

Manual de farmacología y terapéutica general y bucodental

UNIVERSIDAD DE LA REPÚBLICA
COMISIÓN SECTORIAL DE ENSEÑANZA

Martín Puch
Camila Dotta
Ignacio Varela
Florescia González



UNIVERSIDAD
DE LA REPÚBLICA
URUGUAY



comisión sectorial
de enseñanza



Martín Puch · Camila Dotta · Ignacio Varela
Florescia González

Manual de farmacología y terapéutica general y bucodental

Manual de farmacología y terapéutica general y bucodental / Martín Puch, Camila Dotta, Ignacio Varela, Florencia González.--

Montevideo: Universidad de la República. Comisión Sectorial de Enseñanza, 2022. 218 p.
(Manuales didácticos / Comisión Sectorial de Enseñanza).

ISBN: 9789974019188

1. FARMACOLOGIA 2. ODONTOLOGIA 3. ENSEÑANZA SUPERIOR

I. Puch, Martín II. Dotta, Camila III. Varela, Ignacio IV. González, Florencia

CDD: 615.1

La publicación de este libro fue realizada con el apoyo de la Comisión Sectorial de Enseñanza (CSE) de la Universidad de la República (Udelar).

Este manual es el producto de la presentación de un proyecto en el llamado de la CSE de la Udelar. «Elaboración de manuales didácticos para la enseñanza de grado», 2018, que fuera aprobado en el mismo año y financiado durante 2019.



Reconocimiento-NoComercial-CompartirIgual 3.0, Martín Puch, Camila Dotta, Ignacio Varela, Florencia González. <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/es/>

Comunicación y Publicaciones, CSE, Udelar
José Enrique Rodó 1854. Montevideo CP 11200
Tels.: (+598) 2408 0912, (+598) 2408 2906
Telefax: (+598) 2409 77 20
www.cse.udelar.edu.uy
comunicacion@cse.udelar.edu.uy

ISBN: 978-9974-0-1898-3

Coordinación editorial: Vanesa Sanguinetti
Corrección de estilo: Victoria Olivari Pérez
Diseño de tapa: Gabriela Pérez Caviglia
Diagramación: Levy Apolinar

Tabla de contenido

Propósito del manual	9
CAPÍTULO I	11
Introducción a la farmacología y al uso racional de los medicamentos.....	13
1. ¿Qué es la farmacología?.....	13
2. Uso racional de los medicamentos.....	13
Referencias Bibliográficas.....	15
Formas farmacéuticas y vías de administración.....	17
1. Introducción y propósito.....	17
2. Formas farmacéuticas.....	17
3. Vías de administración	19
Buenas prácticas en farmacología, aspectos legales.....	23
Farmacovigilancia y ecofarmacovigilancia.....	23
1. Buenas prácticas, aspectos legales	25
2. Farmacovigilancia	16
3. Ecofarmacovigilancia	26
Farmacodinamia	29
1. Definición y concepto.....	29
2. Variabilidad biológica.....	32
3. Efectos que no dependen del principio activo.....	33
4. Estudios ciego y doble ciego.....	33
5. Bibliografía.....	33
Farmacocinética.....	35
1. Definición y concepto.....	35
2. Pasaje del fármaco por el organismo.....	35
3. Ejercicios.....	41
4. Bibliografía.....	42
Antisépticos	43
1. Definición y concepto.....	43
2. Utilidad y objetivos del uso de los antisépticos.....	43

3. Mecanismo de acción.....	43
4. Clasificación.....	44
Dentífricos y colutorios.....	49
1. Introducción, definición y concepto.....	49
2. Dentífricos.....	49
3. Colutorios	52
CAPÍTULO 2.....	55
Farmacología de los anestésicos locales para uso odontológico.....	57
1. Historia de la anestesia.....	57
2. Anestésicos locales.....	57
3. Bibliografía.....	64
Farmacología cardiovascular	65
1. Introducción.....	65
2. Hipertensión arterial (hta).....	65
3. Sistema renina-angiotensina-aldosterona	67
4. Antihipertensivos.....	68
5. Antianginosos.....	71
6. Tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva.....	72
7. Antiarrítmicos.....	72
8. Referencias bibliográficas.....	74
9. Bibliografía.....	74
Aspectos farmacológicos del sistema nervioso autónomo simpático.....	75
1. Estructura del sistema nervioso autónomo (sna).....	75
2. Receptores del sna simpático.....	75
3. Fármacos simpaticomiméticos.....	75
4. Simpaticolíticos o bloqueantes adrenérgicos.....	77
5. Bibliografía.....	77
Aspectos farmacológicos del sistema nervioso parasimpático.....	79
1. Generalidades.....	79
2. Receptores.....	79
3. Colinomiméticos o parasimpaticomiméticos.....	80
4. Parasimpaticolíticos.....	82
5. Bloqueantes neuromusculares.....	83
6. Bibliografía.....	84

Aspectos farmacológicos del tratamiento de los trastornos del sistema nervioso central	85
1. Psicolépticos o depresores	85
2. Bibliografía	90
Estimulantes del sistema nervioso central	91
1. Estimulantes menores	91
2. Estimulantes mayores	92
3. Bibliografía	93
Antidepresivos	95
1. Generalidades	95
2. Mecanismo de acción	96
3. Clasificación	96
4. Bibliografía	99
CAPÍTULO 3	101
Ejercicios	103
Capítulo 1	103
Capítulo 2	112

Propósito del manual

Este manual fue escrito por integrantes de la Cátedra de Farmacología con el fin de brindarles a los estudiantes de grado, de manera ágil, herramientas para que puedan sacar mejor provecho de los contenidos impartidos en los seminarios, así como para que concurran a los clases con conocimientos previos de los distintos temas a tratar. Este manual, entonces, como su nombre lo indica, se ofrece como guía con la información básica necesaria para que los estudiantes puedan comprender a cabalidad las temáticas abordadas.

En este sentido, en tanto estudiantes universitarios deben saber tanto consultar la bibliografía recomendada en el curso como usar los buscadores de material científico para leer, aprender, criticar y compartir en clase con los docentes y compañeros.

Así, dentro de los contenidos de este manual, correspondientes al primer semestre del curso, los estudiantes encontrarán autoevaluaciones que serán de ayuda para la preparación de las evaluaciones continuas y para los parciales que tendrán lugar a lo largo del año.

Esperamos, entonces, que les sea de utilidad.

Capítulo 1

Introducción a la farmacología y al uso racional de los medicamentos

Dr. Martín Puch

Prof. Adj. de la Cátedra de Farmacología y Terapéutica

1. ¿Qué es la farmacología?

La farmacología es la ciencia que estudia todo lo referente a los medicamentos, su historia, su síntesis, su eficacia, su seguridad, su mecanismo de acción, sus usos, sus efectos adversos.

La palabra *farmacología* proviene del griego *pharmako*, que significa ‘medicamento’, y se relaciona con el estudio de la acción de los compuestos biológicamente activos en el organismo y de cómo este reacciona a ellos.

A la farmacología como ciencia le interesa los efectos de los fármacos sobre los sistemas vivos o sobre sus componentes íntimamente relacionados, como las células, las membranas o las enzimas.

Por su parte, si bien la palabra *fármaco* tiene varios significados, generalmente se usa para describir las sustancias empleadas, como medicamentos para la prevención, tratamiento, diagnóstico o mitigación de una enfermedad. El fármaco es el principio activo que debe diferenciarse del medicamento —este último es la combinación del fármaco más los excipientes— para así poder conformar la especialidad farmacéutica.

2. Uso racional de los medicamentos

2.1. Definición y conceptos

La Organización Mundial de la Salud (OMS) establece que se hace uso racional de los medicamentos (también conocido por la sigla URM) cuando «Los pacientes reciben la mediación adecuada a sus necesidades clínicas, en las dosis correspondientes a sus requisitos individuales, durante un período adecuado y al menor coste posible para ellos y para la comunidad» (1).

Al analizar esta definición, lo primero que se observa es la relación de la medicación administrada y las necesidades clínicas, relación clave para ver con qué objetivo terapéutico se prescribe una medicación. Así, para hacer un uso racional de la medicación y poder abordar el problema en cuestión desde un punto de vista general del paciente, es necesario basarse en la evidencia científica.

