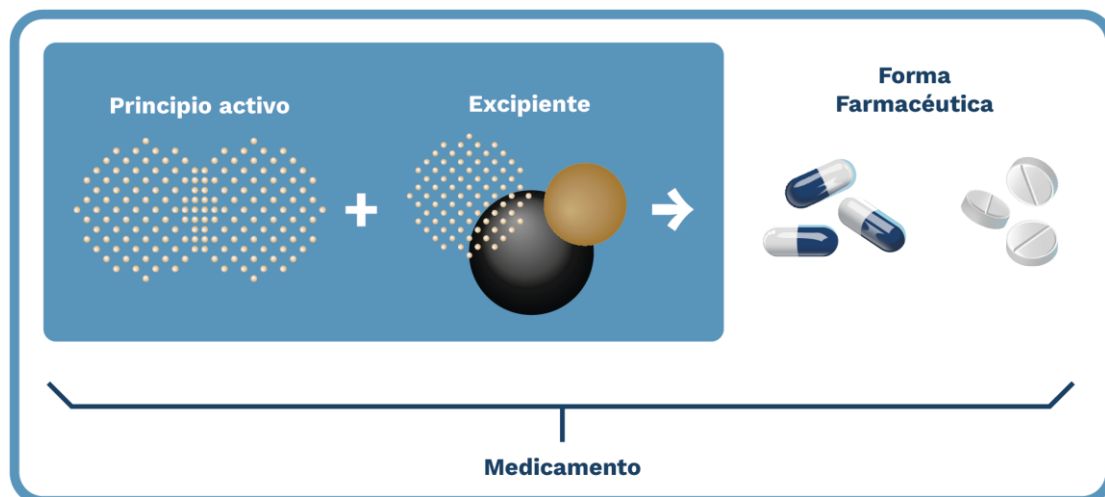


Imagen 1. Composición de un medicamento. (Fuente propia).

Los medicamentos pueden estar constituidos por uno o más principios activos y excipientes necesarios; el principio activo es la sustancia química que proporciona la acción farmacológica, y el excipiente es una sustancia en estado inactivo que se utiliza para incorporar el principio activo, y no presenta acción farmacológica.

1.2.4. Droga

A nivel farmacológico es sinónimo de principio activo o fármaco; sin embargo, se puede definir como una sustancia de origen vegetal usada con fines terapéuticos o no, que puede generar abuso o dependencia.

1.2.5. Formas farmacéuticas

Es la disposición física que adquieren los principios activos y excipientes para formar un medicamento, existiendo formulaciones en estado sólido, semisólido, líquido o gaseoso.

1.2.6. Formulación magistral

Es un medicamento destinado para un paciente en específico, preparado por el farmacéutico o bajo su dirección, para cumplimentar la prescripción de un profesional de la salud, en la cual detalla los principios activos a utilizar, y la forma farmacéutica a estructurar. Se emplea en pacientes que no existen medicamentos adecuado para ellos.

1.2.7. Acción farmacológica

Es la respuesta que se produce un organismo vivo en niveles submoleculares, moleculares, celulares o bioquímicos, después de la administración de un medicamento.

1.2.8. Biodisponibilidad

Es la concentración de fármaco inalterado que llega al torrente sanguíneo, disponible para producir su acción o efecto farmacológico, generalmente se suele representar en porcentaje. La biodisponibilidad suele depender de la dosis del medicamento, la vía de administración, la solubilidad y el grado de unión a proteínas del fármaco.

1.2.9. Dosis

Es la cantidad de medicamento administrado a un paciente en concreto en función de un tiempo determinado, generalmente se administra cada 6, 8 o 12 horas.

1.2.10. Medicamento genérico

Medicamento diseñado con las mismas características cualitativas y cuantitativas que un medicamento de marca o referencia.

1.2.11. Producto sanitario

Todo instrumental, material, plataforma informática, equipo o cualquier otro artículo usado con el fin de mejorar o prevenir las diferentes condiciones (enfermedades, procesos fisiológicos o deficiencia) que pueden presentar los pacientes.

1.2.12. Polifarmacia

Paciente que consume múltiples medicamentos a la vez, normalmente este término se asocia a persona de la tercera edad, debido a que ingieren al menos tres medicamentos o incluso más debido a sus diversas enfermedades sistémicas.

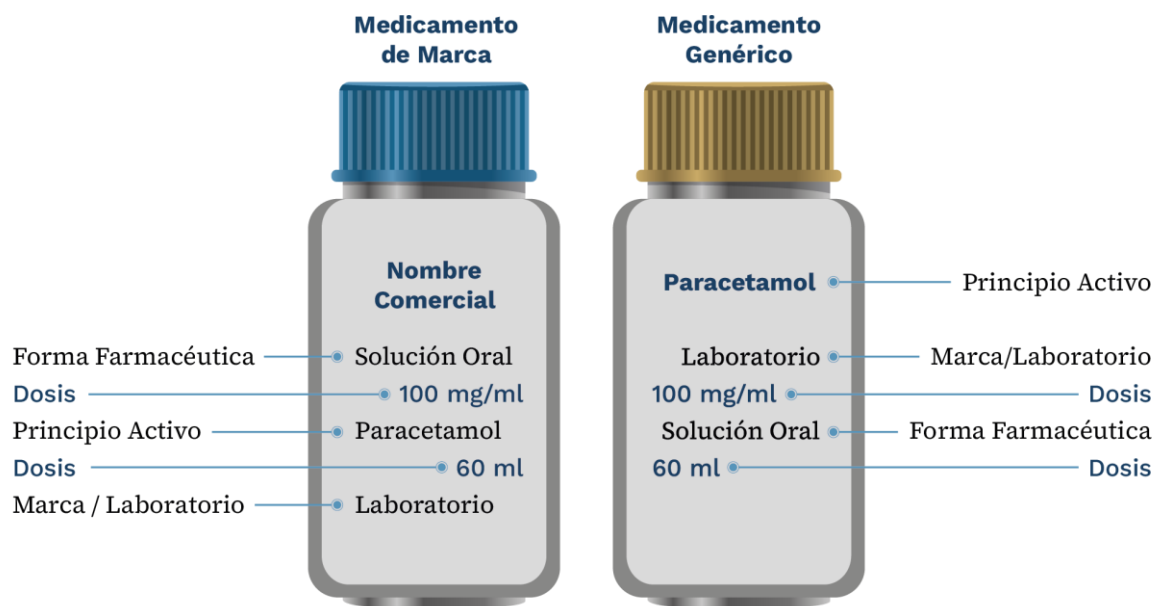


Imagen 2. Ejemplo de la nomenclatura farmacéutica. (Fuente propia).

1.2.13. Nombre químico

Hace referencia a la estructura molecular de un fármaco o principio activo.

1.2.14. Nombre genérico

Es el nombre asignado por la Organización Mundial de la Salud, es conocido comúnmente como nombre general o común del medicamento, y se encuentra registrado en las farmacopeas.

1.2.15. Nombre comercial

Es el nombre que recibe el medicamento por parte del laboratorio farmacéutico para su comercialización, por lo general suele asociarse a la acción farmacológica que presente el medicamento.

1.3. Clasificación de la Farmacología

La farmacología al ser una rama muy extensa se ha dividido en las siguientes áreas (1-5):

1.3.1. Farmacognosia

Se encarga de estudiar el origen y características químicas, físicas, organolépticas, botánicas, entre otras más, de los principios activos, que normalmente son de origen vegetal.

1.3.2. Farmacología química

Se centra en el estudio estructural de los fármacos, la síntesis y producción, y de la relación que existe entre la estructura y actividad farmacéutica.

1.3.3. Farmacotecnia

También conocida como farmacia galénica, es la encargada de la producción de los medicamentos para su uso terapéutico.

1.3.4. Etnofarmacología

Estudia las diferentes propiedades que poseen las plantas de tipo medicinales que se usan en las etnias indígenas.

1.3.5. Farmacometría

Se encarga de la cuantificación de los distintos efectos farmacéuticos, desde una perspectiva experimental y clínica, en relación de las dosis que han sido administradas.

1.3.6. Farmacogenética

Estudia la relación que existe entre los efectos farmacológicos y la herencia. Se puede crear terapias específicas para un paciente, dependiendo de su genética (farmacogenómica). La genética predispone la posibilidad de presentar enfermedades, pero también podría mostrar la curación regulando el efecto farmacológico, con ayuda de su adaptación a las diferentes características hereditarias del individuo.

1.3.8. Farmacogenómica

Esta rama de la farmacología usa al ADN y la respectiva secuencia de los aminoácidos para así de esta manera emplearlos en la fabricación y desarrollo de drogas y nuevas pruebas clínicas.

1.3.9. Cronofarmacología

Es el estudio del tiempo cronológico de administración de los fármacos en relación del ritmo biológico, o características biológicas.

1.3.10. Farmacología clínica

Se basa en estudiar la acción y efecto farmacológico sobre un individuo sano y enfermo, se encarga también de la indagación para tener una utilización correcta y racional de los fármacos.

1.3.11. Farmacología aplicada

Estudia el uso de medicamentos en las modificaciones de los procesos fisiológicos, prevención y tratamiento de enfermedades.

1.3.12. Toxicología

Estudia la toxicidad de los químicos; es decir, se encarga de las reacciones adversas de los medicamentos (RAM) y por su puesto de las enfermedades que han sido causadas por el consumo de fármacos, desde un ámbito farmacológico terapéutico.

1.3.13. Farmacoepidemiología

Estudia la influencia que tienen los medicamentos en relación con sus reacciones beneficiosas y adversas en poblaciones humanas numerosas, ocupando el método epidemiológico. Esta rama engloba la seguridad de los fármacos luego de ser comercializados (farmacovigilancia), de la distribución, usos, mercadotecnia, prescripción, etc. La meta principal de la farmacoepidemiología es estudiar y controlar la seguridad de los medicamentos.

1.3.14. Farmacoeconomía

Se ocupa del estudio del costo de los medicamentos, con respecto a todo su proceso de elaboración hasta su comercialización; estudia también el costo total que representa la enfermedad.

1.3.15. Farmacovigilancia

Ciencia que se dedica a la vigilancia, evaluación y prevención de los efectos adversos o los riesgos relacionados con un fármaco.

1.4. Origen de los fármacos

Los fármacos son sustancias químicas de diversos orígenes, inicialmente fueron obtenidos de las plantas, las mismas poseen numerosos beneficiosos terapéuticos sobre la salud humana, así nacieron los primeros principios activos de origen vegetal (2,8). Con las diversas investigaciones en el campo médico se descubrió que los principios activos pueden ser obtenidos de ciertos animales, como por ejemplo la insulina que proviene del cerdo. En la actualidad, los medicamentos que consumimos habitualmente son fabricados de forma sintética.

1.4.1. Fármacos de origen natural

Los fármacos se pueden obtener de plantas, animales y minerales, los antibióticos proceden de ciertos tipos de hongos, siendo uno de los ejemplos más conocidos la penicilina aislada del hongo *penicillium notatum*, o la cefalosporina aislada del hongo *Cephalosporium acremonium*, o los macrólidos que son aislados de las especies *Streptomyces* (2-4).

1.4.2. Fármacos de origen sintético

Gracias a la química moderna hoy en día se puede sintetizar fármacos en los laboratorios; los primeros fármacos conocidos que han sido sintetizados fueron los anestésicos locales, el ácido acetilsalicílico, los barbitúricos, y los derivados semisintéticos de componentes naturales como la oxicodona. En la actualidad, se usa la tecnología para encontrar la relación estructura-actividad, que se describe como la relación que hay entre la molécula farmacológica, el receptor al que se dirige, y la actividad del fármaco que resulte (5-8).

1.5. Diseño de medicamentos

El desarrollo de los fármacos es un proceso sumamente complejo que implica diferentes etapas, por lo que obtener un nuevo medicamento tarda en promedio entre 10 a 15 años aproximadamente. El desarrollo de nuevos medicamentos se fundamenta en las necesidades y demandas terapéuticas de la sociedad, como,

por ejemplo, el caso de la pandemia ocasionada por Sars-Cov-2 (COVID – 19), en la cual existía una necesidad imperiosa de buscar tratamientos farmacológicos a este padecimiento. Por lo tanto, la búsqueda de nuevos medicamentos se fundamenta en solucionar problemas de salud pública que aquejan a la sociedad con fin de salvar millones de vidas (7,8).

1.5.1. Desarrollo de medicamentos

1.5.1.1. Descubrimiento y caracterización

Las moléculas químicas que formarán parte del nuevo medicamento generalmente se sintetizan a partir de un producto natural, o una modificación de una molécula química ya existente, con lo cual se obtiene un compuesto semisintético. Estos nuevos principios activos son analizados mediante ensayos in vitro, con el fin de determinar su actividad farmacológica, efectividad y seguridad (6,7).

1.5.1.2. Estudios preclínicos

Los nuevos medicamentos una vez verificados con ensayos in vitro son caracterizados exhaustivamente con ensayos in vivo en animales, estas investigaciones reciben el nombre de estudios preclínicos; tales estudios pretenden:

- Detallar todos los mecanismos y efectos farmacológicos del medicamento en función de los órganos diana.
- Investigar los beneficios y riesgos que el fármaco presenta ante las funciones vitales.
- Caracterizar la farmacocinética del medicamento.

Estos ensayos se llevan a cabo tanto a corto como a largo plazo, con el fin de determinar el riesgo de toxicidad, el riesgo de teratogénesis, mutagénesis y carcinogénesis.

Al concluir los estudios preclínicos se determina si el nuevo medicamento continua a la siguiente etapa, los ensayos clínicos, los cuales buscan poner a prueba el nuevo medicamento con seres humanos.

1.5.1.3. Solicitud de productos en fase de investigación clínica

Antes de proceder a realizar ensayos clínicos (IND, investigational new drug) es indispensable contar con la autorización y regulación de entidades competentes en el tema como la FDA (Food and Drug Administration), o la EMA (European Medicines Agency) (6,8).

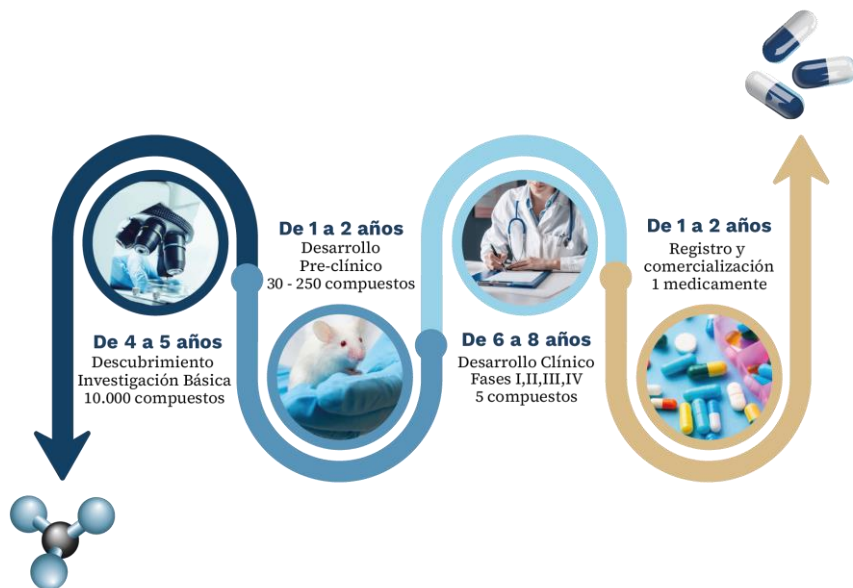


Imagen 3. Etapas del desarrollo de un medicamento. (Fuente propia).