Supongamos que se debe prescribir un analgésico no esteroideo, medicamento parecido a la aspirina, a un paciente luego de una exodoncia. Antes de pensar en cuál prescribirle, se debe evaluar el estado general del paciente, si toma otros medicamentos, si tiene alguna enfermedad crónica, etcétera. Además, otros factores importantes son el tiempo, es decir, por cuánto tiempo el paciente deberá tomar el medicamento, y el seguimiento, o sea, si

el paciente cumple con la posología indicada, cómo se encuentra, si la medicación tiene alguna reacción adversa, entre otros aspectos.

Asimismo, el diálogo con el paciente es fundamental para tener una mejor adhesión al tratamiento y poder obtener los resultados buscados: explicarle para qué sirve el medicamento que se le está prescribiendo, cómo debe tomarlo, cada cuántas horas, por cuánto tiempo. El paciente debe participar en la elección terapéutica porque puede haber tenido buenas o malas experiencias con el medicamento que se va a prescribir. Es importante que el paciente entienda el objetivo del tratamiento, el porqué de la prescripción de esa medicación, qué es lo que se espera y las reacciones adversas que se pueden manifestar.

¿Por qué es tan importante el seguimiento del paciente cuando está en tratamiento farmacológico? Porque el profesional de la salud tiene la obligación moral de notificar los efectos adversos, lo que llamamos «la práctica clínica de la farmacovigilancia».

También es necesario recordar que la receta que elabora el profesional sanitario no es solo un acto administrativo, sino que tiene de fondo una responsabilidad legal y un compromiso social.

Es importante que el prescriptor esté formado, actualizado y recete con criterio para poder individualizar la terapéutica.

Los hábitos de prescripción muchas veces están relacionados a la profesión, a la región y a las características poblacionales. Esta forma de prescribir puede afectar a la sociedad y a la fauna; la exposición a medicamentos o a sus desechos puede acarrear consecuencias irreparables, como la resistencia antibiótica.

2.2. El problema del uso irracional de los medicamentos

El uso irracional de los medicamentos es el uso que contraviene la definición de las OMS de uso racional. En el mundo, más del 50% de todos los medicamentos se recetan, se dispensan o se venden de manera inadecuada. También, alrededor de un tercio de la población mundial carece de acceso a medicamentos esenciales y el 50% de las personas los toman de forma incorrecta.

A continuación, se presentan algunos tipos frecuentes de uso irracional de medicamentos:

- Uso de varios medicamentos por paciente (polifarmacia).
- Uso inadecuado de medicamentos antimicrobianos, por lo general en dosis incorrectas, para infecciones no bacterianas.
- Uso aumentado de vías de administración parenterales en casos en los que serían más adecuadas por vía oral.
- Recetado que no concuerde con las guías de buenas prácticas clínicas.
- Automedicación inadecuada, a menudo con medicamentos que requieren receta de un profesional sanitario habilitado para prescribir.

El no acceso a los medicamentos y las dosis inadecuadas tienen como consecuencia un alto índice de enfermedades y de mortalidad, sobre todo a raíz de infecciones en niños y enfermedades crónicas, como la hipertensión, la diabetes, la epilepsia o las enfermedades mentales.

2.3. Evaluación del problema del uso irracional de los medicamentos

Para encargarse del problema del uso irracional de los medicamentos habría que supervisar regularmente el hábito de prescripción, la dispensación y el uso por los pacientes; más concretamente:

- Los *tipos* de uso irracional, para que puedan aplicarse distintas estrategias a problemas específicos cambiantes.
- El *volumen* de uso irracional, para conocer la magnitud del problema y poder supervisar el impacto de las estrategias utilizadas.
- Los *motivos* por los cuales los medicamentos se utilizan de modo irracional, para poder así elegir estrategias adecuadas, eficaces y factibles. A menudo existen razones perfectamente racionales para utilizar los medicamentos de forma irracional.

Entre las causas del uso irracional se cuentan la falta de conocimientos, habilidades o información independiente, la disponibilidad sin restricciones de los medicamentos, el exceso de trabajo del personal sanitario, la promoción inadecuada de medicamentos y las ventas de medicamentos basadas en la intención de lucro.

2.4. Acciones para lograr el uso racional de los medicamentos

En 1977 se dio el primer avance importante en el uso racional de medicamentos, cuando la OMS estableció la primera Lista Modelo de Medicamentos Esenciales para ayudar a todos los países a formar sus propias listas nacionales. En 1985 se llegó a la definición de *uso racional de los medicamentos* en una conferencia internacional en Kenia. Más tarde, en 1989, se formó la Red Internacional para el Uso Racional de Medicamentos (Inrud, por sus siglas en inglés), cuyo objetivo es desarrollar proyectos de investigación sobre intervención multidisciplinaria y promover así un uso más racional de los medicamentos.

3. Referencias bibliográficas

1. Organización Mundial de la Salud. Uso racional de los medicamentos. Informe de la conferencia de expertos. Nairobi 25-11-1985. [Internet]. 1986. Disponible en: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/37403/9243561057_spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y

Formas farmacéuticas y vías de administración

Dr. Martín Puch

Prof. Adj. de la Cátedra de Farmacología y Terapéutica

1. Introducción y propósito

Los odontólogos y los médicos son los profesionales habilitados para prescribir medicamentos en humanos en Uruguay, por lo tanto, se hace imprescindible conocer las formas farmacéuticas y las vías de administración de los medicamentos que se van a utilizar en la práctica clínica.

El propósito de este texto es, entonces:

- Informar sobre las diferentes formas farmacéuticas utilizadas en la terapéutica, estableciendo la relación entre sus diferentes formas y las vías para su administración.
- Facilitar la identificación de las presentaciones farmacéuticas.
- Informar acerca de las características físicas de cada una de las formas farmacéuticas.
- Establecer claramente las diferencias entre las distintas vías de administración.

2. Formas farmacéuticas

Las formas farmacéuticas es el sistema físico que permite vehicular el principio activo para poder ser administrado. Están conformadas por:

- El *fármaco o principio activo*, que es el componente destinado a proporcionar una actividad farmacológica; es parte esencial del medicamento.
- Los *excipientes*, es decir cualquier elemento distinto al principio activo, presente en el medicamento utilizado en su fabricación, la cual facilitan. Sirven como soporte vehículo o base, contribuyen a la estabilidad, aspecto y aceptación por el paciente.

2.1. Clasificación

Según la forma de liberación del principio activo

- a) Formas farmacéuticas de liberación convencional: la liberación del principio activo no está deliberadamente modificada por un diseño de formulación particular.
- b) Formas farmacéuticas de liberación modificada: permiten alcanzar un perfil de concentración plasmática que garantiza la persistencia de la acción terapéutica del fármaco.

Según el estado físico

a) Formas sólidas

- Polvos: una o varias sustancias mezcladas (partículas finas y granulados).
- Cápsulas: paquetes gelatinosos que contienen el ingrediente activo y los excipientes. Las dosis se reblandecen, desintegran y disuelven a distintos niveles. Pueden ser:
 - Duras amiláceas (para ingredientes secos)
 - Blandas gelatinosas (para ingredientes oleosos)
 - De liberación prolongada
- Tabletas, pastillas, comprimidos y píldoras (esféricas): polvos comprimidos hasta lograr una forma sólida. Formadas por el medicamento + azúcar + goma arábiga, por ejemplo.