1.5.1.4. Ensayos clínicos

Los ensayos clínicos comprenden el uso del nuevo medicamento por primera vez en seres humanos, y se divide en las siguientes etapas (7,8,10):

Fase I: en esta fase se realizan estudios clínicos orientados a determinar las propiedades farmacocinéticas, la seguridad y tolerabilidad del nuevo medicamento en voluntarios sanos. Tiempo atrás la mayoría de los participantes de estos estudios eran de sexo masculino, hoy en día también participan mujeres, con el fin de determinar si el sexo influye en las propiedades del nuevo

medicamento. Normalmente a los participantes se les realiza una anamnesis profunda, pruebas diagnósticas a base de radiografías, un análisis de la química sanguínea, entre otras pruebas, con el fin de determinar su estado de salud. Los estudios desarrollados en esta etapa son fundamentales ya que permitirán determinar las dosis que se podrán administrar en la próxima fase, la tasa de éxito de esta etapa suele rondar el 50%, y dura entre meses hasta un año.

Fase II: en esta etapa se desarrolla por primera vez estudios en personas que padecen la enfermedad contra la que se dirige las investigaciones del nuevo medicamento. En esta fase, participan entre 50 a 500 participantes, con el fin de obtener un análisis preliminar de la eficacia e intervalo de dosis, la tasa de éxito suele alcanzar un 30%, y el tiempo de evaluación dura entre uno y dos años.

Fase III: en esta fase se le conoce como estudio clínico multicéntrico y participan de cientos a miles de pacientes. Los ensayos clínicos que se realizan en esta fase confirman de la eficacia del nuevo medicamento en una población más grande, y son perfectamente desarrollados para evitar sesgos, por lo que se añaden enmascaramiento doble (ni el paciente, ni el investigador pueden saber si se administra o no el nuevo medicamento u otra sustancia), y control con placebos (las pacientes que reciben el placebo se les administrara una formulación idéntica que no incluye el principio activo). La tasa de éxito es muy variable y esta entre un 25 a 50% y el tiempo de evaluación dura entre tres y cinco años.

Cuando se completan los estudios de la fase III, el promotor del fármaco puede enviar una solicitud de registro (NDA, new drug application) a la FDA o entidad competente para su aprobación y posterior comercialización. En dicha solicitud se coloca todos los resultados de los estudios preclínicos y clínicos.

Fase IV: en esta última etapa se estudian los efectos o reacciones adversas, el apego terapéutico y las interacciones medicamentosas después de la aprobación y comercialización.

La farmacovigilancia es considerada como la fase IV, y ayuda a determinar y detectar las posibles reacciones adversas poco frecuentes, que normalmente no son detectadas en las etapas clínicas. La FDA o la entidad competente de cada país solicita a los profesionales sanitarios que notifiquen dichas reacciones por medio de su programa MedWatch (Programa de información de seguridad y notificación de eventos adversos) u otro dependiendo del país y el ente regulador.

1.6. Formas farmacéuticas

Las formas farmacéuticas son la disposición física adoptan los medicamentos para su correcta administración, estas se clasifican en formas farmacéuticas sólidas, semisólidas, líquidas, y gaseosas (1,6).



Imagen 4. Ejemplos de formas farmacéuticas. (Fuente propia).

Las formas farmacéuticas se suelen clasificar en función de su inocuidad en estériles, y no estériles (4-8):

Estériles: son aquellas presentaciones farmacéuticas que no contienen carga microbiana de ningún de tipo. Si el medicamento se pretende administrar por vía parenteral no debe presentar elementos que eleven la temperatura corporal al ser administrados, a esto se le conoce como apirogenicidad, y en el caso de administración por vía intravenosa debe estar libre de partículas de suspensión.

No estériles: permite un límite máximo de carga microbiana, pero debe estar totalmente libre de patógenos y no es necesaria la apirogenicidad. La cantidad de microorganismos que se permite se encuentra regulada en las farmacopeas de cada país o región.

En cada forma farmacéutica se encuentra una dosis efectiva de un principio activo o también llamado base (*remedium cardinale*), el cual proporcionará la acción más importante, este estará mezclado con más componentes o coadyuvantes (*remedium corrigens*) que sirven de ayuda en la acción del principio activo. Puede también contener ciertos correctivos (*remedium corrigens*) que sirven para oponer la función de algún efecto nocivo, y para finalizar se necesita de un excipiente (forma sólida), y de un vehículo (forma líquida), con el objetivo de brindar resistencia y posibilitar que el medicamento pueda ser manipulable (5,7).

Las presentaciones farmacéuticas presentan importantes datos a considerar antes de su administración (1-5): nombre genérico, nombre comercial, concentración (mg, ml, mg/ml), vía de administración, fecha de caducidad, entre otras.

En cuanto a la concentración de los medicamentos es fundamental reconocer que los mismo dependerán del estado físico en el cual se encuentren. Puesto que los medicamentos en estado sólido se presentan en concentraciones en gramos (g), miligramos (mg), microgramos (ug), o unidades internaciones (UI). Y en el caso de las formulaciones líquidas, su concentración se representa en cantidad de

sólido disuelto o disperso en una cantidad de líquido y se representa en gramos/litro (g/l), miligramos/mililitro (mg/ml).

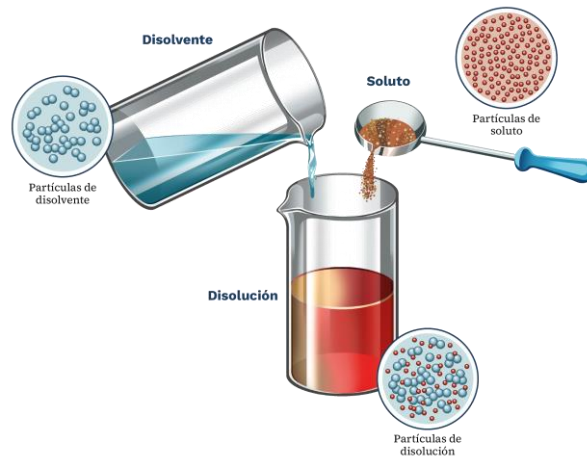


Imagen 5. Representación de formulaciones líquidas. (Fuente propia).

A continuación, se presentará la clasificación de las formas farmacéuticas según su estado de la materia:

1.6.1. Formas farmacéuticas sólidas

Las formas farmacéuticas sólidas se caracterizan por presentar buena estabilidad química por la ausencia de sustancias líquidas como el agua en su formulación, lo que les permite ser fácilmente manipulables y de larga conservación. Estas formulaciones también permiten enmascarar sabores desagradables, evitar problemas de incompatibilidades y regular la liberación del fármaco (1-9).

A continuación, se describen las formas farmacéuticas sólidas más utilizadas a nivel odontológico:

Comprimidos

Se las obtiene por compresión de uno o varios principios activos juntamente con los excipientes, en donde se mezclan los componentes y se comprimen en punzones o moldes específicos. Estas formulaciones presentan una forma, peso, dureza, desintegración y tamaño variable; y se clasifican en: no recubiertos,

recubiertos, efervescentes, masticables, gastro resistentes, vaginales, de liberación modificada, sublinguales, y mucoadhesivos (1-5).

- **No recubiertos:** aquellas formulaciones que no presentan un recubrimiento superficial, solo se forman por la compresión directa de polvos o gránulos.
- **Recubiertos o grageas:** después de la compresión se recubren con azúcar o un polímero, sirve para proteger al fármaco de la humedad y el aire, así como para contrarrestar el mal sabor, o producir liberación controlada del fármaco.
- **Cubiertas gastro resistentes entérica:** resisten las soluciones ácidas del estómago disgregándose finalmente en el intestino delgado.
- **De liberación controlada:** ejercen un control sobre la liberación del principio activo en el organismo, el más popular es sistema osmótico oral (ORO) o micro bomba osmótica.

Gránulos

Son formulaciones en estado sólido compuestas por conglomerados de partículas de polvo con uno o más principios activos, aditivos y azúcares. Cada uno de los gránulos difieren en cuanto a su estructura (grosor, forma, porosidad, tamaño). Esta forma farmacéutica puede presentarse en sobres para disolución en agua (4,5).

Cápsulas

Formulaciones de consistencia sólida constituidas de una estructura dura o blanda, a base de gelatina, sorbitol o glicerol, de diseño y funciones variables, en donde se dosifica el medicamento (uno o más principios activos). Su contenido interior puede poseer una forma sólida, ya sea en polvo o gránulos, pastosa, o incluso líquida (sustancia oleosa) (4,5). Se suelen clasificar de la siguiente manera:

- **Cápsulas duras:** constan de dos piezas o secciones (tapa y caja) que se encajan entre sí, contienen en su interior sustancias en estado sólido y pueden ser abiertas luego de su sellado con facilidad.
- **Cápsulas blandas:** poseen una sola estructura uniforme, el sellado se desarrolla luego de su dosificación, son bastante útiles para contener sustancias oleosas. Estas cápsulas no solo se administran por vía oral si no también pueden administrarse por otras vías como la vaginal.
- **Cápsulas gastro resistentes:** se las consiguen recubriendo a cápsulas duras o blandas con una capa entérica, o también se las obtiene llenando cápsulas con partículas con una capa gastro resistente.
- **Cápsulas de liberación modificada:** pueden ser cápsulas duras o blandas de liberación prolongada o retardada. Contienen sustancias con capacidad de modificar la rapidez o el sitio en el que se libera el o los principios activos, con mecanismos pH dependientes. Dichas cápsulas pueden ser administradas por vía oral, vaginal o rectal.

Supositorios

Son preparaciones sólidas, que contienen uno o más principios activos dispersos o disueltos en una base de triglicéridos como la manteca de cacao o glicerol, o agentes hidrosolubles como el polietilenglicol. Estas formulaciones son administradas en pacientes pediátricos por vía rectal, en donde se desintegran y disuelven con la temperatura corporal (1).

1.6.2. Formas farmacéuticas semisólidas

Chips

Son formulaciones de tamaño reducido que contienen uno o más principios activos, se desarrollan a base de un polímero biodegradable como la gelatina, que

permite desintegrar la formulación a temperatura corporal, suelen ser administrados por vía oral. Por ejemplo: periochip (Digluconato de clorhexidina) (4,9).

Pastas

Son formulaciones semisólidas utilizadas para afecciones. Se clasifican en dos tipos pastas: a) con base acuosa y b) pastas con base grasa; presentan una consistencia blanda y están compuestas por un elevado porcentaje de polvos absorbentes entre un 40 a 50%.

Cremas

Son preparaciones semisólidas constituidas por una mezcla de agua y sustancias oleosas, para constituir una emulsión, existen dos tipos de cremas, las lipófilas, que son emulsiones de agua dispersa en grasa (Water/Oil), y las hidrófilas, que son emulsiones de grasa en agua (Oil/Water); se utilizan para problemas cutáneos siendo su administración es por vía tópica.

Ungüentos

Formulaciones constituidas por excipientes grasos hidrófobos, y normalmente se administran a nivel cutáneo, en patologías como la psoriasis, forman una capa impermeable sobre la piel que dificulta la evaporación del agua (5).

Gel

Formulaciones semisólidas que se obtienen por dispersión de sustancias sólidas de naturaleza coloidal en agua o soluciones hidroalcohólicas. Presentan fluidez, y buena extensibilidad lo que permite su correcta administración por vía tópica.

1.6.3. Formas farmacéuticas líquidas

Las formas farmacéuticas líquidas tienden a presentar ciertas ventajas sobre las preparaciones sólidas puesto que su acción farmacológica es más rápida, ya que el fármaco no presenta problemas de disgregación o de disolución a nivel digestivo y, por lo tanto, la absorción es rápida. Sin embargo, estas formulaciones no están protegidas frente a los jugos digestivos, el pH Intestinal, la luz solar, por lo que requieren medidas adicionales de protección como los frascos ámbar; estas formulaciones son comúnmente de uso infantil (2,4,9).

Soluciones

Son preparaciones farmacéuticas homogéneas, obtenidas por medio de la disolución de sus componentes, su utilización es por vía oral, ótica, dérmica, oftálmica, inyectable o rectal. En el caso de las preparaciones líquidas inyectables, oftálmicas, y óticas, tienen que ser estériles, y libres de pirógenos (2,3).

- **Jarabes:** solución líquida viscosa que contiene una elevada concentración de carbohidratos (sacarosa, sorbitol, etc.) en la cual los principios activos y excipientes están completamente disueltos. Generalmente se usan cuando los fármacos presentan un sabor desagradable.
- **Gotas:** solución líquida diseñada para ser administrado en bajas cantidades, usados especialmente a nivel de pacientes neonatos.
- **Inyectables:** es una forma farmacéutica estéril, con uno o más principios activos disueltos en forma homogénea en un excipiente apropiado, normalmente se usan por vía muscular, intramuscular, intravenosa, entre otras vías.
- **Ampolla:** envase estéril que puede ser de vidrio o plástico, en donde se encuentra una dosis de una solución, que sirve para ser administrada por vía parenteral.

- **Vial:** envase estéril que contiene un medicamento, generalmente se presenta en polvo seco liofilizado, para poder administrarlo se debe agregar una solución líquida.
- **Colirios:** preparación de uso exclusivamente oftálmico, dicha solución no debe contener ninguna partícula, debe ser estéril, transparente, isotónica y con un pH neutral.
- **Colutorios:** conocidos también como enjuagues dentales, se usan para la desinfección de la cavidad oral, y la prevención o tratamiento de enfermedades bucales, como la gingivitis, periodontitis entre otras.
- **Gargarismos:** soluciones constituidas principalmente por agua y su administración suele ser bucofaríngea, estas preparaciones no se ingieren si no únicamente se usan para tratar enfermedades como aftas y estomatitis.

Suspensiones

Son preparaciones farmacéuticas que presenta dos etapas: una externa líquida, y otra interna sólida (principio activo). Se pueden administrar por vía oral, dérmica, oftálmica, por enema o en presentación de edema e inyección. En ejemplo más característico a nivel odontológico son los antibióticos de uso pediátrico (1,5).

Emulsiones

Son formulaciones heterogéneas constituidas por líquidos que no se mezclan entre sí. Hay emulsiones oleo acuosas y viceversa, y pueden ser líquidas o semisólidas. Se pueden administrar por vía oral, cutánea, o inyectable (3).

1.6.4. Formas farmacéuticas gaseosas

Aerosoles

Son soluciones o dispersiones que contienen uno o más principios activos que se envasan a presión y se liberan mediante la activación de una válvula. Se administran por vía inhalatoria, o se sobre la piel, mucosa bucal o nasal (4,9).

Nebulizadores

Son dispositivos que producen partículas uniformes y muy finas de una solución o suspensión que contiene el o los principios activos, se utilizan para administrar fármacos por vía inhalatoria mediante una mascarilla facial o boquilla. Este sistema permite que el fármaco penetre más profundamente en las vías respiratorias (1,2).

1.6.5. Otras formas farmacéuticas especiales

Parches

Son formulaciones constituidas por tres capas que permiten liberar el fármaco a través de la piel de forma controlada (1-6).

Implantes

Son comprimidos de tamaño pequeño, estériles, que liberan el principio activo en un tiempo prolongado.

Films o películas mucoadhesivas

Esta forma farmacéutica es relativamente nueva, que aún se encuentra en estudio, existiendo pocas presentaciones en el mercado. Se suelen administrar por vía oral o vaginal, entre sus componentes encontramos polímeros hidrosolubles, y plastificantes (12). Al ser una forma farmacéutica que se puede usar de forma oral, diversos estudios han desarrollado películas mucoadhesivas

de uso oral, por ejemplo: films de extracto de propóleo en nismas para tratar con las úlceras aftosas, films de domperidona (antiemético) (13).

Los films también se pueden administrar por medio de las vacunas, normalmente se las administra por vía intramuscular, subcutánea y oral, pero hoy en día, se ha encontrado una nueva alternativa, la administración por la cavidad oral, tal como la administración bucal o sublingual. Se puede administrar anestésicos tales como lidocaína por medio de los films (14,15).

Las películas mucoadhesivas son formas farmacéuticas de dosificación retentivas y liberan el medicamento justamente en un sustrato biológico. El desarrollo de películas bucales mucoadhesivas ha crecido en los últimos años porque es una opción de administración prometedora que presentaría enormes ventajas sobre otras formulaciones (16,18).

1.7. Vías de administración

Las vías de administración constituyen la forma de acceso del medicamento al organismo del paciente con el fin de cumplir los efectos terapéuticos deseados.

Las vías de administración se dividen en dos grandes grupos: a) enterales, cuando están en contacto con el tracto gastrointestinal, y b) parenterales, ajenas al tubo digestivo.

El efecto farmacológico va de la mano con la vía de administración, es por ello existen dos tipos acción de los medicamentos; acción local y acción sistémica. La acción local ejerce el efecto en la zona en la cual se administró el medicamento y la acción sistémica por el contrario ejerce su efecto una vez que el fármaco llega a torrente sanguíneo (1,2).

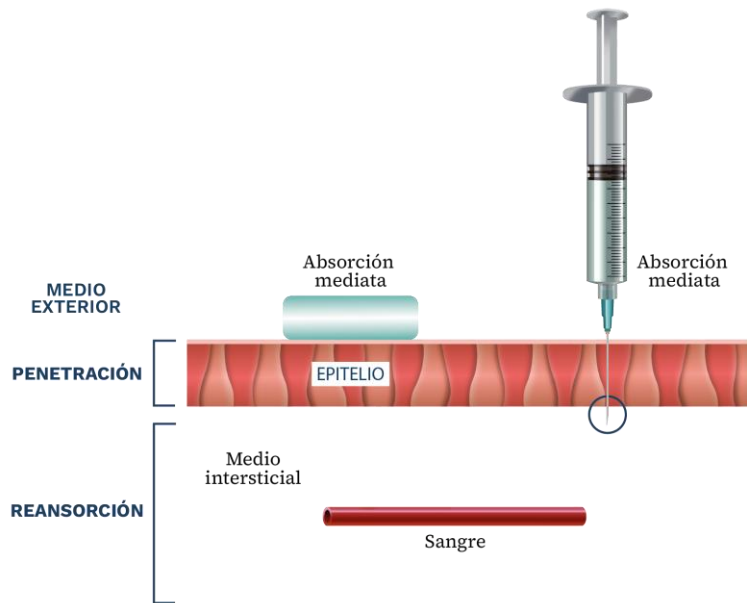


Imagen 6. Administración de medicamentos. (Fuente propia).

1.7.1. Vía de administración enteral

1.7.1.1. -Vía oral

Es considerada la vía de administración más utilizada por su facilidad de administración, la cual permite administrar comprimidos, cápsulas, jarabes, entre otras formulaciones. El efecto farmacológico no es inmediato y puede manifestar entre 30 a 60 minutos (1).

Esta vía presenta algunas desventajas como la eliminación presistémica, proceso por el cual el medicamento se metaboliza a nivel del hígado antes de llegar al torrente sanguíneo, perdiendo parte de su contenido original. Otra desventaja de esta vía es que se limita su uso en personas inconscientes, con vómito, o con ciertos medicamentos irritantes gástricos. Por la vía oral se puede administrar medicamentos de dos formas, con y sin deglución (1-3).

Vía oral con deglución

Es la más usada, segura, y económica. El medicamento se absorbe a nivel entérico, generalmente en el primer tercio del intestino delgado. En esta vía existe algunos factores que pueden afectar la absorción del fármaco, como el pH ácido estomacal, o las enzimas digestivas, estos factores pueden modificar el fármaco y disminuir el grado de absorción, inhibiendo así su efecto terapéutico en el lugar de acción. Otra característica por tomar en cuenta al momento de la absorción es la dosis de fármaco que se administra, y la clase de alimento que ingirió antes, durante y después de la administración del medicamento, puesto que los alimentos pueden dificultar y alterar el grado de absorción. La velocidad del tránsito intestinal y algunas patologías también pueden modificar la absorción (1,9,12). A continuación, se describirá la ruta de los fármacos administrados por esta vía:

- El fármaco entra por la cavidad oral, continuando su paso por el esófago, hasta llegar al estómago. En el estómago se produce la digestión y posteriormente el vaciamiento gástrico.
- El intestino delgado constituye la zona de absorción, y el fármaco lo hace por medio de las microvellosidades intestinales, posteriormente se dirigen al torrente sanguíneo por medio de los plexos venosos mesentéricos.
- Con ayuda del sistema porta-hepático, el fármaco llega al hígado, en donde se produce el metabolismo, llamado también “eliminación presistémica”. La eliminación presistémica se define como el grupo de reacciones bioquímicas que modifican (biotransforman) la estructura química del fármaco. Dichas modificaciones pueden llegar a formar metabolitos activos e inactivos.
- Sigue su camino por las venas de la parte superior del hígado hacia la vena cava y después se dirige hacia el corazón.

- Dentro del corazón, en la aurícula ubicada a la derecha, el fármaco sigue por medio de la válvula tricúspidea hacia el ventrículo del lado derecho mientras se da la conocida diástole. Mediante la arteria pulmonar llega a los pulmones. Retorna al corazón, hacia la aurícula izquierda por medio de la vena pulmonar. Sigue por medio de la válvula mitral hacia el ventrículo de lado izquierdo, al finalizar, cuando se da la sístole, se va por la arteria aorta a circulación general.

La absorción de algunos medicamentos que están en contacto con el tracto gastrointestinal puede darse de manera limitada o incorrecta, los fármacos podrían diluirse al momento que tiene relación con un entorno ácido y las enzimas digestivas, pueden también ocasionar irritabilidad en el estómago e intestino delgado. Los medicamentos administrados por vía oral sin deglución presentan menor biodisponibilidad por las características que presenta el tracto gastrointestinal. La absorción se muestra incompleta debido a que se da el efecto de primer paso hepático (5,8).

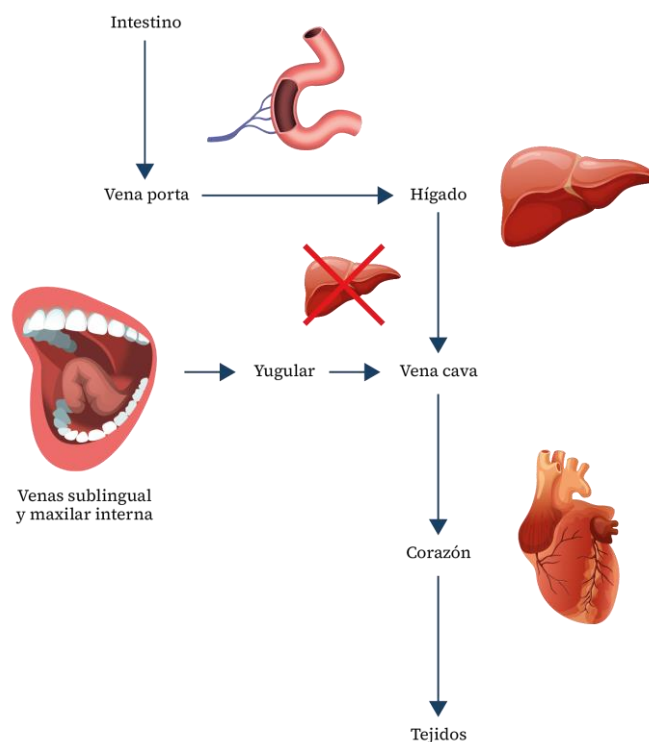


Imagen 7. Vías de administración de medicamentos. (Fuente propia).

Vía oral sin deglución

Esta vía presenta una ventaja muy importante en comparación con la vía oral con deglución. Esta vía no sufre la eliminación presistémica, ni la inactivación enzimática, debido a que el fármaco se absorbe a nivel de la mucosa oral (1,8). Existe diferentes alternativas de administración oral sin deglución descritas a continuación:

- **Infiltración sobre mucosas orales:** se administra formulaciones inyectables transepiteliales.
- **Tópica:** es una vía usada para administrar anestésicos tópicos y colutorios con fines antisépticos.
- **Gíngivo-labial:** es usada para la aplicación de pomadas.
- **Suglingual:** El fármaco es administrado por esta vía toma la siguiente ruta: se absorbe a nivel de la vena sublingual, pasa por la vena mandibular interna, luego va a la vena yugular, vena cava y finalmente al corazón. Al inicio no pasa a través del hígado, por ello todos los medicamentos aplicados por vía sublingual no padecen la eliminación presistémica y son de rápida absorción y efecto.

1.7.1.2.- Vía rectal

Tópica: es utilizada para administrar en forma de supositorio y enema (1,4).

- **Supositorios:** poseen acción irregular local o sistémica. Una vez insertado se absorbe en los plexos hemorroidales (inferior, medio o superior). Si el supositorio es absorbido por el plexo hemorroidal superior, el fármaco sigue por el hígado, por lo que sufriría eliminación presistémica. Si la absorción es por el plexo hemorroidal medio o inferior, continua por los llamados plexos venosos ilíacos, luego por la vena porta, y finalmente al corazón.

1.7.2. Vía de administración parenteral

Para esta vía se necesitan técnicas específicas para su administración. Presenta dos tipos de uso por inyección, y de uso tópico (1,3,5).

1.7. 2.1. - Inyección o vía transepitelial

Extravascular

- **Subcutánea:** esta vía es la más usada para la administración de insulina en diabéticos, de anticonceptivos, heparina, etc. La aguja se posiciona a 45° encima de la piel.
- **Intradérmica:** generalmente es utilizada para realizar pruebas inmunológicas. La aguja se debe colocar a un ángulo de 15° sobre el sitio a inyectar.
- **Intramuscular:** se debe colocar a la aguja en un ángulo de 90° sobre la zona muscular a inyectarse (generalmente en el glúteo o deltoides).

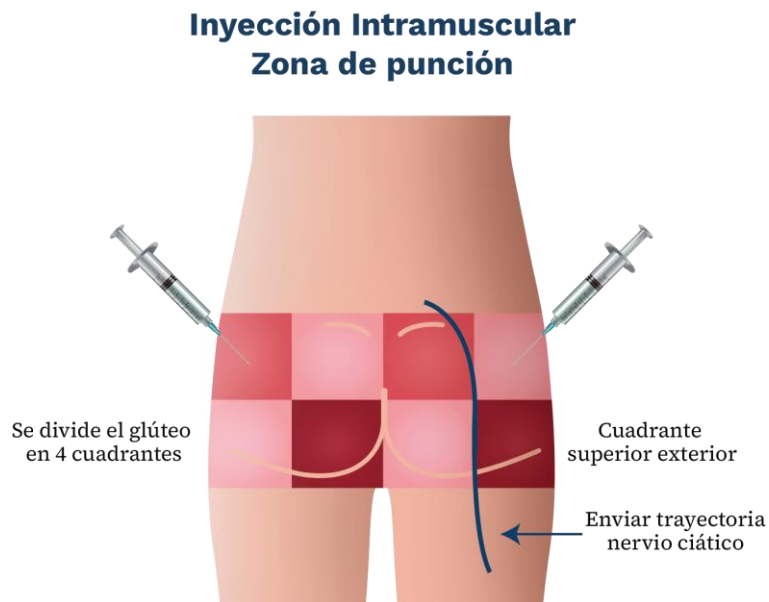


Imagen 8. Administración intramuscular de medicamentos músculo glúteo.

(Fuente propia).

- **Intrapleural:** se aplica sobre la membrana que recubre a los pulmones.
- **Intrarraquídea (epidural):** se utiliza para administrar anestésicos en la parte lumbar, inhibe la sensación de la cintura a los pies.
- **Transdérmica:** ayuda para aplicar medicamentos en forma de parche que se absorbe en la piel.

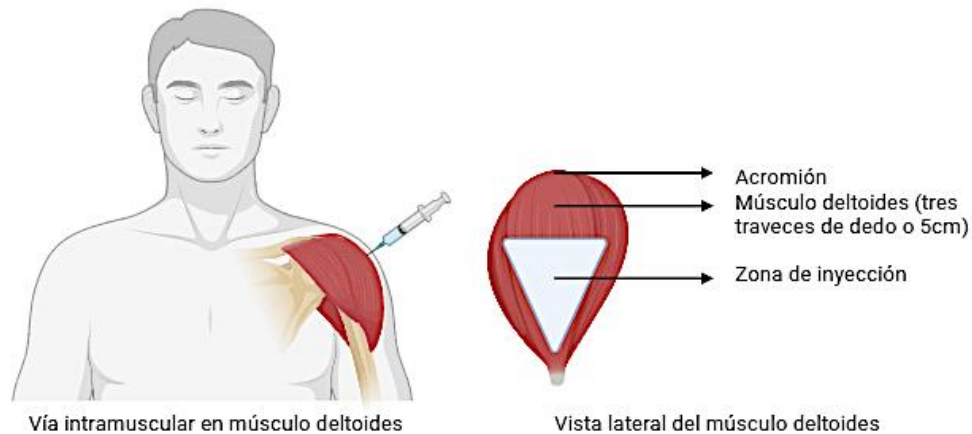


Imagen 9. Administración intramuscular de medicamentos en músculo deltoides. (Fuente propia).

Intravascular

Por esta vía de administración no existe absorción, porque el fármaco se administra directamente en torrente sanguíneo. Se clasifican en (1,5,7):

- **Intravenosa:** se coloca el fármaco directamente en la vena, con ayuda de agujas o sondas. Esta vía tiene una entrada inmediata del medicamento al sistema circulatorio y por ende acción instantánea.
- **Intraarterial:** se administra el fármaco directamente en la arteria, especialmente en la radial, humeral y femoral.
- **Intracardiaca:** se administra dentro del corazón por medio de una aguja específica en el cuarto espacio intercostal, esta vía de administración se usa para aplicar adrenalina en una situación de emergencia.

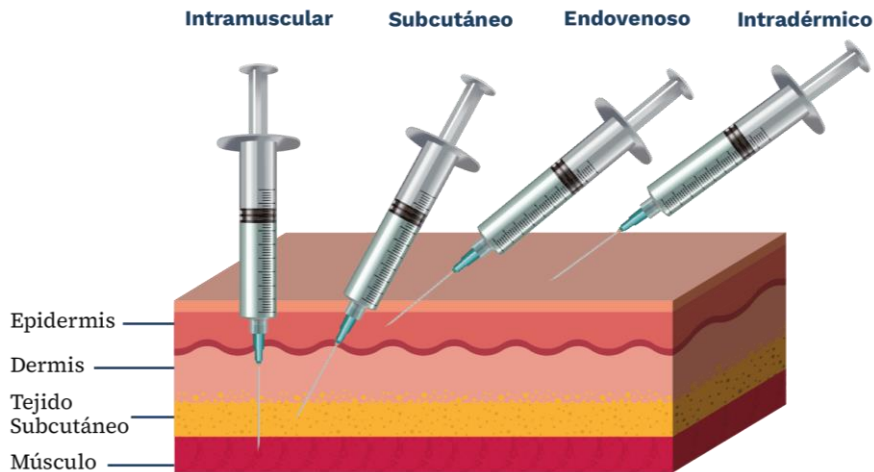


Imagen 10. Dirección de la aguja de algunas vías de administración.