Sus modificadores pueden ser:

- Cubierta entérica (comprimidos)
- Cubierta saborizante (grageas)
- De liberación prolongada
- Supositorios (vía rectal): preparado que se ablanda y disuelve a la temperatura del cuerpo.
- Óvulos (vía vaginal): forma medicamentosa de gelatina y glicerina.

b) Formas semisólidas

- Pomadas o ungüentos: principio activo que se mezcla con grasas (vaselina, lanolina, parafina).
- Cremas: emulsiones líquidas viscosas de aceite en agua / agua en aceite.
- Pastas: no tienen compuestos oleosos en su composición (aquí entran los dentífricos).

c) Formas líquidas

- Soluciones: preparados líquidos en los que la sustancia activa está disuelta en agua o alcohol. Son de uso externo e interno.
- Jarabes: pueden tener alto contenido de azúcar.
- Infusiones: principios activos extraídos de vegetales.
- Colirio: de uso oftalmológico.
- Elixires: alto contenido de alcohol.
- Gotas nasales.
- Enemas.
- Colutorios (enjuagues bucales).
- Suspensiones: algunos antibióticos vienen en polvo, al que se le agrega agua para formar la suspensión.

d) Formas gaseosas

- Inhalaciones (de polvo seco): liberan partículas muy pequeñas con la inspiración.
- Aerosoles: asma.
- Nebulizaciones: hacen pasar una corriente de aire sobre un líquido, produciendo gotas muy finas del principio activo.
- Gases: oxígeno u óxido nitroso (anestésico).

3. Vías de administración

Es el camino que se elige para hacer llegar un medicamento hasta su destino.

3.1. Clasificación

Enterales

Las vías de administración enterales son las relacionadas con el aparato digestivo, dentro de las cuales están la vía oral y la rectal.

a) Vía oral

Es, por su facilidad de administración, la usada con mayor frecuencia en pacientes ambulatorios y conscientes que puedan deglutir.

Mediante esta se busca que el fármaco del medicamento llegue al estómago o intestino para que se libere y se produzca la absorción.

Ventajas:

- Facilidad de administración
- Economía
- Administración de dosis frecuentes
- Indolora

Desventajas:

- Irritación gástrica (con algunos medicamentos)
- Sabor desagradable (algunos medicamentos)
- Algunas sustancias pueden alterarse con alimentos o cuando llegan al estómago

Factores que influyen en la biodisponibilidad de fármacos por vía oral:

- Velocidad de vaciado gástrico
 - Forma farmacéutica
 - Motilidad intestinal
 - Presencia de alimentos
 - Medicamentos
-
- Biodisponibilidad en velocidad
- Biodisponibilidad en magnitud

En esta vía de administración tenemos que tener en cuenta el efecto de primer paso (será descrito en el apartado «Farmacocinética»).

b) Vía rectal

Ventajas:

- Acción local (laxante) o sistémica: supositorios y enemas.
- Útil en niños y ancianos, cuando no se puede utilizar la vía oral, para acciones sintéticas.
- Utilizable en pacientes inconscientes o con vómitos.
- De posible uso cuando el fármaco produce irritación gástrica.
- Posible evasión del efecto de primer paso.

Desventajas:

- Vía errática, de absorción variable (mayor plexo hemorroidal, mayor absorción).
- Falta de aceptación por algún paciente.
- Contraindicada en casos de diarrea.

Parenterales

Dentro de las vías de administración parenterales se encuentran tanto las que son por inyección como las intravenosas, intramusculares, intradérmicas, subcutánea y la vía tópica, que es la más utilizada por los odontólogos.

a) Vía intravenosa

- Solo permite la administración de sustancias acuosas.
- No hay absorción, por lo tanto, tampoco efecto de primer paso.

Ventajas:

- Manejo exacto de dosis
- Efectos más rápidos
- Administración de grandes volúmenes

Desventajas:

- Riesgo de contaminación (por agujas)
- Extravasación
- Choque de velocidad

b) Vía intramuscular

- No tan rápida como vía endovenosa.
- Adecuada para administración de formas de liberación sostenida.
- Posibles problemas: abscesos locales, escaras, administración accidental de sustancia oleosa en un vaso sanguíneo.

c) Vía subcutánea (tejido adiposo)

- Es dolorosa
- Limita la administración de grandes volúmenes
- Pueden producirse abscesos o escaras
- Es intradérmica (dermis)
- Pequeñas cantidades (hasta 0,5 ml)
- Pruebas de sensibilidad a fármacos

d) Vía tópica

Es la vía más utilizada por los odontólogos para la administración de antisépticos, medicación en endodoncia, anestésicos locales, dentífricos y colutorios.

VÍA PARENTERAL 4 FORMAS DE ADMINISTRACIÓN DE INYECTABLES		Vía	Usos	Aplicación	Utilidad
<p>Generación Elsevier www.generacionelsevier.es</p>	Intramuscular	Vacunas, analgésicos, antiinflamatorios, antibióticos, corticoides, etc.	Medicación en el músculo, no más de 15 ml. Suele utilizarse el cuadrante superior externo del glúteo, deltoides y vasto lateral de la pierna. Para niños menores de 3 años, se aplicará en el vasto lateral de la pierna.	Absorción más rápida que la subcutánea. El efecto aparece a los 15 minutos debido a la vascularización del músculo.	
	Subcutánea	Vacunas, heparinas e insulinas.	Introducir entre 1,5 ml y 2 ml. Las zonas más usadas para esta vía son la cara externa del brazo, cara anterior del muslo, tejido laxo del abdomen y la zona escapular de la espalda.	Absorción lenta	
	Intravenosa	Medicación urgente, tratamientos de sueroterapia y administración de fármacos diluidos.	Mediante la canalización de una vía venosa periférica o un catéter central.	Absorción inmediata.	
	Intradérmica	Pruebas cutáneas, vacunas.	Introducir en la dermis una cantidad de medicamento no superior a 0,3 ml. La zona más usada para el uso de esta vía es la cara anterior del antebrazo.	Fines terapéuticos, preventivos o de diagnóstico con el fin de observar si desencadena una respuesta inflamatoria local: Test de Mantoux, Test de Shick o pruebas de alergia.	

Figura 1. Vía parenteral.
Imagen extraída de <https://tinyurl.com/5f3vjz6v>

Video sugerido:

<https://www.youtube.com/watch?v=bhbAeCIFVwQ>



Buenas prácticas en farmacología, aspectos legales.

Farmacovigilancia y ecofarmacovigilancia

Asist. Dra. Camila Dotta

1. Buenas prácticas, aspectos legales

Las buenas prácticas se definen como el conjunto de procedimientos en el ámbito comercial o profesional que se consideran correctos o más efectivos, que reúnen los principios y requisitos para garantizar la integridad ética y científica de las investigaciones que prueban productos farmacéuticos en seres humanos.

En el siguiente documento, elaborado por la OMS, se encuentra todo lo referente a las buenas prácticas clínicas:

<https://apps.who.int/medicinedocs/documents/s18627es/s18627es.pdf>

En este capítulo encontraremos todo lo relativo al marco legal vigente en nuestro país sobre los medicamentos, los cosméticos y los dispositivos terapéuticos utilizados en la práctica odontológica, y los conceptos importantes con respecto a la temática.

Decreto ley 15.443 – Ley de Medicamentos. Farmacología

Capítulo I

Artículo 1°

Quedan sometidas a las disposiciones de la presente ley y a las reglamentaciones que el Poder Ejecutivo dicte la importación, representación, producción, elaboración y comercialización de los medicamentos y demás productos afines de uso humano.

[...]

Capítulo II - Definiciones

Artículo 2°.- Se entiende por medicamento toda sustancia o mezcla de sustancia destinadas a ser usadas en:

El tratamiento, mitigación, prevención o diagnóstico de una enfermedad, condición física o psíquica anormal o síntoma de ésta en el ser humano.

La restauración, corrección o modificación de las funciones fisiológicas de un ser humano.

Artículo 5°.- Se consideran medicamentos esenciales aquellos que, debiendo estar disponibles en todo momento, son los más apropiados para el tratamiento de las afecciones mayoritarias de la población, teniendo en cuenta la evolución de las prioridades en materia de atención sanitaria; los cambios de la situación epidemiológica, las estructuras y desarrollo de los servicios sanitarios y los progresos que se produzcan en el campo farmacológico y farmacéutico.

Se accede al decreto ley completo a través del siguiente enlace:
<https://legislativo.parlamento.gub.uy/temporales/leytemp9674144.htm#Art2>

Decreto ley 15.703 – Ley de Farmacias

Capítulo I - Competencia y Definiciones

Artículo 3º.- A los fines de la presente ley se entiende por cosmético toda sustancia y mezcla de sustancias preparada para ser utilizada en la limpieza, mejoramiento o alteración del cutis, piel, cabello, uñas o dentadura, incluyendo desodorantes y perfumes.