(Fuente propia).

1.7.2.2.- Aplicación tópica

En la piel

Cuando el fármaco se administra directamente a nivel cutáneo, el grado de absorción es variable y dependerá de la naturaleza del fármaco y el tipo de formulación, la acción suele ser local o sistémica (1,7).

En las mucosas:

- **Nasal:** los fármacos se administran en la mucosa nasal, dichos fármacos pueden tener una acción local o sistémica.
- **Oftálmica:** administración de fármacos directamente a nivel ocular.
- **Ótica:** aplicación de fármacos sobre el oído, estos fármacos normalmente son de acción local.
- **Por inhalación:** los medicamentos administrados por esta vía se los inhala por la boca o nariz para que vayan directo a los pulmones.

- **Vaginal:** los fármacos se administran introduciéndolos en la vagina, se puede ayudar con aplicadores.

Dentro de la odontología no se usan todas estas vías de administración, la más utilizadas son la vía oral con deglución, luego la intravenosa e intramuscular.



Imagen 11. Vías de administración. (Fuente propia).

1.8. Farmacocinética

La farmacocinética se encarga de estudiar la movilidad de los fármacos dentro del organismo. Es decir, la farmacocinética se dedica al estudio de lo que el organismo le hace al fármaco tras su administración. La farmacocinética se compone de las siguientes fases: absorción, distribución, metabolismo (biotransformación), y eliminación (excreción). Estas fases son conocidas también con el acrónimo "ADME" (1,4,11).

Algunos autores nombran que antes de la absorción es necesario que haya una liberación del fármaco de su formulación, y así llegar a una concentración óptima

en el organismo. Pero en la mayoría de los textos farmacológicos no se la considera muy relevante a la liberación (5,9).

1.8.1. Transferencia de fármacos mediante membranas celulares.

Desde que el medicamento entra en el organismo, hasta que está fuera de éste, debe atravesar diversas barreras biológicas para llegar al lugar de acción y luego al de excreción. Dicho procedimiento se lo denomina translocación o transferencia de fármacos, y está presente en todas las fases de la farmacocinética (1,6).

La translocación de los fármacos esta influenciada por las características que presentan las membranas celulares que deben atravesar, y por los factores químicos y físicos de los mismos. Las membranas celulares están conformadas por una bicapa fosfolipídica, proteínas de tamaño y contenido variable, los cuales intervienen en el transporte de moléculas. Gracias a los fosfolípidos de la membrana celular ciertos fármacos atraviesan esta barrera por mecanismos sencillos y ligados a la afinidad lipídica de los fármacos, por ejemplo, en el epitelio de tipo intestinal. Sin embargo, existen otras barreras que tiende a ser selectivas, como la barrera hematoencefálica que permite un paso exclusivo de ciertas sustancias. En general, la transferencia de fármacos ocurre por transporte activo o pasivo (2-4).

Transporte pasivo

Este tipo de transporte no requiere gasto de energía y se presenta en dos mecanismos: el de difusión simple, y el de difusión facilitada (2-4).

▪ **Difusión simple**

Es el proceso de transporte mayormente usado por los medicamentos, en donde el medicamento pasa directamente por la membrana celular, aquí los compuestos de tipo liposolubles se difunden rápida y fácilmente en las membranas de las

células, por ello, los componentes hidrosolubles, y ciertos tipos de iones necesitarán de canales específicos constituidos por proteínas transmembranales permitiendo su paso. El grado de ionización de un fármaco depende de su liposolubilidad. Por ello, los fármacos no ionizados normalmente son liposolubles y se absorben con facilidad por difusión simple y por el contrario los fármacos ionizados son hidrosolubles y difunden mal por la bicapa fosfolipídica. Debido a que la mayor parte de fármacos en solución están ionizados y no ionizados, se ve relevancia en saber el grado de ionización en diversas divisiones del cuerpo para conocer el grado presente en la absorción. De forma que, el pH presente en la división corporal en donde está el fármaco, su característica natural (ácido o base), y el pKa que tiene el fármaco, son influyentes para medir el grado de ionización (1,10).

▪ **Difusión facilitada**

Este tipo de transporte requiere de proteínas que faciliten el transporte celular, monosacáridos como la glucosa necesitan de una proteína capaz de transportarla, para lograr ingresar en la célula. Este proceso es saturable, porque es dependiente de la cantidad de ciertas proteínas con capacidad de transporte (10).

Transporte activo

En este transporte, el paso de las moléculas del fármaco se produce a través de proteínas transportadoras, con gasto de energía, ya que se realiza en contra de un gradiente de concentración. La cantidad de energía que se requiere para dicho transporte resulta gracias a la hidrólisis del ATP (adenosintrifosfato). En el transporte activo, se encuentra limitado a la cantidad de proteínas capaces de transportar, siendo así un procedimiento saturable. Dichas proteínas son conocidas como bombas, como la de sodio-potasio, la cual lleva al sodio fuera de la célula, y al potasio dentro de la misma, siempre en contra de un gradiente de concentración (1,4).

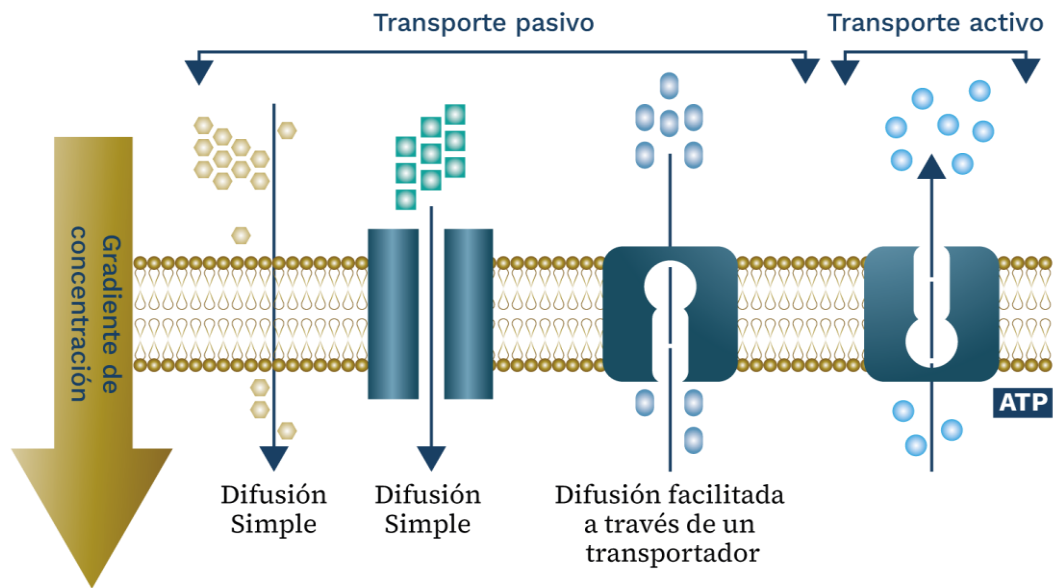


Imagen 12. Transporte activo y pasivo por medio de las membranas celulares.
(Fuente propia).

Otras clases de transporte

Ciertas proteínas de gran tamaño usan mecanismos de transporte ligados a la membrana celular como la endocitosis o la exocitosis (4,9).

- **Endocitosis, exocitosis y transcitosis**

Es un tipo de transporte en donde las membranas celulares forman una invaginación captando el contenido del medio externo, generalmente de carácter sólido, formando así una endosoma.

Por el contrario, la exocitosis permite la salida del contenido intracelular hacia al exterior. En este proceso se pueden liberar hormonas, enzimas o neurotransmisores requeridos en la transmisión nerviosa.

La transcitosis, las sustancias cruzan el citoplasma celular. Integra a la endocitosis y exocitosis (3, 9).

- **Pinocitosis**

Este tipo de transporte conlleva obtener material líquido del fluido extracelular, por lo cual la membrana celular forma una invaginación captando al contenido hacia el interior, formando una vesícula (1,3).

- **Endocitosis mediada por receptores**

La endocitosis de este tipo constituye un tipo de transporte que se basa en los receptores de membrana que permitan captar el contenido del medio extracelular y formar una vesícula (1).

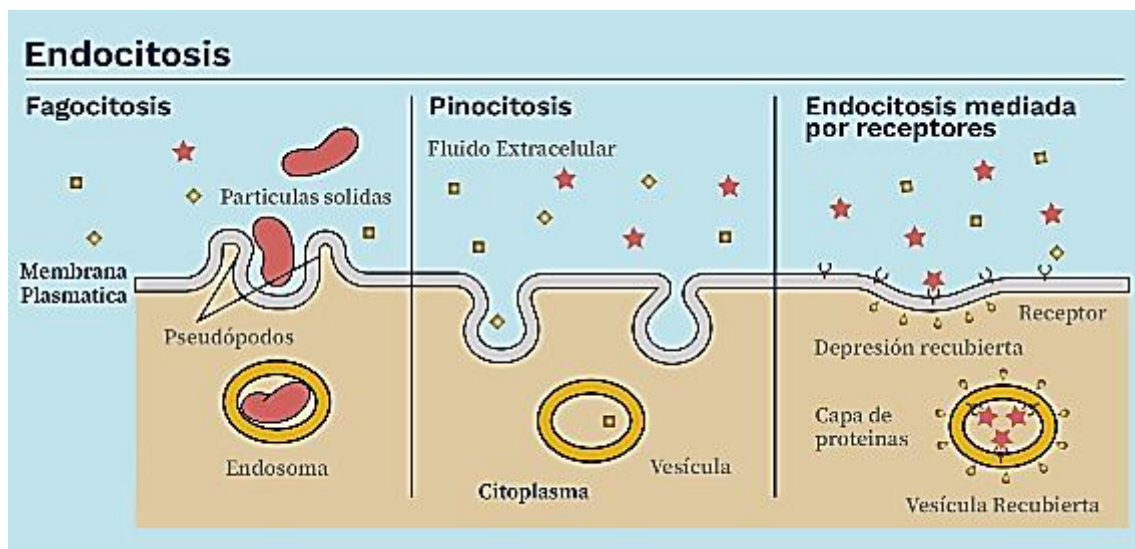


Imagen 13. Tipos de transporte celular. (Fuente propia).

1.8.2 Etapas de la farmacocinética

1.8.2.1. Absorción

Es el primer paso de la farmacocinética, en donde el fármaco se transporta desde su lugar de administración, hasta el torrente sanguíneo. La cantidad de fármaco administrado (dependiendo de la vía), será menor a la cantidad inicialmente administrada cuando llega a la circulación sanguínea. La cantidad de fármaco que se llega de forma inalterada al torrente sanguíneo se conoce como biodisponibilidad, y suele expresar en porcentajes (1,4,9).

Es importante mencionar que los fármacos administrados por vía intravenosa no presentan absorción puesto que el fármaco va directamente a torrente sanguíneo.

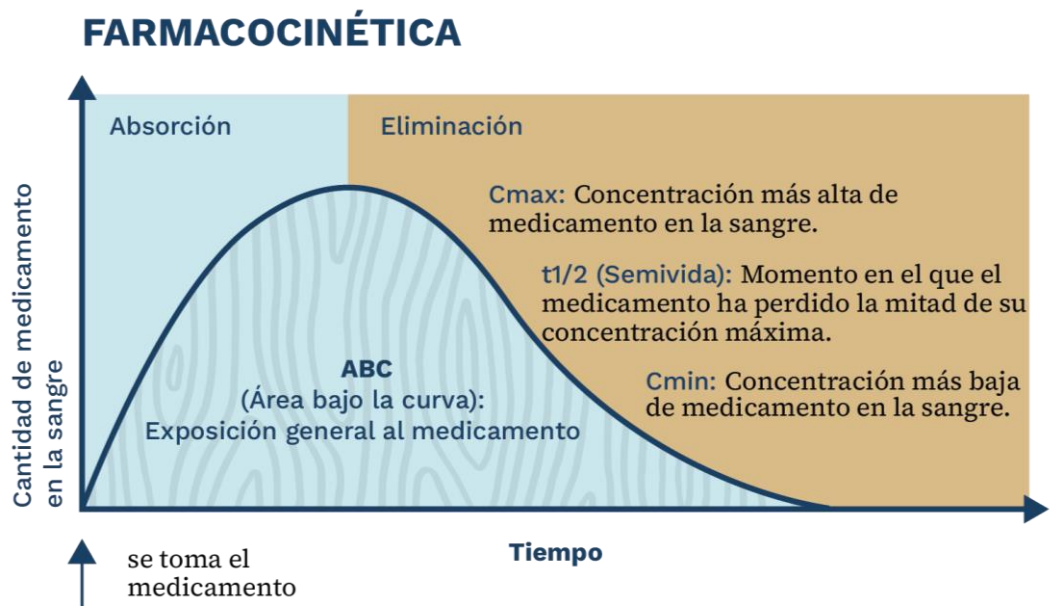


Imagen 14. Transcurso de las concentraciones plasmáticas de un medicamento temporalmente. (Fuente propia).

Factores que afectan la absorción

Entre los factores que afectan la absorción, enumeramos los siguientes (2, 4,9):

- Características fisicoquímicas del fármaco: se debe considerar la liposolubilidad o hidrosolubilidad del fármaco, existen dos formas de ionización del fármaco: la no ionizada que normalmente es liposoluble, por lo que atraviesa las membranas celulares con bastante facilidad, por otro lado, la forma ionizada es hidrosoluble, y en un menor grado es liposoluble, siendo más complejo que esta forma atraviese las membranas celulares), y tamaño molecular.
- Factores fisiológicos: edad, variantes genéticas.

- **Patologías:** ciertas enfermedades y síntomas como vómito, aclorhidria, síndromes que hacen reducir la absorción del fármaco en el intestino.

A continuación, se detallarán las características anatómicas y fisiológicas de las vías de administración que influyen en la absorción de los medicamentos:

Vía oral: cuando se usa esta vía con medicamentos sólidos, es necesario que haya liberación de la fórmula farmacéutica antes de la absorción. Si no es así, el efecto farmacológico desaparecerá. Cuando el fármaco ya está en solución, la absorción se dará por parte de la mucosa gastrointestinal en el intestino delgado. La anatomía de esta superficie con rica vascularización y gran longitud de alrededor de 6 a 7 m brinda una buena absorción, y un tiempo alargado de residencia farmacológica. Por el contrario, la superficie que presenta el estómago e intestino grueso es reducida y por ende la absorción es mínima. Aparte de la eliminación presistémica, la biotransformación a nivel gástrico e intestinal podrían reducir el fármaco en la sangre. Es más, ciertas enzimas en el tracto gastrointestinal disuelven ciertos fármacos (insulina y oxitocina) antes de que se absorban. Por lo tanto, al momento de recetar fármacos, es de gran importancia mencionar cuando tomarlos, con o sin alimentos debido a que algunos alimentos alteran la absorción farmacológica (2,4-9).

Vía rectal: por esta vía se absorben los fármacos en la mucosa rectal, solo una pequeña parte del medicamento administrado sufre eliminación presistémica. Esta vía es altamente vascularizada lo cual permite la absorción farmacológica(2).

Vía sublingual: por esta vía los fármacos se absorben directamente al torrente sanguíneo, como se mencionó en el apartado vías de administración.

Vía inhalatoria: se usa esta vía en la rama de Odontología para realizar sedación profunda (alveolos pulmonares). Gracias a la superficie en la que se absorbe el fármaco y la irrigación sanguínea del sitio, su absorción es muy veloz (7,8).

1.8.2.2. Distribución

Cuando el fármaco llega a la sangre, inicia la distribución de este, en esta etapa el fármaco se transporta hacia todos los tejidos del organismo, sin excluir el lugar en donde se dará la acción farmacológica (4,5).

Factores que afectan la distribución de los fármacos

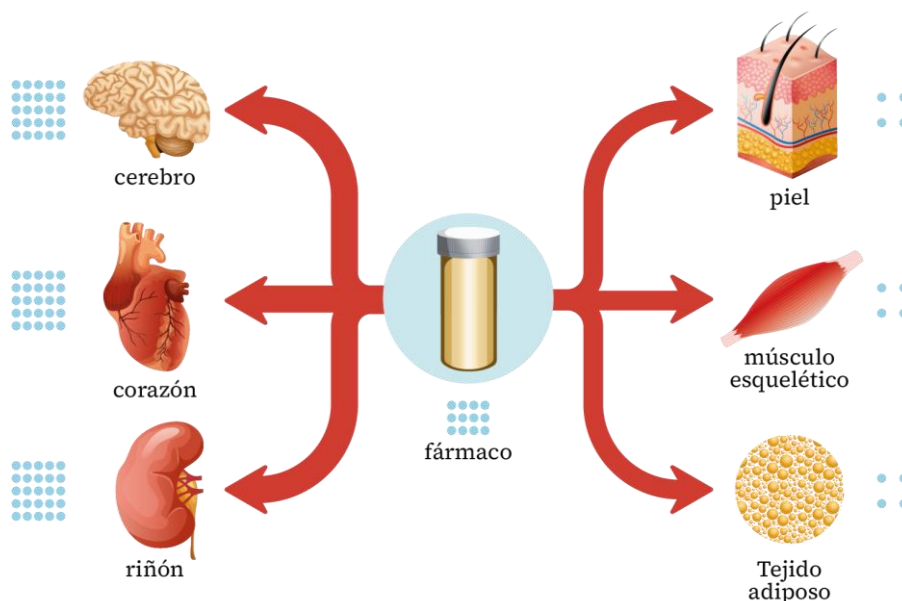


Imagen 15. Factores que afectan la distribución de los fármacos. (Fuente propia).

▪ Grado de unión o adhesión a las proteínas plasmáticas

Los fármacos para distribuirse lo hacen mediante la unión a proteínas plasmáticas o de forma libre. Los medicamentos se unen a las proteínas plasmáticas (generalmente a la albúmina). Este proceso de unión es reversible y saturable, porque las proteínas cuentan con sitios específicos de unión. La unión fármaco/proteína es importante cuando existe una unión mayor al 80%, como en el caso de los antiinflamatorios no esteroideos, los anticoagulantes, los hipoglucemiantes, entre otros fármacos (1,2,4,9). La mayor parte del fármaco que se une a las proteínas plasmáticas no tiene capacidad de atravesar las membranas

biológicas, porque tienen un tamaño molecular considerable, y por ello no se biotransforman, ni eliminan, y mucho menos proporcionan el efecto farmacológico deseado, entonces la unión del fármaco con las proteínas plasmáticas tiende a convertirse en un reservorio temporal. Por otro lado, la porción que no se une a las proteínas plasmáticas se distribuye ampliamente en todo el organismo, hasta la célula diana, lugar en donde se dará el efecto farmacológico (2,10).

La saturación de los lugares de unión fármaco/proteína se da por la elevada concentración farmacológica, por ello se distribuyen velozmente. Los medicamentos con alta afinidad por la unión a proteínas se quedan en el organismo por largos periodos. Por el contrario, la disminución del grado de unión a proteínas plasmáticas aumenta el fármaco libre (no adherido a proteínas plasmáticas), produciendo un efecto mayor. Otra razón por la que aumenta la fracción libre de los fármacos es cuando se administra varios medicamentos al mismo tiempo con alta unión a proteínas plasmáticas, se produce una competencia por los lugares de unión, saturando a las proteínas, conllevando una potenciación del efecto farmacológico de aquellos fármacos que no logran unirse a las proteínas, siendo en muchos de los casos perjudicial para el paciente. El ejemplo más característico es cuando un paciente que consume hipoglucemiantes por vía oral se prescriben AINES, como el ibuprofeno, entonces ambos fármacos con alta unión a proteínas plasmáticas saturan a las mismas, quedando uno de ellos como fármaco libre, en este caso el hipoglucemiante, produciendo una hipoglucemia grave (2, 6-10).

ESCASO (0 - 50%)	INTERMEDIO (50 - 90%)	ALTO (90 - 98%)	MUY ALTO (98 - 100%)
Atenolol Digoxina Litio Procainamida Quinidina Teofilina Verapamilo	Alfentanilo Carbamazepina Fenobarbital Penicilina G Clorpromazina Diazóxido Dicloxacilina Fenitoína Heparina Imipramina Indometacina Lorazepam Nifedipino Nortriptilina Oxazepam Prazosina Propranolol Sulfisoxasol Tolbutamida	Amiodarona Anfotericina B Clindamicina Clorotiazida Fenilbutazona Flurbiprofeno Furosemida Glibenclamida Ibuprofeno Ketoprofeno Naproxeno Warfarina	Diazepam Dicumarol Diflunisal Doxiciclina

Imagen 16. Porcentaje de unión de algunos fármacos a las proteínas del plasma (9). (Fuente propia).

- **Flujo sanguíneo**

El flujo sanguíneo en cada tejido es diferente por el gasto cardíaco de los órganos que se da de forma desigual. Por ello, los fármacos se distribuyen de mejor manera en los órganos que presentan mejor vascularización.

- **Permeabilidad capilar**

La estructura de los capilares es variable de una zona anatómica a otra, permitiendo una variación en la distribución del fármaco, así, por ejemplo, a nivel cerebral se encuentra la barrera hematoencefálica, la cual es una membrana selectivamente permeable que regula el paso de sustancias como los fármacos, permitiendo el ingreso de ciertos compuestos por transporte activo.

Volumen de distribución (Vd)

Se define como el volumen total de agua presente en el cuerpo en el que se disuelve un fármaco. El volumen del agua intracelular es aproximadamente de 28 litros, extracelular 14 litros, intersticial 10 litros y plasmático de 4 litros, dando un total de 42 litros de agua corporal, en la cual estaría disuelto el fármaco. Las variaciones en la cantidad de agua presente en un individuo influyen en el efecto farmacológico. En un individuo deshidratado, sus compartimentos acuosos se verán reducidos, entonces el Vd será menor, y las concentraciones plasmáticas se verán alteradas, y el efecto farmacológico se intensificará, pero pasa todo lo contrario cuando un paciente presenta retención de líquidos. Otros factores que puede aumentar el efecto farmacológico son la obesidad, hiper e hipoalbuminemia, etc (1,2, 10).

1.8.2.3. Metabolismo o biotransformación

Consiste en un mecanismo que realiza el organismo con el fin de eliminar fármacos u otras sustancias consumidas por el paciente. En esta etapa empieza a desaparecer el medicamento del plasma, y hace referencia a todos esos cambios que sufre la molécula del fármaco. El metabolismo se desarrollan procesos de tipo enzimáticos que alteran la molécula original del fármaco produciendo metabolitos tanto activos o inactivos. Casi siempre el metabolismo da como resultado productos inactivos, polares y de fácil eliminación a través de la orina (metabolitos inactivos). Existe ciertos tipos de medicamentos que son profármacos, los cuales son inactivos hasta la biotransformación cuando se vuelven activos. El órgano más común en donde se da la biotransformación de medicamentos es el hígado, y en menor grado en el plasma, pulmón, cerebro, riñón, intestino (1,2,4,9).

Biotransformación enzimática

Etapas de la biotransformación

Se desarrolla mediante dos etapas, la etapa I (no sintéticas) y la etapa II (sintéticas), estas etapas se producen de manera consecutiva (1,4,9).

Etapa I

Conforma un conjunto de reacciones químicas desarrolladas sobre el fármaco, entre estas reacciones se puede producir: oxidación, reducción, hidrólisis, o desequilación. El resultado de esta etapa es un fármaco oxidado, que tiende a presentar menor liposolubilidad y mayor polaridad, perdiendo el efecto farmacológico. Esta biotransformación cursa en el hígado mediante un proceso enzimático conocido como óxido-reducción, y es llevado a cabo por un complejo enzimático llamado citocromo P (CYP) 450, el mismo que posee una gran variedad de isoformas enzimáticas. Entre estas esta la CYP 3A4, una isoforma con gran importancia clínica, puesto que se encarga de regular el metabolismo de más de la mitad de los medicamentos (1,4,9).

Las enzimas que dependen del CYP son importantes cuando hablamos de interacciones farmacológicas, puesto que ciertos fármacos como el pentobarbital, tienen la capacidad de promover la producción de enzimas, proceso conocido como inducción enzimática, provocando un aumento del metabolismo de otros medicamentos administrados en conjunto, reduciendo así las concentraciones plasmáticas y por ende la acción farmacológica del otro fármaco. Es importante considerar que los fármacos puede ser inductores o inhibidores enzimáticos, y alterar la respuesta del fármaco, especialmente cuando se administran de forma conjunta (1,4,9,10).

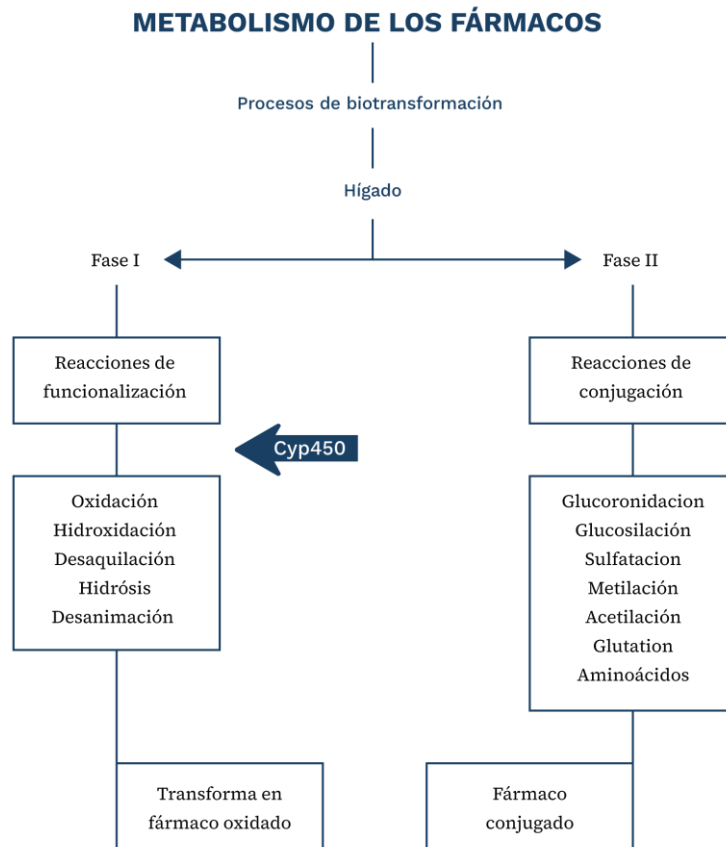


Imagen 17. Metabolismo de los fármacos. (Fuente propia).

Etapa II

La mayor parte de los metabolitos que son formados en la etapa anterior se mezclan con componentes endógenos para obtener sustancias sin acciones farmacológicas, con propiedades hidrosolubles. Las reacciones de conjugación son las que se producen en la etapa II del metabolismo, y entre la más usada está la glucoronidación, la cual es regulada por la glucuroniltransferasa. En los recién nacidos la glucoronidación tiende a ser deficiente, por ello se vuelven vulnerables a medicamentos como el cloranfenicol (antibiótico), el cual puede acumularse pudiendo llegar a consecuencias mortales. Factores fisiopatológicos que desequilibran el metabolismo, como la edad, sexo, nutrición, o enfermedades sistémicas influye en el proceso metabólico y muchas de las veces alteran el mismo (1,2,9,10).

1.8.2.4. Excreción

Es la etapa final de la farmacocinética, en dónde se produce la eliminación o depuración definitiva de los medicamentos o sus metabolitos, normalmente este proceso se da principalmente por vía renal como la formación de la orina, aunque también la eliminación se produce a nivel biliar, y con menor frecuencia a nivel pulmonar, o por secreciones menores como la leche materna, lagrimas, sudor o saliva (2,4,9).

Excreción renal

Es la forma más común de eliminación de los medicamentos y sus metabolitos, dándose específicamente en la nefrona (unidad anatómo-funcional del riñón). La nefrona presenta en su estructura: cápsula de Bowman, capilares de tipo glomerulares, túbulos contorneados (proximal y distal), y el asa de Henle. En la cápsula de Bowman y los túbulos contorneados se produce la eliminación de los medicamentos, a través de la difusión simple, secreción de tipo activa y reabsorción de tipo pasiva (2, 9,10).

- **Filtración en los glomérulos:** cuando algunos medicamentos no se encuentran adheridos a proteínas plasmáticas, presentan un tamaño molecular reducido y tienden a ser hidrosolubles, excretándose por filtración glomerular.
- **Secreción activa:** algunos fármacos son excretados por secreción activa desde el torrente sanguíneo hasta la liberación de la orina, normalmente en el túbulo proximal. Este proceso se lleva a cabo por transporte activo con gasto de energía, y se obtiene por medio de dos mecanismos: uno destinado para aniones, y otro para cationes.
- **Reabsorción pasiva:** otros fármacos son reabsorbidos en la orina por el túbulo distal, y retornan al torrente sanguíneo luego de ser eliminados por filtración

en los glomérulos o por secreción de tipo tubular. La reabsorción se vuelve más fácil cuando el medicamento y los metabolitos son disueltos en grasas o aceites y no se encuentran ionizados. Entonces, el pH de la orina y el tipo de fármaco (ácido o base), decidirán si tal compuesto será excretado o reabsorbido.

- **Depuración:** la excreción renal retira una porción del fármaco en el torrente sanguíneo en su paso por el riñón. La depuración renal (CLr) es el volumen que tiene el plasma en medida de (ml) por minuto, donde es depurado del medicamento por cada unidad de tiempo. Entonces, en lo que es la llamada depuración final o total, se suma todas las depuraciones o limpiezas producidas en los diferentes órganos de eliminación.

Excreción de tipo biliar

Proceso de eliminación de medicamentos y sus respectivos metabolitos, producidos dentro del hígado. Esto se da por transporte activo de cationes y aniones que van al intestino, aquí las ciertas sustancias podrían ser excretadas por medio de las heces fecales, o reabsorbidas al intestino, retornando a sangre, para después ser excretadas a nivel renal. El hígado elimina a los metabolitos que son conjugados con el ácido glucurónico, sin embargo, se ve alterado el proceso debido a que, al momento de secretarse bilis hacia el intestino, las glucoronidasas pertenecientes al intestino delgado, realizan la hidrolización del enlace conjugado y se vuelve el fármaco natural, este es reabsorbido en esta altura. Todo este proceso se llama circulación enterohepática (2, 4,9,11).