Artículo 4º.- A los fines de la presente ley se entiende por “dispositivo terapéutico” cualquier artículo, instrumento, aparato o artefacto, incluyendo sus componentes, partes o accesorios, para su uso en:

- a) El diagnóstico, tratamiento, atenuación o prevención de una enfermedad, desorden o estado físico anormal y sus síntomas.
- b) La restauración, corrección o modificación de una función fisiológica o de su estructura corporal.
- c) Evitar el embarazo.
- d) El cuidado de los seres humanos durante el embarazo o el nacimiento, o después de éste.

Se accede al decreto ley completo a través del siguiente enlace:
<https://legislativo.parlamento.gub.uy/temporales/leytemp6717108.htm>

Decreto 12/007 - Aprobación de las recomendaciones técnicas para la realización de estudios de bioequivalencia contenidas en el documento “Intercambiabilidad de medicamentos”

Capítulo I - Definiciones

Artículo 3º. - Medicamento intercambiable

Medicamento similar o alternativa farmacéutica que ha demostrado equivalencia biofarmacéutica con el medicamento de referencia, por alguno de los procedimientos establecidos en el presente decreto. [...]

Artículo 4º.- Medicamentos similares o equivalentes farmacéuticos

Es aquel que contiene el mismo principio activo en la misma concentración, forma farmacéutica, vía de administración, posología e indicación terapéutica pudiendo diferir solamente en las características relativas al tamaño y forma del producto, excipientes, envase y rotulado.

Capítulo IV – Rotulado

Artículo 18º.- El rotulado de estuches, envases y prospecto deberá ser escrito en idioma Español, y deberá incluir, además de lo dispuesto por las reglamentaciones vigentes, la siguiente información:

1. Estuche (envase secundario). Deberá figurar la categoría biofarmacéutica seguida de las siglas LI, LR, LP, y la leyenda “Medicamento intercambiable”, en ubicación y resalte que se determinará para ese fin por la Autoridad Sanitaria.

2. Envase (envase primario). En caso de no tener estuche, la información anterior deberá figurar en el envase.

3. Prospecto. La información contenida en el prospecto de un medicamento intercambiable no podrá ser inferior a la contenida en el medicamento de referencia, en lo que respecta a vía de administración y dosis, indicaciones terapéuticas, contraindicaciones, reacciones adversas, efectos colaterales, precauciones y advertencias, interacciones.

Se accede al decreto completo a través del siguiente enlace:

<https://www.impo.com.uy/bases/decretos/12-2007>

En los siguientes enlaces se accede a artículos relacionados con el tema:

<https://apps.who.int/medicinedocs/pdf/s4874s/s4874s.pdf>

http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1132-12962017000300013

2. Farmacovigilancia

La OMS define *farmacovigilancia* como la ciencia y las actividades relativas a la detección, evaluación, comprensión y prevención de los efectos adversos de los medicamentos o cualquier otro problema relacionado con ellos.

Se considera esencial dado sus objetivos, que son el **uso racional y seguro** de los medicamentos, la evaluación y la comunicación de los riesgos y beneficios de los medicamentos comercializados, y la formación y suministro de información a los consumidores acerca de los medicamentos.

En el siguiente enlace se accede al artículo de la OMS sobre farmacovigilancia:

https://eva.odon.edu.uy/pluginfile.php/47503/mod_resource/content/0/OMS%20Farmacovigilancia.pdf

Debemos considerar que el uso de medicamentos conlleva ciertos riesgos, dado que en mayor o menor medida todos los medicamentos poseen cierto grado de toxicidad.

Los problemas relacionados al uso de los medicamentos se encuentran dentro de la órbita de la farmacovigilancia, y están constituidos por una amplia variedad de efectos y situaciones relacionados a la prescripción, elaboración, circulación, almacenamiento y administración de los medicamentos.

La farmacovigilancia permite identificar reacciones adversas, interacciones medicamentosas o médico-alimenticias, intoxicaciones o fallas de calidad en los medicamentos y, por ende, falla en la respuesta terapéutica.

Tiene como objetivos lograr una mejor atención de la salud de los pacientes, con la mayor seguridad en relación con el uso de los medicamentos; contribuir a la evaluación de los beneficios, efectos adversos, efectividad y riesgo en el uso de medicamentos, promoviendo su uso seguro y racional, siempre basado en la evidencia científica, y la formación y suministro de información a los consumidores acerca de los medicamentos.

Es una práctica que comienza durante la investigación de los principios activos, en la fase I de los ensayos clínicos, siempre previo a su salida al mercado, y no finaliza nunca debido a las poblaciones reducidas, en las cuales se realizan pruebas de seguridad y eficacia en las diferentes fases de estudio y evaluación. De estas surgen las *reacciones adversas a los medicamentos*, es decir los acontecimientos nocivos y no intencionados que aparecen con el uso de un medicamento a dosis recomendadas, que implican una relación causal establecida entre la reacción y el medicamento. La OMS incluye los efectos tóxicos que se producen en presencia de factores que disminuyen la eliminación del fármaco o alteran su metabolización.

Debemos diferenciar el concepto de *reacción adversa a los medicamentos (RAM)* de *efecto adverso*, *efecto colateral* y *efecto secundario*.

Efecto adverso se define como un hecho adverso en específico, no deseado, experimentado por el paciente frente a la exposición a un fármaco, que puede o no estar relacionado a este, no pudiendo establecerse una causalidad entre ellos.

Efecto colateral es cualquier efecto, no intencionado, de un medicamento o producto farmacéutico, que se produce a dosis normales y que está relacionado con las propiedades farmacológicas del medicamento en cuestión.

Por último, el término *efecto secundario* se utiliza para describir un efecto no deseado, que se produce como consecuencia de la acción farmacológica del fármaco, pero que no forma parte de la propia acción.

2.1. Farmacovigilancia en odontología

En odontología la farmacovigilancia es de suma importancia debido a que podemos y debemos reportar reacciones adversas a medicamentos, a materiales dentales y a dispositivos terapéuticos odontológicos.

En la Facultad de Odontología, específicamente en la Cátedra de Farmacología y Terapéutica y en el Centro de Gestión de Medicamentos y Materiales Dentales funciona el Nodo Odontología de Farmacovigilancia, vinculado al Ministerio de Salud Pública y al Centro de Monitoreo Uppsala de la OMS. El Nodo es un emprendimiento institucional en el que se conjugan actividades de docencia, investigación, extensión universitaria y orientación en la asistencia de los efectos adversos a medicamentos, materiales dentales y dispositivos terapéuticos de uso odontológico.

3. Ecofarmacovigilancia

La ecofarmacovigilancia es una ciencia descrita por primera vez por Daughton, considerada como la ciencia y actividad relacionada con la detección, evaluación, comprensión y prevención de los efectos adversos de los fármacos volcados en el medioambiente.

A diferencia de la farmacovigilancia, que comienza con la vigilancia posterior a la comercialización de los medicamentos, la ecofarmacovigilancia empieza en su producción y culmina en la eliminación de estos. Además, involucra una mayor cantidad de participantes: los pacientes, los profesionales de la salud tanto humana como animal, así como a todos los que forman parte de la industria farmacéutica.

El concepto de *ecofarmacovigilancia* surgió porque, en los últimos años, los productos farmacéuticos de numerosas clases terapéuticas, como los medicamentos y los cosméticos,

entre otros —con alto impacto contaminante—, se han detectado en cantidades considerables en el ambiente, lo cual ha provocado gran preocupación entre los científicos y los ecologistas.

En este sentido, son diferentes las vías por las cuales los productos farmacéuticos llegan al medioambiente, por ejemplo la excreción del principio activo o de sus metabolitos a través de la orina o las heces de personas y animales; el descarte directo de medicamentos a través del inodoro o lavamanos; el vertido de las fábricas de estos productos a las aguas; los medicamentos veterinarios que se depositan en los suelos al tratar animales enfermos; el descarte en contenedores de basura domiciliaria, productos farmacéuticos destinados al cuidado de las plantas, etcétera.

Las consecuencias generadas por la contaminación ambiental con medicamentos y productos farmacéuticos son diversas, y tienen impacto negativo a corto y largo plazo. En el caso de la contaminación del agua y los suelos, esta contribuye a la extinción de especies, al desequilibrio en los ecosistemas, a consecuencias genéticas y de crecimiento tanto en seres humanos como en las diferentes especies animales. Asimismo, posibilita el desarrollo de bacterias resistentes a los antibióticos, dada la presencia de antibióticos en aguas superficiales y suelos.

3.1. Acciones para contrarrestar la contaminación ambiental causada por los medicamentos

En el ámbito del hogar, se puede gestionar los residuos apelando al uso racional, no depositar en bolsas de basura los medicamentos vencidos o que no se estén utilizando, no descartarlos en el inodoro o en corrientes de agua.

En el ámbito de la salud, como profesionales de esta área debemos hacer una prescripción responsable de los medicamentos, para garantizar que los pacientes solo reciban la cantidad necesaria; detectar aquellos medicamentos, materiales dentales, cosméticos que sean altamente contaminantes e intentar sustituirlos por aquellos que generen menor impacto; devolver medicamentos, materiales dentales o cosméticos vencidos en lugares habilitados para su posterior gestión.

En los siguientes enlaces se accede a artículos relacionados con el tema:

<https://www.medigraphic.com/pdfs/revcliescmed/ucr-2015/ucr154k.pdf>

https://files.sld.cu/medicamentos/files/2017/01/INFAC_Vol_24_n_10_farmacontaminacion.pdf

<http://investigacion.utmachala.edu.ec/proceedings/index.php/utmach/article/view/293/239>

Farmacodinamia

Br. Ignacio Varela

Asist. de la Cátedra de Farmacología y Terapéutica

1. Definición y concepto

La *farmacodinamia* es el estudio de los efectos bioquímicos, celulares y fisiológicos de los fármacos en el organismo y sus mecanismos de acción.

Se puede decir que es lo que el medicamento le hace al organismo y cómo lo hace.

1.1. Receptores

Los efectos de la mayor parte de los fármacos son consecuencia de su interacción con componentes macromoleculares del organismo. Los componentes macromoleculares se definen como receptores, con los que el fármaco interactúa para generar una respuesta celular o sistémica. Los receptores se ubican en la membrana celular y en los compartimientos intracelulares.

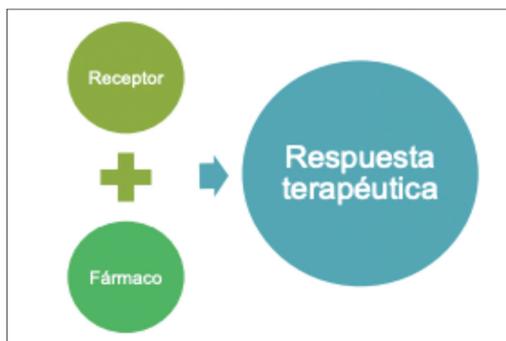


Figura 1. Eficacia de la unión fármaco-receptor.

1.2. Clasificación de receptores

- Receptores acoplados a un canal iónico
- Receptores acoplados a proteína G
- Receptores de hormonas
- Receptores unidos a enzimas
- Receptores intracelulares

1.3. Aceptores

Son entidades que no causan cambios directos en la respuesta bioquímica o fisiológica, pero sí alteran la farmacocinética, entre ellos se encuentran las proteínas plasmáticas como la albúmina.

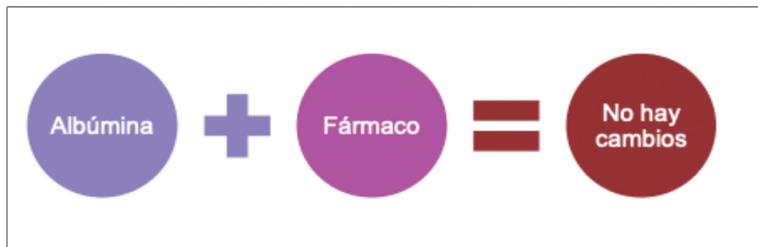


Figura 2. Aceptores.

Cuando los fármacos interactúan con receptores, pueden ocurrir diferentes fenómenos, que se expresan como diferentes parámetros farmacodinámicos, entre los que se encuentran:

- La *afinidad*, que es la capacidad de los fármacos de unirse a un receptor específico.
- La *actividad intrínseca*, que es la propiedad de los fármacos, una vez unidos al receptor, de generar un estímulo y desencadenar la respuesta farmacológica. Esta determinará la eficacia del fármaco.
- La *eficacia*, que es la magnitud de los cambios producidos por el fármaco en dicho receptor.
- La *potencia*, que refiere a la concentración de fármaco en la biofase para que aparezca el efecto farmacológico.

Todos estos parámetros se pueden expresar gráficamente en la *curva dosis–efecto*, que expresa en el eje de las ordenadas la intensidad del efecto farmacológico y en las abscisas la dosis de fármaco administrado.

Por otra parte, para que un fármaco de acción específica produzca una respuesta, este debe llegar primero al sitio donde se encuentra el órgano blanco conocido como *biofase* —proceso que se da en la etapa de distribución del fármaco en los procesos farmacocinéticos—; debe ser capaz de producir modificaciones en el receptor, que desencadenan el efecto característico: *eficacia o actividad intrínseca*, y también debe existir cierta atracción hacia el receptor y unirse a él (*afinidad*).

1.4. Fármacos agonistas y antagonistas

Un fármaco se comporta como *agonista* cuando tiene *afinidad* por el receptor y *eficacia* en su acción; los efectos inducidos por los fármacos agonistas reproducirán las respuestas fisiológicas mediadas por el receptor.

Por su parte, un fármaco *antagonista* es aquel que, si bien tiene *afinidad* por el receptor, *no posee eficacia*, lo que resultará en un bloqueo del efecto farmacológico o en una disminución de este por parte del agonista.

Tipos de agonistas

- *Agonista puro o completo*. Es aquel fármaco que presenta afinidad y actividad intrínseca máximas.
- *Agonistas parciales*. Son aquellos que muestran afinidad, pero cuya actividad intrínseca es menor que la de un agonista puro.
- *Agonistas inversos*. Son los que logran efectos opuestos a los producidos por los agonistas completos y parciales.

Tipos de antagonismo

- *Antagonismo competitivo*. Es el que se desarrolla cuando los fármacos compiten por el mismo receptor —el antagonista se une al receptor impidiendo que el agonista desarrolle su efecto—. Este tipo de antagonismo es reversible, y se revierte aumentando las concentraciones de agonista.
- *Antagonismo alostérico*. Se da cuando el inhibidor o antagonista no actúa en el mismo receptor R sino en una zona próxima R' íntimamente relacionada con él, disminuyendo la actividad intrínseca del agonista. Ejemplos: aspirina e ibuprofeno.
- *Antagonismo no competitivo*. En este caso el antagonista no actúa en el receptor sino en una zona relacionada a él, que es necesaria para el agonista. Este tipo de antagonismo no puede ser revertido aumentando la concentración del agonista.

El antagonista no competitivo da lugar a una disminución progresiva del efecto máximo a medida que se aumenta la dosis.

- *Antagonismo fisiológico*. Se produce cuando dos fármacos interactúan con receptores distintos que desencadenan respuestas o efectos farmacológicos opuestos, por ejemplo el que se produce entre la adrenalina y la histamina. La histamina es una amina endógena que juega un papel en las respuestas locales del sistema inmunitario, mediando procesos de inflamación y de alergia; al unirse a sus receptores H1 y H2 se manifiesta con una vasodilatación marcada, secreción de jugos gástricos, entre otras.

La adrenalina se une a los receptores beta 1 y beta 2, generando efectos vasoconstrictores y broncodilatadores, efectos contrapuestos a los nombrados previamente en la histamina.

- *Antagonismo químico*. Se da cuando el antagonista reacciona químicamente con el agonista, bloqueando su efecto.