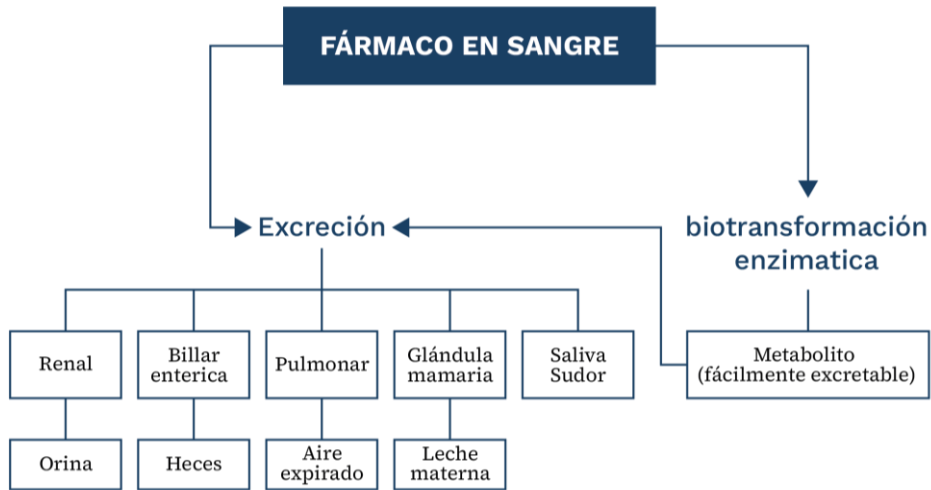


Imagen 18. Vías de excreción. (Fuente propia).

1.9. Farmacodinamia

La farmacodinamia es el conjunto de acciones que un fármaco es capaz de ejercer sobre el organismo; es así como el efecto farmacológico se produce solo cuando el fármaco alcanza la célula diana en concentraciones específicas (2,9,11).

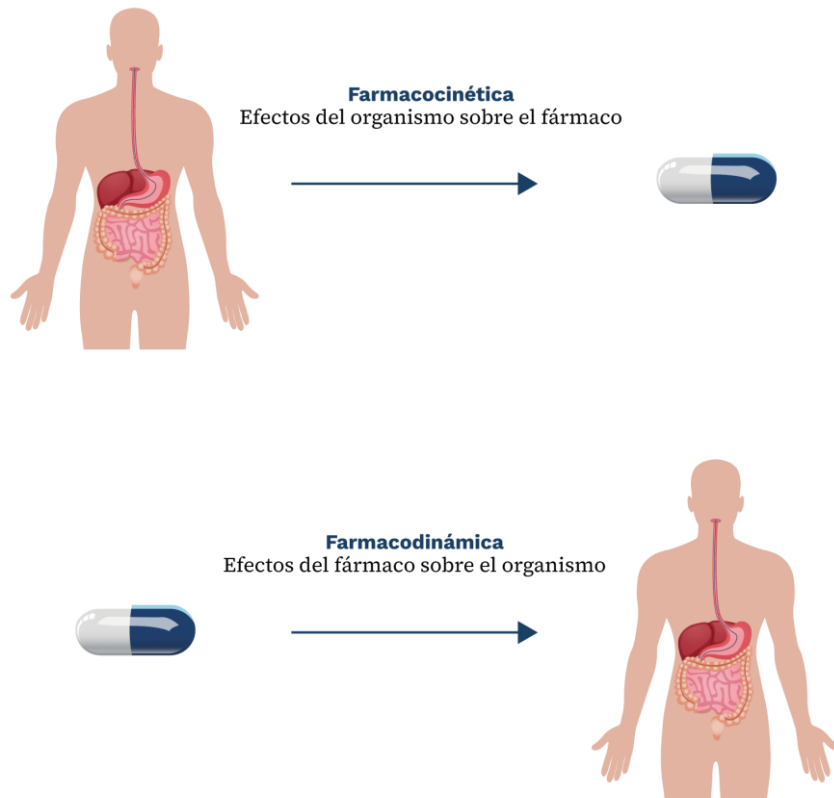


Imagen 19. Farmacocinética y farmacodinamia. (Fuente propia).

Los medicamentos requieren adherencia o unión a macromoléculas de tipo proteicas para cumplir su acción farmacológica, estas proteínas normalmente se encuentran en la superficie de la membrana celular o adentro de ella y se las conocen como receptores celulares. La relación fármaco-receptor se produce por medio de enlaces químicos de tipo no covalente. Este enlace es reversible, por ello cuando el efecto biológico es producido por la relación fármaco-receptor, se separan. Existen otros tipos de enlaces que también participan en la unión fármaco-receptor, entre estos las interacciones electrostáticas, puentes de hidrógeno, o fuerzas de Van der Waals. Por el contrario, hay fármacos que se adhieren a receptores por medio de enlaces covalentes (fuertes e irreversibles), produciendo efectos prolongados (2,9-10).

La magnitud o fuerza que produce la unión fármaco-receptor es proporcional a la cantidad de complejos formados, es decir, a más cantidad de complejos o uniones, más respuesta de tipo activa presentará. Sin embargo, es importante conocer que tal interacción es saturable, ya que está delimitada por la cantidad de receptores y por la afinidad que presenta el fármaco por el receptor, de tal manera que cuando la totalidad de los receptores estén en uso, no se altera la fuerza de respuesta, sin importar que la dosis del fármaco este incrementada (2,10).

De tal forma que el receptor es un tipo de macromolécula proteica con la que un fármaco se enlaza para empezar con su respuesta biológica, normalmente estos receptores se los puede encontrar adentro o afuera de la membrana celular. Las hormonas, los neurotransmisores son unos ejemplos de los receptores que existen. Sin embargo, no todas las respuestas biológicas de los fármacos son dadas por la unión del fármaco a un receptor, se pueden producir también por su estructura química (1,2,10).

1.9.1. Clases de receptores y mecanismos de transducción

Según su mecanismo (2,4,10):

Acoplados a las proteínas G: este conjunto de proteínas presenta siete asas transmembranales que se encuentran en las proteínas G. Dichas proteínas poseen tres subunidades que estando en reposo conforman un complejo.

Receptores adaptados a los canales iónicos: la membrana celular tiene canales iónicos, los cuales se encargan de controlar el flujo de iones por medio de ella (5, 9). Las actividades de dichos canales son reguladas por ligandos endógenos o por la administración de medicamentos. Los receptores ionotrópicos, son receptores instaurados en el canal iónico, y si se activa, genera una modificación en el canal, haciéndolo que se abra y permita un flujo facilitado de los iones. Este procedimiento sucede en los receptores que son para algunos neurotransmisores, como por ejemplo el colinérgico nicotínico, que al momento que se activa por medio de la acetilcolina o por algunos medicamentos colinérgicos, generan influjo de sodio en la parte interna de la célula, produciendo un mecanismo posterior sináptico de tipo excitatorio (PPSE), un incremento en la concentración interna de la célula de calcio, y el encogimiento del músculo esquelético. Es de relevancia saber que en ciertas ocasiones las actividades que realiza el canal iónico son controladas por la adhesión del medicamento a lugares específicos de la forma de dicho canal (7).

Receptores unidos a enzimas: ciertas actividades enzimáticas transmembranales están determinadas por un ligando interno. Tales moléculas actúan como receptores de algunas hormonas y determinantes del crecimiento (2,5,9). Las enzimas se considerarán puntos relevantes de la actividad de ciertos medicamentos, debido a que podrían cambiar la función por medio de procesos de inhibición, activación, o produciendo un sustrato falso. Siempre el efecto farmacológico estará determinado por la actividad de la enzima alteradora. Los

fármacos que tienen capacidad para inhibir las enzimas son el ácido acético salicílico, ketorolaco, ibuprofeno, entre otros. Estos medicamentos inhiben de manera irreversible a la ciclooxigenasa, produciendo una modificación en la enzima, inhibiendo la producción de prostaglandinas y tromboxanos. Por medio de este mecanismo se presenta la actividad analgésica, antipirética y antiinflamatoria. La actividad de muchos quimioterápicos se centra en la inhibición enzimática de bacterias, virus, hongos o parásitos especiales. Por ejemplo, las sulfonamidas inhiben la dihidropteroatosintasa, y el trimetoprim bloquea la dihidrofolato reductasa. En el caso de los antibióticos betalactámicos y cefalosporinas suelen inhibir la transpeptidación y por ende la síntesis de pared celular. Determinados fármacos realizan actividades como un sustrato falso, generando un resultado con menos potencial que el sustrato original enzimático, e incluso uno inactivo (1,3, 9,11).

Receptores adaptados a proteínas de transporte: las proteínas de transporte son capaces de mover iones, también otro tipo de moléculas a la parte interna de la célula. Dichas proteínas son muy específicas debido a presentan un lugar de reconocimiento (blanco farmacológico) (1).

Receptores intracelulares: estos receptores no están en la membrana celular, al contrario, se encuentran dentro de la célula, debido a ello, los ligandos deben ser de tipo lipofílicos con el fin de difundirse en el interior. Una vez que el ligando está en el núcleo celular y empieza a tener relación con el receptor, se constituye el complejo ligando y receptor que a su vez se adhiere a la cadena que es del ADN, generando un control en la expresión de los genes que hacen alterar a la producción de proteínas. A estos receptores los activan los esteroides, las hormonas de tipo tiroideo, la vitamina tipo D y también la tretinoína (2, 5,10).

Interacción o relación fármaco-receptor

La afinidad es definida como la capacidad del fármaco para unirse o adherirse a algún receptor en especial. Por otro lado, la actividad intrínseca es la capacidad de producir un resultado que mimetice a la que es del ligando endógeno. Es así que, los agonistas presentan cierta preferencia y actividad intracelular, existiendo de varios tipos: a) completos (aquellos que producen respuesta una respuesta biológica alta), y b) parciales (generan una solo porción de respuesta alta) (1,3).

Ciertos medicamentos que poseen solo afinidad, y no actividad intrínseca (no generan respuesta farmacológica) y se los llama antagonistas. Estos son usados para inhibir o minorar la respuesta que envían los agonistas. El llamado antagonismo de los fármacos se presenta solo cuando el agonista y el antagonista tienen capacidad de afinidad por un receptor igual, en donde se vuelven antagonistas competitivos, pero existen también los antagonistas no competitivos. Los antagonistas son reversibles cuando la unión que se da con el receptor de forma transitoria, pero si es permanente el antagonista es irreversible. Los agonistas y antagonistas son útiles para tratar patologías fisiológicas (9,10).

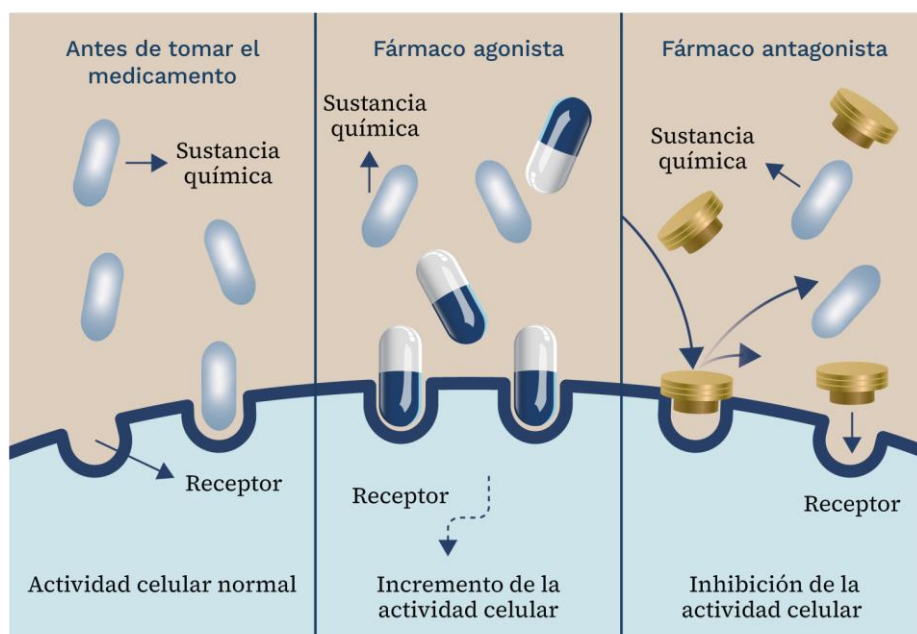


Imagen 20. Fármaco agonista y antagonista (1). (Fuente propia)

1.9.2. Factores que podrían llegar a modificar el efecto farmacológico.

- **Peso y altura:** recordando que la respuesta farmacológica depende de la concentración de los fármacos en el lugar de acción, y la concentración es determinada por el volumen de distribución, es de gran relevancia entender que el peso corporal del paciente influye en la respuesta farmacológica, puesto que la dosis empleada determinará una concentración alta o baja en su lugar de acción, y como resultado el efecto terapéutico. Para conocer que cantidad de fármaco administrar a un paciente según su peso se usa la siguiente fórmula (2,9-10):

Dosis = dosis media dividida para los 70 kg y multiplicado por el peso del paciente.

- **Edad:** neonatos, niños, adultos y ancianos, cada grupo de población las dosis deben ser diferenciadas, los extremos de las edades influyen en la respuesta del fármaco, puesto que órganos inmaduros u órganos debilitados alteran los procesos de farmacocinética y farmacodinamia.
- **Genética:** la farmacocinética y farmacodinamia son prácticamente lo mismo es todas las personas, sin embargo, es común que estos procesos varíen en ciertas personas que presentan efectos inusuales y diferentes. Las respuestas pueden presentarse con una elevada sensibilidad de la célula diana a bajas dosis farmacológicas, o, por lo contrario, insensibilidad a dosis altas, tales respuestas se llaman idiosincrásicas. Dichas respuestas idiosincrásicas se definen como cambios o modificaciones en la genética de ciertas proteínas u enzimas responsables de los procesos de farmacocinética (2,10).
- **Sexo:** las mujeres suelen presentar una menor estatura y peso corporal en comparación con los hombres, por ello la respuesta final del fármaco varía, además, hay que tener en cuenta los cambios hormonales producidos durante etapas como el embarazo que alteran la farmacocinética (3).

- **Factores ambientales:** el contacto con insecticidas, humo de cigarrillo, la contaminación ambiental, exposición a carcinógenos, etc., pueden alterar la respuesta del fármaco.
- **Patologías:** la administración de fármacos en pacientes comprometidos sistemáticamente puede modificar el efecto farmacológico, puesto que a veces la funcionalidad de algunos órganos esta alterada, incluso pueden llegar a presentarse reacciones adversas o toxicidad. Patologías tales como insuficiencia renal, hepática.
- **Factores psicológicos:** las creencias, actitudes del paciente, confianza, son factores psicológicos que pueden modificar la respuesta final del fármaco.
- **Vías de administración, forma farmacéutica y dosis.**
- **Otros factores:** errores en el cálculo de dosis, falta de compromiso del paciente para su administración correcta, si el medicamento se consume con el estómago vacío o no, fenómeno de tolerancia (respuesta disminuida de la persona frente al fármaco por su uso repetitivo) y la disminución o aumento de las proteínas plasmáticas (10).

1.10 Interacciones farmacológicas

La administración simultánea de más de un medicamento al mismo tiempo o con cierta anterioridad tiende a desencadenar una respuesta perjudicial para el paciente, esta situación es conocida como interacción farmacológica. Dicha respuesta puede sumar, potenciar o disminuir el efecto farmacológico. Las interacciones farmacológicas pueden darse a nivel de la farmacocinética (afectando la ADME) o farmacodinamia, produciendo sinergismo o antagonismo (11,12).