1.5. Interacciones farmacodinámicas

- a) *Sinergismo*: dos fármacos son sinérgicos cuando al combinarlos se obtienen efectos superiores a los que se hubieran obtenido si se hubieran administrado de forma individual.
- b) *Sumación*: es un fenómeno farmacológico que ocurre cuando al administrar dos fármacos de manera conjunta el efecto final es igual a la suma de los efectos producidos cuando los fármacos se emplean individualmente.
- c) *Potenciación*: ocurre cuando el efecto es superior a la suma de los efectos individuales. Para que este fenómeno se exprese, los fármacos en cuestión deben cumplir ciertos requisitos, como no ser agonistas en el mismo receptor y que ambos produzcan el mismo efecto por distintos mecanismos de acción.

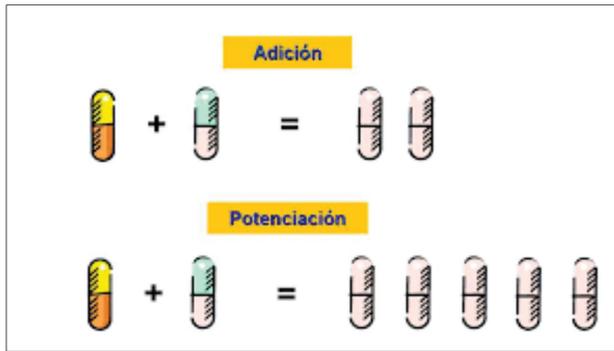


Figura 9. Interacciones.

2. Variabilidad biológica

No todos los individuos reaccionan de igual manera a la administración de un fármaco. Esto se debe a la variabilidad biológica, característica de los seres vivos.

La magnitud de la respuesta o la administración de una misma dosis es variable cuando se evalúan potencia, eficacia y pendiente en la curva dosis-respuesta. Así, la administración de la misma dosis de un fármaco a un grupo de pacientes produce el efecto esperado en la mayoría, pero en algunos individuos resulta ineficaz y en otros se observan efectos tóxicos.

Esta variabilidad en la respuesta a los fármacos depende de *factores farmacocinéticos que alteran los procesos de absorción, distribución y eliminación*, y, por lo tanto, de la relación entre la dosis que se administra y el nivel plasmático que se alcanza. Además, la variabilidad en la respuesta depende de factores farmacodinámicos que alteran la sensibilidad del organismo al fármaco y en consecuencia la relación entre los niveles plasmáticos y los efectos.

Entre los factores más importantes de la variabilidad, se encuentran los *fisiológicos*, como el patrón genético, alteraciones dietéticas (el consumo excesivo de alcohol o el consumo de cigarrillo, alteraciones vitamínicas, por mencionar algunas); la *edad* (no es lo mismo un niño que un adulto o un adulto mayor); el *estado fisiológico en el embarazo*.

También influyen factores *patológicos* que puedan afectar estructuras como los riñones, el hígado, la mucosa gástrica, etcétera.

Por último, pero no menos importantes, están los *factores iatrogénicos* que puedan generar respuestas negativas en el organismo, por ejemplo las interacciones entre medicamentos o entre medicamento-alimento que puedan alterar las respuestas terapéuticas esperadas.

Según el tipo de respuesta de los individuos a un fármaco, pueden considerarse individuos *hiperreactivos* a los que presentan efectos en dosis muy bajas de medicamento administrado e *hiporreactivos* a los que en dosis normales de un fármaco presentan una respuesta disminuida.

A continuación, algunos conceptos importantes vinculados a la variabilidad biológica:

- *Tolerancia*. Es una forma de hiporreactividad adquirida que se presenta ante la repetitiva exposición al fármaco. Si esta tolerancia se desencadena de manera muy rápida, se denominará *taquiflaxia*.
- *Idiosincrasia*. En farmacología este término refiere a una respuesta anormal a un fármaco, independientemente de la dosis y la intensidad de los efectos. No debemos confundir este término con las reacciones de hipersensibilidad o

de alergia, ya que estas necesitan una exposición previa a dicho agente para desarrollarse.

3. Efectos que no dependen del principio activo

- a) *Efecto placebo*: es el conjunto de afectos positivos sobre la salud que produce un acto médico (o cualquier acto con intención terapéutica) y que no se debe al efecto específico de dicho acto médico. Se trata, entonces, de un fenómeno psicológico.
- b) *Efecto nocebo*: se utiliza para calificar las respuestas o reacciones dañinas, desagradables e indeseables que manifiesta un sujeto al administrarle un compuesto farmacológicamente inerte, de tal manera que las respuestas orgánicas del sujeto no fueron generadas químicamente (como resultado directo de la acción del fármaco), sino más bien como consecuencia de las expectativas pesimistas propias del sujeto al pensar que el fármaco le causaría efectos dañinos, dolorosos y desagradables.

Escanea el código con la cámara de tu celular para ver el video.



4. Estudios ciego y doble ciego

- a) *Ciego simple*: estudio clínico controlado en el que generalmente los participantes desconocen la intervención asignada o los grupos de estudio (no saben si se les administró el placebo o la muestra terapéutica).
- b) *Doble ciego*: ni los investigadores ni los pacientes saben quién pertenece al grupo experimental o al grupo de control. Este tipo de estudios intenta disminuir la influencia de los prejuicios o la influencia no intencional sobre los resultados.

5. Bibliografía

Florez J. Farmacología humana. Barcelona: Masson; 1998.

Brunton LL, editor. Goodman y Gilman: las bases farmacológicas de la terapéutica. 12ª ed. Ciudad de México: McGraw Hill; 2011.

Velasco A et al., editores. Farmacología fundamental. Madrid, McGraw Hill; 2003.

Farmacocinética

Br. Ignacio Varela

Asist. de la Cátedra de Farmacología y Terapéutica

Br. Florencia González

Ay. de la Cátedra de Farmacología y Terapéutica

1. Definición y concepto

La farmacocinética es la rama de la farmacología encargada de seguir los procesos de liberación, absorción, distribución, biotransformación y eliminación de los fármacos. Estudia el curso temporal de las concentraciones de los fármacos en el organismo y construye modelos que ayudan a interpretar los datos obtenidos, y por tanto valorar o predecir la acción terapéutica o tóxica de un fármaco.

Llevando estas definiciones a algo más simplificado, se podría decir que la farmacocinética estudia «lo que el organismo le hace al medicamento».

Los procesos que determinarán la evolución temporal de las concentraciones plasmáticas del fármaco son la liberación, la absorción, la distribución, la metabolización y la excreción. Estos procesos no se dan de una manera sistematizada uno después de otro, sino que a veces pueden darse de manera simultánea.

Asimismo, no todos los procesos nombrados son obligatorios en todos los medicamentos; por ejemplo, en la vía parenteral intravenosa el proceso de absorción no tiene lugar ya que el medicamento se administra directamente en la sangre y la metabolización será nula para algunos antimicrobianos.

2. Pasaje del fármaco por el organismo

El pasaje de un fármaco por el organismo desde su administración hasta su eliminación es conocido por el acrónimo LADME.

L: liberación

A: absorción

D: distribución

M: metabolización

E: excreción

2.1. Liberación

Es el proceso mediante el cual el medicamento en una determinada forma farmacéutica desprende (libera) el principio activo.

Medicamento:

https://www.coflugo.org/docs/Medicamentos_que_debemos_saber.pdf

Forma farmacéutica:

https://med.unne.edu.ar/sitio/multimedia/imagenes/ckfinder/files/files/17_forfar.pdf

La liberación se dará en diferentes etapas:

- *Disgregación*. Es el paso de formas sólidas a partículas sólidas más pequeñas.
- *Disolución*. Corresponde al pasaje de formas sólidas a líquidas (solución).
- *Difusión*. Es el pasaje del fármaco disuelto a través de las membranas celulares.

Escanea el código con la cámara de tu celular para ver el video. ➔



La liberación de un medicamento puede verse afectada por diferentes factores, que en el laboratorio farmacéutico se pueden modificar con la finalidad de acelerar o enlentecer la velocidad de liberación del principio activo.

Estos factores modificables podrán ser:

- El tamaño de la partícula (a menor tamaño de partícula, mayor velocidad de liberación),
- la viscosidad (a mayor viscosidad, menor velocidad de disolución), y
- la agitación (la agitación aumenta la velocidad de disolución).

2.2. Absorción

El proceso de absorción es el pasaje del principio activo a través de las membranas celulares.

Todo medicamento posee una acción específica, y para poder efectuarla debe llegar a su receptor diana ubicado en el órgano efector. En la mayoría de los casos, para poder llegar al receptor, el principio activo debe pasar al torrente sanguíneo, desde donde se distribuirá hasta llegar al receptor.

Al igual que en la liberación, hay factores que afectarán los valores de absorción. Entre ellos, la liposolubilidad, el tamaño y forma de la molécula y la carga eléctrica son los más importantes.

Pasaje transmembrana de los fármacos

Las principales formas mediante las cuales las moléculas del principio activo pasan a través de las membranas celulares son la difusión facilitada, el transporte activo, la pinocitosis, la filtración a través de los poros y la difusión pasiva.

Difusión facilitada

Las membranas celulares están compuestas por una capa doble de lípidos, y solo podrán atravesarla de manera pasiva (sin gasto energético) aquellas sustancias que son liposolubles. La difusión facilitada se da en sustancias que no son liposolubles, y en las que la liposolubilidad que necesitan para poder difundir a través de las membranas es adquirida mediante la combinación con un transportador. Dicho transportador se encuentra presente en la misma membrana que se quiere atravesar.

Para que pueda llevarse a cabo este tipo de transporte es necesario un gradiente de concentración favorable, desde donde hay mayor concentración de soluto hacia donde hay menos concentración.

Transporte activo

El transporte activo se da mediante la acción de un transportador, al igual que el mecanismo anterior; pero a diferencia de aquel, este se da en un gradiente de concentración desfavorable, desde donde hay menor cantidad de soluto hacia el lado de la membrana donde hay más concentración. Para que este tipo de transporte sea factible es necesario un gasto de energía por parte del organismo.

Pinocitosis

Es un proceso mediante el cual las partículas del fármaco se fijan a receptores específicos ubicados en la membrana, la cual se invagina y habilita el pasaje al medio intracelular.

Filtración

Se da a través de los poros ubicados en la membrana, que son de un tamaño bastante reducido, lo que obliga a las moléculas del fármaco a ser aún más pequeñas para posibilitar este tipo de transporte, y al mismo tiempo tener una carga electronegativa específica que le permita difundir al medio intracelular.

Difusión pasiva

Es el medio utilizado por la mayoría de los fármacos, los que atraviesan las membranas por una disolución en la bicapa lipídica. Este fenómeno se produce a favor de un gradiente de concentración y sin gasto energético. La velocidad de paso de un lado al otro de la membrana depende directamente de la concentración de fármaco: a mayor concentración, mayor velocidad de paso, hasta igualar concentraciones a ambos lados. Se entiende por *velocidad de difusión* a la cantidad de sustancia que difunde en una unidad de tiempo determinada.

Es importante tener en cuenta que la mayoría de los fármacos son ácidos o bases débiles, y por lo tanto son electrolitos que en disolución se pueden hallar de dos formas: *ionizada* o *no ionizada*.

La fracción ionizada es hidrosoluble y la no ionizada es liposoluble, por lo cual es esta última la única que tiene facilidad para atravesar la membrana.

La cantidad de fármaco que se encontrará ionizado o no ionizado dependerá principalmente de tres factores: la naturaleza acida o básica del fármaco (pH fármaco), el pH del medio y el pKa del fármaco (valor de pH al cual el 50% del fármaco se encuentra en su forma ionizada). El pKa y el pH se relacionan por la ecuación de Henderson

Hesselbach, que permite conocer la fracción del fármaco que se ioniza y la fracción que queda sin ionizarse. Así, las variaciones de pH condicionan la cantidad de fármaco ionizado y no ionizado, y en consecuencia la cantidad de fármaco que atraviesa la membrana. Al modificar el pH, entonces, se regula la cantidad de fármaco que atraviesa las membranas biológicas.

$$\text{pH} = \text{pK}_a + \log \left(\frac{[\text{sal}]}{[\text{ácido}]} \right)$$

Figura 1. Ecuación de Hesselbach.

En el siguiente enlace se accede a más información relacionada con el tema:
http://www7.uc.cl/sw_educ/enfermeria/viaparenteral/html/contenidos/absorcion.html

Parámetros farmacocinéticos

Dentro de los parámetros farmacocinéticos se encuentra la biodisponibilidad, que es el porcentaje de fármaco administrado que es capaz de alcanzar la circulación sistémica.

Hay diferentes factores que afectarán la biodisponibilidad, como por ejemplo la vía de administración utilizada y la técnica de fabricación de la forma farmacéutica, y el efecto de primer paso hepático, o sea la metabolización del fármaco absorbido en el tracto gastrointestinal que llega al hígado a través de la vena porta y que se metaboliza en él antes de llegar a la circulación sistémica. Este efecto disminuye de manera variable la concentración plasmática.

La vía de administración puede mejorar la biodisponibilidad; en el caso de la vía parenteral o la vía sublingual, se evade este efecto de primer paso.

Otro parámetro farmacológico muy importante es la curva de concentración plasmática, que se usa para determinar la cantidad de fármaco que se absorbe o que se encuentra biodisponible para lograr el efecto farmacológico deseado.

La vida media, por su parte, es el tiempo que tarda en eliminarse el 50% de la concentración plasmática alcanzada por una dosis de medicamento, es decir el lapso necesario para que la cantidad de fármaco presente en el organismo (o en plasma sanguíneo) disminuya a la mitad. Este parámetro farmacológico es de vital importancia para determinar los intervalos entre dosis.

Las concentraciones plasmáticas de los fármacos se definen como la cantidad de fármaco presente en el plasma sanguíneo, caracterizadas de la siguiente manera:

- *Concentración plasmática máxima.* Es la máxima concentración de medicamento que se obtiene en el plasma con la administración de una dosis determinada.
- *Concentración terapéutica.* Es la concentración o rango de concentración en la que el medicamento es capaz de producir el efecto terapéutico deseado.
- *Concentración tóxica mínima.* Es el límite de concentración plasmática de un medicamento por encima del cual empiezan a aparecer los efectos tóxicos.
- *Concentración subterapéutica.* Es el límite de concentración plasmática de un fármaco por debajo del cual no se obtienen efectos terapéuticos, pero que puede ocasionar reacciones adversas.

2.3. Distribución

Luego de que el fármaco ha sido absorbido y se encuentra en el torrente sanguíneo, este es distribuido mismo por la circulación hacia los diferentes tejidos del organismo.

Para hacerlo las moléculas de fármaco pueden movilizarse solas o unidas a diferentes proteínas que se encuentran en el plasma, entre las cuales se puede nombrar la albúmina (que es de las más abundantes) y la glucoproteína ácida α 1 (que se une a los fármacos básicos).

La unión inespecífica a otras proteínas plasmáticas generalmente ocurre en un grado mucho menor. La unión por lo regular es reversible. Además, ciertos fármacos se pueden unir a proteínas que funcionan como proteínas portadoras de hormonas específicas, tal es el caso de la unión del estrógeno o la testosterona a la globulina fijadora de hormonas sexuales, o la unión de la hormona tiroidea a la globulina fijadora de tiroxina.

En concreto, como se mencionaba previamente, los fármacos viajan solos o unidos a estas proteínas y se distribuirán por los diferentes tejidos, de los cuales se debe tener en cuenta que no todos son iguales. Sus características de volumen, flujo sanguíneo regional y permeabilidad capilar incidirán directamente en la perfusión del fármaco en dicho tejido. También jugarán un rol muy importante las características propias del fármaco y su capacidad de interactuar con los órganos y compartimientos en cuestión, y ni que hablar de las características propias del paciente, como su gasto cardíaco y sus variaciones anatómicas.

La siguiente gráfica (figura 2) muestra las distintas concentraciones que alcanza el mismo agente farmacológico en distintos tejidos y compartimientos.