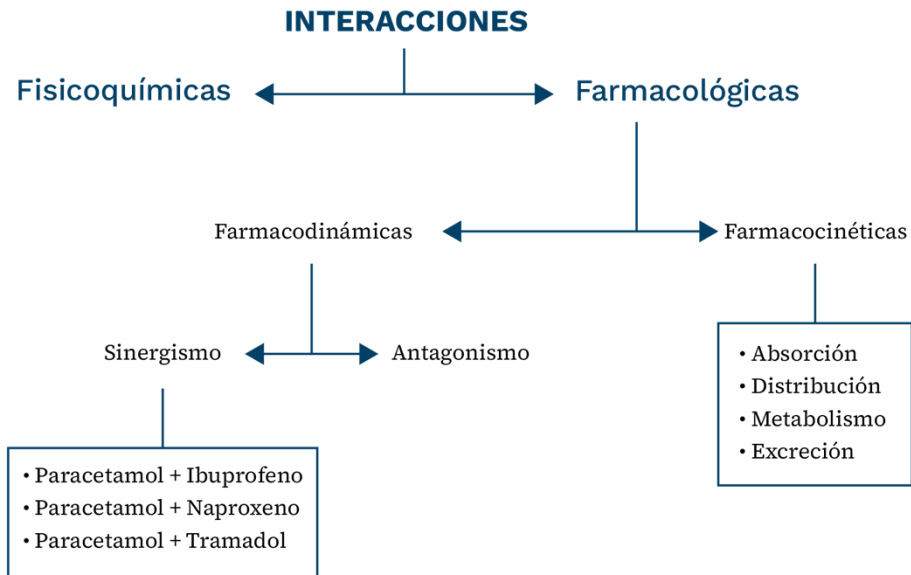


Imagen 21. Tipo de interacciones medicamentosas. (Fuente propia).

1.10.1 Sinergia y antagonismo

El efecto aditivo es la suma de todos los efectos farmacológicos que ofrece cada medicamento. El sinergismo se presenta si el resultado es más alto que la sumatoria de algunos efectos que presentan individualmente los fármacos. La capacidad de potenciar el efecto farmacológico se produce durante la mezcla de un medicamento que está en estado activo y otro con diferentes propiedades farmacológicas presenta una elevada respuesta farmacológica en el primero. Por el contrario, el antagonismo, se produce cuando un fármaco modifica la respuesta terapéutica de otro generalmente reduciendo su respuesta al mínimo (2,11).

1.10.2 Interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas

Dentro de las interacciones farmacocinéticas una sustancia puede llegar a interferir la respuesta farmacológica; por ejemplo, cuando se consume colestiramina (tratar la hipercolesterolemia) reduce notablemente la absorción en el intestino de otros medicamentos, por esta razón no se debe administrar juntamente con anticonceptivos o anticoagulantes orales, u otros fármacos (2).

Con ciertos medicamentos puede suceder una aceleración de la biotransformación de otros y de tal manera reducir su concentración plasmática, entre dichos medicamentos esta la rifampicina o el fenobarbital. Cuando la concentración de un medicamento es elevada en su lugar de acción, puede ser porque el metabolismo se inhibe y con esto alarga la vida media del fármaco, disminuyendo la excreción. La cimetidina actúa como un gran inhibidor del metabolismo de otros medicamentos, tales como: warfarina, lidocaína, entre otros. Existen también algunos fármacos que interfieren con la excreción renal, como es el caso del probenecid (agente uricosúrico), que tiene la capacidad de inhibir la secreción tubular de la penicilina y de otros analgésicos como, la indometacina (2,11).

En cambio, en el caso de las interacciones farmacodinámicas podrían llegar a ser de gran ayuda cuando la presentación de efectos de los dos medicamentos es mayor que la sumatoria de sus efectos por individual. Las interacciones farmacodinámicas también pueden llegar a ser desfavorables cuando se administran fármacos conjuntamente, puesto que podrían producir reacciones adversas, por ejemplo, cuando se administra simultáneamente ansiolíticos, como es el diazepam y otros depresores del sistema nervioso central (antidepresivos tricíclicos) y el alcohol (2,3,10).

Por lo tanto, es fundamental tener muy presente todas estas interacciones farmacológicas, más aún en el manejo odontológico, puesto que se suele prescribir medicamentos que pueden interactuar con los que ya consume el paciente, especialmente pacientes de la tercera edad, debido a que ellos normalmente presentan polifarmacia, lo que podría contribuir significativamente a las interacciones farmacológicas (2,9,11).

1.11 Reacciones adversas medicamentosas (RAM)

Son respuestas inusuales, nocivas, y no intencionadas que se generan al administrar un medicamento a dosis recomendadas, estas respuestas pueden llegar a ser mortales, por eso las RAM son consideradas un problema de salud pública a tener en consideración (1,19,20).

1.11.1 Tipos de reacciones adversas a medicamentos

Las reacciones adversas a los medicamentos tienen diversas clasificaciones, que se describen a continuación (2, 21):

Según Rawlins y Thompson:

Tipo A: Estas reacciones se caracterizan por ser frecuentes y predecibles la mayoría de las veces, tienen relación directa con la dosis administrada, y muestran una baja tasa de mortalidad y alta morbilidad.

Tipo B: estas reacciones no tienen ninguna relación con el mecanismo de acción del medicamento, y por esta razón no son predecibles, son poco frecuentes, y presentan una alta tasa de mortalidad. Dentro de este tipo B se encuentran las reacciones idiosincrásicas y las de alta sensibilidad alérgica.

Grahame-Smith y Aronson, agregaron dos grupos más de reacciones adversas:

Tipo C: dependen del tiempo de duración del tratamiento o del acumulo de las dosis. Aquí se hace presente la tolerancia, que consiste en elevar las dosis para lograr igual efecto que con administraciones continuas.

Tipo D: se presentan luego de transcurrir un tiempo de la administración farmacológica, suelen presentarse como carcinogénesis o teratogénesis.

Tipo E: este tipo de reacciones aparecen posteriormente a una suspensión inmediata del medicamento, tales reacciones se pueden evitar con una

disminución de la dosis progresivamente, hasta llegar a una supresión total de éste, como sucede con el uso de corticoides.

Es recomendable una farmacovigilancia adecuada posterior a la comercialización de los medicamentos, para evitar en gran medida reacciones adversas fatales.

1.11.2. Reacciones adversas a medicamentos a nivel oral

A nivel de la cavidad oral se suelen presentar muchas reacciones adversas por el consumo de fármacos de uso sistémico, a continuación, se describen las principales reacciones adversas reportadas a nivel oral (1,2, 22):

Alteraciones en las glándulas salivales: xerostomía, ptialismo, tumefacción y dolor

Xerostomía: es conocida comúnmente como boca seca, puesto que produce dicha sensación, y los principales causantes son los medicamentos. Hay una gran variedad de mecanismos por lo que los fármacos producen la xerostomía, uno de ellos es la acción anticolinérgica o simpaticomimética. Entre los medicamentos que ocasionan xerostomía encontramos a los antidepresivos, antipsicóticos, antihipertensivos, antihistamínicos, antiarrítmicos, etc (3,21,22).

Ptialismo (sialorrea): hace referencia al aumento de la secreción salival, suele ser poco frecuente. Entre los medicamentos que causan la sialorrea están los simpaticomiméticos, catecolaminas, reserpina, clonazepam, ketamina, morfina, etc (1,5,22).

Inflamación y dolor de las glándulas salivales: en ciertos casos el causante suelen ser las reacciones de hipersensibilidad. Los fármacos que podrían causar dolor e inflamación son los antihipertensivos, antiulcerosos, antibióticos, yoduros y antipsicóticos (2,22).

Alteraciones del gusto

Los medicamentos tienen la capacidad de ocasionar una pérdida aguda del gusto (hipogeusia), también pueden ocasionar pérdida del gusto (ageusia), o la distorsión en la percepción del gusto (disgeusia). Dichos trastornos pueden presentarse por: 1) excreción del medicamento por medio de la saliva, alterando la composición química de la misma. 2) Afectando la señal de transducción, y 3) Por un problema en las papilas gustativas o los receptores del gusto. Los fármacos que pueden causar la alteración del gusto son los antibióticos betalactámicos, los opiáceos, las biguanidas, la clorhexidina o los antitiroideos (10, 22).

Alteraciones de la mucosa oral

Normalmente se presentan ulceraciones o quemaduras cuando se administra un medicamento de forma tópica o cuando se lo toma de manera inadecuada. El ácido acetilsalicílico es el fármaco que más comúnmente causa quemaduras. La fenilbutazona, el nitrato de plata, el peróxido de hidrógeno, la indometacina, el isoprotenerol, el cloruro potásico y los antineoplásicos, suele presentar estas reacciones (21,22).

Pigmentaciones

Algunos medicamentos tienen la capacidad de producir tinciones dentales tanto intrínsecas como extrínsecas. Las extrínsecas se encuentran en la superficie de la pieza dental y pueden ser eliminadas. Un ejemplo de un fármaco que puede causar las tinciones de este tipo es la clorhexidina. Por otro lado, las tinciones intrínsecas se encuentran en la parte interna de las piezas dentales, siendo muy complejas de eliminar. Dichas manchas se presentan por la ingesta de medicamentos durante el período de calcificación del diente. Como ejemplos podemos mencionar a las tetraciclinas o el flúor (7,8,22).

Lengua vellosa

Es considerada como un trastorno de tipo benigno, que se caracteriza por la hipertrofia de las papilas filiformes. Este trastorno suele asociarse con la ingesta de antibióticos por largos periodos (22, 23).

Agrandamiento gingival

Se caracteriza por un aumento en el tamaño de los tejidos blandos (gingivales) debido al aumento de la formación de matriz extracelular. Algunos fármacos que puede causar este agrandamiento son los anticonvulsivos, los inmunodepresores como la ciclosporina A y los bloqueantes de los canales del calcio (2, 22).

Halitosis

Es el mal olor oral, que suele ser ocasionado por la mala higiene, infecciones dentales u orales, ingesta de ciertos alimentos, enfermedades sistémicas o una reacción adversa producida después de la ingesta de medicamentos, como el dinitrato de isosorbida o el disulfiram (5,22).

Osteonecrosis

Es una entidad clínica poco frecuente causada por ciertos medicamentos como los bifosfonatos, generalmente consiste en una alteración del aporte sanguíneo o a una inhibición de la osteogénesis y un incremento de la apoptosis de los osteocitos (11).

Sialometaplasia necrosante

Se produce esta RAM por la inyección de un vasoconstrictor (anestésicos locales), esta inflamación necrosante afecta a las glándulas salivales menores del paladar duro. Es de tipo benigno y se suele curar entre 4 a 10 semanas. Normalmente se

presenta como una úlcera crateriforme, puede causar dolor o ser asintomática (22).

Infecciones oportunistas

El uso de medicamentos sistémicos como los antibióticos de amplio espectro, pueden causar alteraciones en la flora oral, dando lugar a infecciones bucales de tipo bacteriano o fúngico, una de las infecciones más comunes es la producida por *Cándida albicans*. Los fármacos que suelen producir xerostomía pueden favorecer la aparición de infecciones oportunistas (22).

Diátesis hemorrágica

Las hemorragias intraorales son un trastorno que puede ser causado por la ingesta de ciertos medicamentos, tales como: citotóxicos, diuréticos tiazídicos, heparina, warfarina, acenocumarol, quinina, quinidina o metildopa (22,23).

1.12. Categorías de riesgo en el embarazo según la FDA

Los medicamentos durante el embarazo deben ser manejados de forma controlada y precisa. La FDA ha creado 5 categorías para dar a conocer el potencial teratogénico de un medicamento, estas categorías de riesgo en el embarazo se dieron por la necesidad de identificar los riesgos potenciales en el feto causados por la administración de ciertos fármacos, que pueden llegar a producir defectos en el nacimiento, la muerte del feto, o daño teratogénico. Se clasifican de la siguiente manera (1, 5,10,11):

Categoría A: según los estudios los medicamentos pertenecientes a esta categoría no ponen en riesgo al feto.

Categoría B: no existen estudios en humanos, y en los que se realizan en animales se han presentado riesgo, y en otros no, pero no se ha comprobado que estos medicamentos tengan riesgos fetales.

Categoría C: las investigaciones en animales han presentado que los medicamentos de esta categoría presentan efectos teratogénicos, pero aún no existen estudios determinantes en mujeres, o simplemente no disponen de ninguno de los estudios: en animales y mujeres.

Categoría D: los reportes en humanos evidencian riesgo fetal, teniendo en cuenta que en ciertos momentos amenazantes en lo que no se puede usar fármacos de mayor seguridad, los beneficios de estos podrían llegar a hacer aceptables a sus riesgos, por lo que es importante evaluar riesgo-beneficio.

Categoría X: investigaciones en animales y humanos, evidencian anomalías fetales y altos riesgos fetales. El alto riesgo supera cualquier clase de beneficio de este grupo de medicamentos.

CATEGORÍA	SEGURIDAD	DESCRIPCIÓN	FÁRMACOS DE USO FRECUENTE
CATEGORÍA A	Estudios controlados no han demostrado riesgo	Estudios adecuados en embarazadas no han demostrado riesgo para el feto durante el primer trimestre, y tampoco hay evidencia de riesgo en el resto del embarazo. Son remotas las posibilidades de daño fetal.	Ácido fólico, hidróxido de aluminio, hidróxido de magnesio, sulfato ferroso, Vit. B1, B12, B6, C; (Vit. A es categoría A pero en altas dosis es X).
CATEGORÍA B	No hay riesgos descritos para el feto humano	Estudios en animales no han demostrado riesgo teratogéno; no hay estudios controlados en mujeres embarazadas o bien los estudios en animales han mostrado efectos secundarios no confirmados en mujeres embarazadas. Generalmente, se acepta el uso de estos medicamentos.	Amoxicilina/Ac. Clavulánico, ampicilina/sulbactam, cefalosporinas, cimetidina, eritromicina, clindamicina, clotrimazol, metronidazol, nitrofurantoína, insulina, ranitidina, dimenhidrinato, cetirizina, (ketoprofeno, es B 1er y 2do T; D en el 3er T).
CATEGORÍA C	No puede descartarse riesgo fetal	Estudios sobre animales han mostrado efectos secundarios fetales (teratogénos, embriocidas u otros), sin que existan estudios controlados en mujeres gestantes; o no se dispone de estudios en animales ni en mujeres. Estos fármacos se utilizaran solo en caso de que los beneficios superen a los potenciales riesgos fetales.	Amikacina, gentamicina, ciprofloxacina, isoniazida, ambroxol, dexametasona, dextrometorfan (codeína C 1er y 2do T; D 3er T, y en dosis prolongadas); diclofenaco, ketorolaco; (celecoxib y naproxeno C 1er y 2do T; D 3er T); (ASS, es C 1er y 2do T; D 3er T ó altas dosis); (captopril C 1er T; D 2do y 3er T).
CATEGORÍA D	Hay indicios de riesgo fetal	A veces los posibles beneficios del fármaco pueden ser aceptables a pesar del tiempo (por ejemplo, si el fármaco se requiere para tratar una enfermedad que amenaza la vida, o una enfermedad grave para lo que no pueden usarse otros fármacos más seguros)	Alprazolam, diazepam, carbamazepina, estreptomina, fenitoína, fenobarbital.
CATEGORÍA X	Contraindicados en el embarazo	Tanto los estudios en animales como en humanos han puesto de manifiesto evidentes riesgos para el feto que superan claramente cualquier beneficio.	Atorvastatina, clomifeno, anticonceptivos orales combinados y hormonoterapia de reemplazo, desogestrel, etinilestradiol, dihidroergotamina, isotretinoína, Warfarina, vitamina A en altas dosis.

Imagen 22. Categorías de riesgo en el embarazo. (10,11). (Fuente propia).

1.13. Prescripción médica

Al hablar de prescripción médica es indispensable mencionar el término dosis. La dosis corresponde a la cantidad de fármaco administrada a un paciente en concreto con el fin de producir una respuesta farmacológica (2-5). Para desarrollar una correcta prescripción médica es indispensable conocer a profundidad los medicamentos, sus dosis, efectos adversos e interacciones (24).

1.13.1. Estructura de una receta médica

La prescripción médica o comúnmente conocida como receta, se define como el documento médico de tipo legal, el cual debe ser legible y claro, y contiene la prescripción e indicaciones respectivas de los medicamentos a utilizar. Este documento se compone de tres partes principales (24):

1. Encabezado de la receta o ficha profesional

En esta sección se encuentra toda la información del profesional de la salud (nombres y apellidos completos, dirección, teléfono, etc.). Todos estos datos son un requisito legal, el cual permite al paciente contactar de manera fácil al profesional.

2. Cuerpo de la receta

En este apartado encontraremos la fecha de expedición, datos del paciente y la prescripción.

Fecha de expedición

Es importante colocar la fecha en la que se receta para que de esta manera el paciente no pueda volver a usar el documento, y así evitar la automedicación.

Ficha del paciente

Incluye los datos personales del paciente (nombres y apellidos, edad), esto con el fin de evitar que alguien más use la receta prescrita.

Prescripción

Se considera la parte fundamental de la receta, en esta se describen los medicamentos que el paciente debe consumir. Aquí se señala la cantidad de frascos, comprimidos, ampollas, entre otras presentaciones que se vayan a emplear en el tratamiento. En esta sección también se coloca la frecuencia de dosificación, cuantas veces al día y por cuantos días se debe administrar el fármaco.

Para una correcta prescripción de los medicamentos es necesario recordar que el orden y estructura es fundamental, y debe seguir el siguiente orden:

1. **Nombre genérico del medicamento:** o también llamado denominación común internacional (DCI), siempre se debe colocar el nombre genérico, demostrando que el profesional conoce del principio activo, y para que de esta forma el paciente pueda conseguir el medicamento, así sea con otro nombre comercial.
2. **Nombre comercial del medicamento:** se debe colocar obligatoriamente si el medicamento recetado no presenta un nombre genérico establecido, pero es opcional.
3. **Concentración:** la misma debe estar en mg, g, o mg/ml.
4. **Presentación:** se indica la forma farmacéutica
5. **Cantidad:** descrita en números y letras de lo que se receta.

Indicaciones al paciente

Aquí se explica detalladamente las técnicas de aplicación o administración dependiendo de la vía de administración elegida, la frecuencia de dosificación, si

se debe consumir o no con alimentos el fármaco, si se puede o no consumir alcohol durante el tratamiento, entre otras indicaciones que el profesional considere importantes.

- **Vía de administración:** es de suma relevancia que el profesional especifique la vía de administración, puesto que muchos medicamentos pueden ser aplicados por diferentes vías.
- **Dosis:** en esta parte se tiene que tomar en cuenta los rangos de dosis en donde está el efecto farmacológico y las diferentes presentaciones de los fármacos.

Refrendo (firma)

Se ubica en la parte final de la receta y valida el documento.

The diagram shows a medical prescription form with the following sections and labels:

- Ficha profesional:** Includes the professional's name, profession (Odontólogo), university (Universidad Católica de Cuenca), professional ID (Cl.Prof: 060708051), address (Av. Sur y calle Arupo, Cuenca- Ecuador), and phone numbers (Tel: 2809564 Cel: 099539541). It also features an illustration of a dental arch.
- Fecha de expedición:** 20 de septiembre del 2021.
- Ficha del paciente:** Name (Sebastián Rengel), Age (5 años), and Sex (M).
- Superinscripción:** The text "Rp" is present.
- Prescripción:** - Amoxicilina, 400mg/5ml, suspensión oral 100 ml #1 (uno).
- Indicaciones:** - Amoxicilina, tomar 3,9 ml, cada 8 horas por 7 días.
- Refrendo:** A handwritten signature over a line labeled "Firma".

Imagen 23. Ejemplo de una receta médica. (Fuente propia).

1.13.2 Cálculo de dosis

La dosis por prescribir se considera la parte crucial de una correcta terapia farmacológica, puesto que una dosis inadecuada puede llegar a producir un efecto su terapéutico o toxicidad. Por lo tanto, a la hora de prescribir un medicamento debemos ser claros y precisos con la cantidad de fármaco a administrar, esa cantidad de fármaco se debe calcular en función del paciente, la forma farmacéutica y situación clínica. Y para calcular la dosis del medicamento se suele utilizar la regla de tres o la aplicación de alguna fórmula.

1.13.2.1 Regla de tres

Es una operación matemática que permite obtener una respuesta, a partir de tres datos conocidos y relacionados (25), y se suele representar de la siguiente manera. Los datos representados con las letras (A, B, C) son datos conocidos y X el dato por conocer.

A à B (Cantidades conocidas)

C à ¿X? (Cantidades que se buscan)

Ahora bien, otro punto clave en el cálculo de la dosis de los medicamentos es reconocer las unidades de medida. Entre las unidades de relevancia están:

- Un kilogramo (1kg) = mil gramos (1000 g)
- Un gramo (1g) = mil miligramos (1000 mg)
- Un litro (1L) = mil mililitros (1000 mL)
- 1mL = 20 gotas
- 1mL = Un centímetro cúbico (1 cc).

Otro aspecto importante a considerar, son las dosis:

- **Dosis/día:** es la cantidad total del fármaco que se debe administrar en un día.
Ejemplo: Amoxicilina para niños: 50 mg/kg peso/ día
- **Dosis/por cada toma:** es la cantidad de medicamento que se debería administrar en un tiempo específico. Ejemplo: Ibuprofeno para niños: 5-10 mg/ kg peso/dosis

Ejemplos de ejercicios de cálculos de dosis.

Ejemplo 1

Una niña de 4 años, que pesa 15kg, requiere la administración de azitromicina en concentración de 200 mg/5ml con un volumen de 15ml, a dosis de 10mg/kg-peso/día, durante 3 días, cada 24 horas. Calcular la dosis que se debe prescribir en mililitros (ml).

Un dato importante para considerar es el peso del paciente, y la dosis diaria o por cada toma.

Como primer paso, procedemos a calcular los miligramos diarios:

$$18\text{kg} \times 10 \text{ mg} = 180 \text{ mg al día}$$

Pero como requiere para 3 días, ese resultado se multiplica por 3, dándonos un total de 540 mg de fármaco necesario.

Ahora con estos datos procedemos a realizar la regla de tres:

$$A \rightarrow B \qquad 200\text{mg} \rightarrow 5\text{ml}$$

$$C \rightarrow X? \qquad 180\text{mg} \rightarrow X$$

$$X = C * B / A$$

$$180\text{mg} \times 5\text{mL}/200\text{mg} = 4.5 \text{ mL}$$

Entonces, multiplicamos 180mg por 5ml, y dividimos para 200 mg, obteniendo un resultado de 4.5 ml. Y como ya sabemos que el medicamento requiere administración por 3 días, multiplicamos 4.5ml por 3 tomas, obteniendo que la niña debe consumir un total de 13,5ml, es decir una sola suspensión, porque el volumen total del frasco es de 15ml.

Si recetáramos, quedaría así:

Prescripción: Azitromicina, (nombre comercial opcional), 200mg/5ml, suspensión oral 15 ml, #1 (uno).

Indicaciones: Azitromicina, (nombre comercial opcional), tomar 4.5ml, cada 24 horas, por 3 días.

1.13.2.2 Cálculo de dosis con fórmula

A continuación, se presentará una fórmula que permite el cálculo de dosis en paciente pediátricos, el resultado de esta operación siempre nos dará en ml (26)

El diagrama muestra una fórmula matemática dentro de un recuadro azul claro. La fórmula es:
$$\frac{\text{DOSIS X PESO X ml}}{\text{mg}} \rightarrow \text{ml}$$
 Una línea horizontal separa el numerador del denominador. Un símbolo de flecha apunta desde el resultado de la división hacia el 'ml' final.

Imagen 24. Fórmula cálculo de ml de fármaco. (Fuente propia).

Ejemplo 2

A un paciente masculino de 3 años con 14kg, se debe administrar amoxicilina en suspensión oral de 250mg/5mL, con un volumen total de 100mL, a dosis de 50mg/kg/día, cada 8 horas por 7 días. Calcular la dosis:

$$\frac{\text{Dosis} \times \text{Peso} \times \text{mL}}{\text{mg}} = \frac{50\text{mg} \times 14\text{kg} \times 5\text{mL}}{250\text{mg}} = 14 \text{ ml día} / 3 \text{ tomas} = 4,7 \text{ ml}$$

Dando como resultado 14mL al día, pero como se requiere administrar cada 8 horas, sería 3 veces al día, entonces 14mL dividimos para 3, obteniendo un resultado de 4,7 mL en cada toma (cada 8 h).

Ahora, multiplicamos los 14 mL diarios por los 7 días que se requiere administrar, para obtener el total de ml a prescribir, y poder determinar la cantidad de frascos necesarios. De tal multiplicación se obtiene 98 mL.

El volumen total de la suspensión es de 100mL, por ello dividimos los 98mL de la dosis total para los 100mL, obteniendo 0,98 frascos, pero como no se puede prescribir esa cantidad de frascos, se redondea al inmediato superior, entonces se requiere de 1 frasco de 100 ml.

Si recetamos:

Prescripción: Amoxicilina, (nombre comercial opcional), 250mg/5mL, suspensión oral 100 mL, # 1 (uno)

Indicaciones: Amoxicilina, (nombre comercial opcional), tomar 4,7 mL, cada 8 horas, por 7 días.

Finalmente, en el caso de los pacientes adultos el cálculo de dosis se fundamenta en la dosis del medicamento y la presentación farmacéutica, que suelen prescribir (cápsulas o comprimidos). Es decir, en pacientes adultos, colocamos la cantidad de cápsulas o comprimidos que debe consumir el paciente en función de los días de administración.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rang H, Ritter J, Flower R, Henderson G. Rang y Dale Farmacología 8a Edición [Internet]. Barcelona; 2016 [citado 2023 Dic 30]. Available from: <https://webooks.co/images/team/academicos/medicina/farmacologia/12.Rang%20y%20Dale%20Farmacologia%208a%20Ed.pdf>
2. Espinosa Meléndez, M.T. Farmacología y Terapéutica en Odontología, Fundamentos y guía práctica. 1a ed. Editorial Medica Panamericana. México; 2012.
3. Boyer M. Matemáticas para enfermeras. Guía de bolsillo para cálculo de dosis y preparación de medicamentos. Tercera. Martínez M, editor. 2013.
4. Lorenzo-Velázquez, B. et al. Farmacología Básica y Clínica. Décima novena edición. Editorial Medica Panamericana. México. 2017.
5. Katzung B, Trevor A. Farmacología Básica y Clínica. Décima cuarta edición. México. 2019.
6. Weinberg, Mea A. Fármacos en Odontología Guía de Prescripción Weinberg. 2014.
7. Flores J. Farmacología Humana [Internet]. Sexta. España; 2014 [cited 2023 Apr 26]. Available from: <https://www.edicionesjournal.com/Papel/9788445823163/FarmacologiaHumana/Ed>
8. Velásquez, O. Manual de Terapéutica Odontológica. Editorial Health Book's. 3a. Ed. Colombia; 2017.
9. Brunton L. Goodman y Gilman Las bases Farmacológicas de la terapéutica [Internet]. Undécima. 2007 [cited 2023 Apr 26]. Available from: <https://accessmedicina.mhmedical.com/book.aspx?bookID=3218>
10. Harvey RA, Clark MA, Finkel R, Rey JA, Whalen K, Palacios Martínez JR. Farmacología. Lippincott Williams & Wilkins; 2012.
11. Brenner G, Stevens C. Farmacología básica. Quinta ed. Barcelona: Elsevier; 2018.

12. Montenegro-Nicolini M, Morales JO. Overview and Future Potential of Buccal Mucoadhesive Films as Drug Delivery Systems for Biologics. *AAPS PharmSciTech* 2016 18:1 [Internet]. 2016 Apr 15 [cited 2022 Mar 30];18(1):3–14. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1208/s12249-016-0525-z>
13. Eleftheriadis GK, Monou PK, Bouropoulos N, Boetker J, Rantanen J, Jacobsen J, et al. Fabrication of Mucoadhesive Buccal Films for Local Administration of Ketoprofen and Lidocaine Hydrochloride by Combining Fused Deposition Modeling and Inkjet Printing. *J Pharm Sci* [Internet]. 2020 Sep 1 [cited 2022 Mar 30];109(9):2757–66. Available from: <http://jpharmsci.org/article/S0022354920302719/fulltext>
14. Uddin M, Allon A, Roni MA, Kouzi S. Overview and Future Potential of Fast Dissolving Buccal Films as Drug Delivery System for Vaccines [Internet]. Vol. 22, *J Pharm Pharm Sci* (www.cspCanada.org). 2019. Available from: www.cspCanada.org
15. Arafa MG, Ghalwash D, El-Kersh DM, Elmazar & MM. Propolis-based niosomes as oromuco-adhesive films: A randomized clinical trial of a therapeutic drug delivery platform for the treatment of oral recurrent aphthous ulcers OPEN. 2018;8:18056. Available from: www.nature.com/scientificreports/
16. Morales JO, McConville JT. Manufacture and characterization of mucoadhesive buccal films. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2011 Feb 1;77(2):187–99.
17. Zayed GM, Rasoul SA El, Ibrahim MA, Saddik MS, Alshora DH. In vitro and in vivo characterization of domperidone-loaded fast dissolving buccal films. *Saudi Pharmaceutical Journal* [Internet]. 2020 Mar 1 [cited 2022 Mar 30];28(3):266–73. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2020.01.005>
18. Prezotti FG, Siedle I, Boni FI, Chorilli M, Müller I, Cury BSF. Mucoadhesive films based on gellan gum/pectin blends as potential platform for buccal drug delivery. <https://doi.org/10.1080/1083745020191682608> [Internet]. 2019 Feb 7 [cited 2022 Mar 30];25(2):159–67. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/10837450.2019.1682608>.

19. Velez-León, E.M.; Vargas, K.L.; Cuenca-León, K.; Acurio-Vargas, C.; Zumba, A.; Pacheco-Quito, E.M. Ambulatory Sedation for Dental Procedures-Case of Cuenca, Ecuador. *Children* (Basel) 2022, 9, doi:10.3390/CHILDREN9111618.
20. Morón Rodríguez. *Farmacología general*. Editorial Ciencias Médicas; Cuba. 2002.
21. Guzmán Téllez, M.A. *Manual de terapéutica odontológica*. Editorial Pontificia Universidad Javeriana. 1a ed. Bogotá, Colombia. 2019.
22. Bascones-Martínez A, Muñoz-Corcuera M, Bascones-Ilundain C. Side effects of drugs on the oral cavity. *Medicina Clínica (English Edition)* [Internet]. 2015 Feb 2 [cited 2022 Mar 30];144(3):126–31. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2387020615000467>
23. Montané E, Santesmases J. Adverse drug reactions. *Medicina Clínica (English Edition)* [Internet]. 2020 Mar 13 [cited 2022 Mar 30];154(5):178–84. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2387020620300371>
24. Zabalegui Y. A. *Administración de medicamentos y cálculo de dosis*. 2a ed. Elsevier Masson. 2014.
25. OMS. *Guía de la buena prescripción* [Internet]. 2020 [cited 2023 Apr 26]. Available from: <https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2012/Guia-de-la-buena-prescripcion-OMS.pdf>
26. Velásquez, O. *Pediadosis: Dosis de medicamentos en pediatría*. Editorial Health Book's. 9a. Ed. Colombia; 2018.