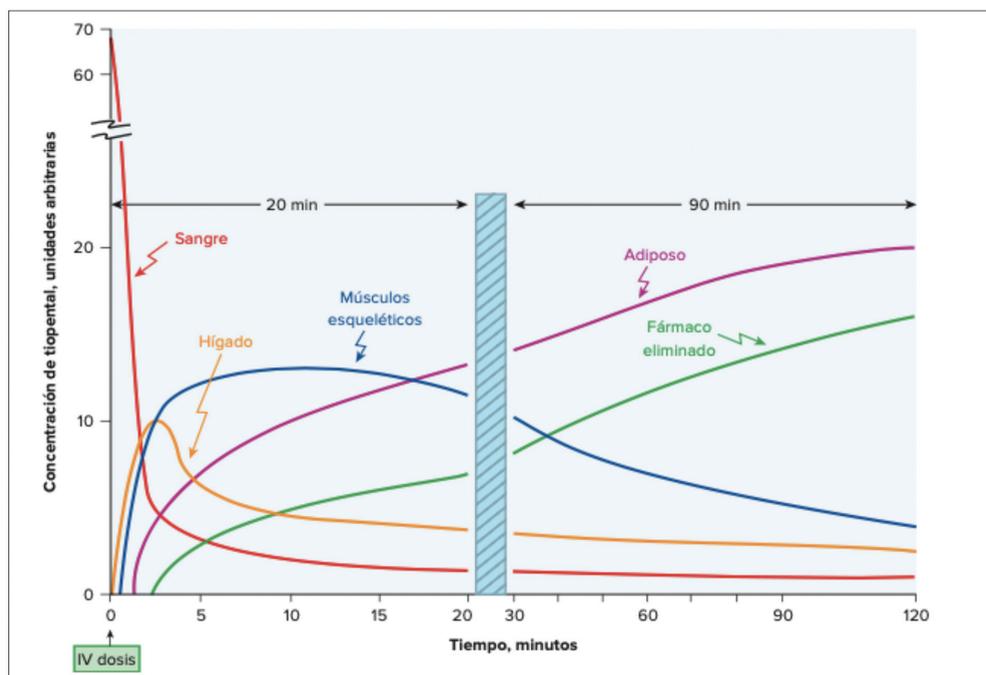


Figura 2. Concentraciones alcanzadas por el mismo agente farmacológico en distintos tejidos y compartimientos. Gráfica extraída de Brunton L, editor. Goodman y Gilman: las bases farmacológicas de la terapéutica. 13ª ed. Ciudad de México: McGraw Hill; 2018.

2.4. Metabolización

Se define *metabolización* como aquellas alteraciones bioquímicas por medio de las cuales las moléculas del fármaco son transformadas en sustancias más ionizadas, polares e hidrosolubles, con la finalidad de facilitar su eliminación por el organismo. La metabolización sucede gracias a la actividad enzimática.

La biotransformación que se da durante este proceso juega un papel fundamental en el tiempo de acción de los fármacos. Estos, al ser degradados, generan metabolitos, que pueden ser activos e inactivos (no ejercen ninguna acción). También hay ciertos fármacos que originalmente se administran como una molécula inactiva que al metabolizarse producen metabolitos activos, los que ejercerán una acción terapéutica, a este proceso se le llama bioactivación de profármacos.

Entre los fármacos que pueden administrarse originalmente como activos y al mismo tiempo al ser metabolizados generar metabolitos que también poseen actividad, se encuentra el ácido acetil salicílico o aspirina.

Del mismo modo, existen fármacos activos que son factibles de metabolizarse por distintas vías, y dependiendo de la vía de metabolización dar como producto metabolitos tóxicos (el paracetamol, por ejemplo).

Estos procesos de biotransformación que se dan durante la metabolización tienen lugar en dos fases: I y II.

Las reacciones de la fase I convierten la molécula original en una molécula mucho más hidrosoluble, a través de reacciones de óxido reducción e hidrólisis.

La fase II o de conjugación, en tanto, consiste en la adición a compuestos electrofílicos endógenos que aumentan la ionización e hidrosolubilidad, favoreciendo la eliminación por parte de los riñones.

Los fármacos pueden ser metabolizados atravesando las dos fases, pasar solo por la fase I o directamente pasar a la fase II.

2.5. Excreción

La eliminación o excreción es el pasaje de los medicamentos de la circulación al exterior del organismo. Dichos procesos siguen los mismos principios de pasaje de membranas visto en los procesos de absorción.

Al eliminar estas moléculas de medicamentos, estas son eliminadas como sustancias no modificadas, o como metabolitos. Aquellas sustancias más liposolubles son eliminadas con mucha mayor dificultad, y aquellas más hidrosolubles son eliminadas de manera más simple por parte del organismo.

El riñón es el órgano que más se relaciona con los procesos de eliminación de los medicamentos. Sin embargo, la eliminación también puede darse a través de la vía biliar, la pulmonar, la salival, la gástrica, la intestinal y a través de la leche materna.

La excreción renal de fármacos es el resultado de tres procesos:

- 1) *Filtración glomerular*. En este proceso pasan a la orina todos los fármacos que se encuentran en forma libre disueltos en el plasma, que poseen un peso molecular menor a los 70.000 dalton. Este paso puede estar condicionado por diferentes variables, como la edad, la presencia de algunas sustancias, el embarazo y algunas patologías.

2) *Secreción tubular*. La secreción tubular renal puede desarrollarse de dos maneras, ya sea mediante procesos activos o pasivos. En general, los fármacos utilizan los mismos procesos de excreción que las sustancias endógenas, por lo cual estos procesos no funcionan de manera tan selectiva. En los fármacos que se excretan por secreción tubular no importa cuál sea la fracción libre o la que se encuentre unida a proteínas, siempre y cuando dicha unión sea reversible. Es importante saber que el transporte activo tiende a saturarse.

3) *Reabsorción tubular*. Mediante la reabsorción tubular los fármacos que fueron filtrados o secretados a los túbulos renales pueden ser nuevamente reabsorbidos para volver a la circulación sistémica. Este proceso de reabsorción se desarrolla generalmente de forma pasiva, aunque existen casos en los que se realiza de forma activa.

En los procesos de reabsorción pasiva de las sustancias ácidas o básicas, es muy importante el valor de pH del medio. De este modo, acidificando o alcalinizando la orina pueden regularse los procesos de excreción de los ácidos o bases débiles; este procedimiento es utilizado en situaciones de intoxicación.

La segunda vía en importancia en la eliminación de los fármacos es el sistema hepatobiliar. A través de la bilis se eliminan sustancias de peso molecular alto. Estos procesos se dan de forma activa y sirven mucho para tratar infecciones biliares. Los fármacos también pueden ser eliminados por las heces.

La vía pulmonar también es relevante a la hora de excretar anestésicos inhalatorios y fármacos que sean administrados por dicha vía.

Respecto de la excreción por medio de la leche materna, esta debe ser monitoreada en madres lactantes. También debe ser controlada la concentración de fármaco en la leche; generalmente dicha concentración es muy baja, pero puede haber casos en los que se produzcan reacciones adversas en el lactante.

La excreción por saliva, sudor y lágrimas es poco importante en cantidad.

La *vida media plasmática de eliminación* es el tiempo que tarda una concentración de fármaco en plasma en reducirse a la mitad. Es un valor clave a la hora de decidir las pautas de administración o posología. Son necesarias la suma de cinco vidas medias para eliminar de manera completa el fármaco del organismo.

Por otra parte, el aclaramiento, depuración o *clearance* es la capacidad de un órgano para eliminar un fármaco. En general, los factores que alteran la función renal o hepática pueden variar el tiempo de aclaramiento.

3. Ejerciciosⁱ

1. Podemos entender a la farmacocinética como:

- a) Lo que el organismo le hace al medicamento.
- b) Lo que el medicamento le hace al organismo.

ⁱ Respuestas: 1- a; 2-b; 3-a; 4-b

2. Todos los medicamentos, al liberar el principio activo, pasan por todas las etapas farmacocinéticas.

- a) Verdadero
- b) Falso

3. La mayoría de los fármacos atraviesan las membranas celulares por:

- a) Difusión simple pasiva
- b) Pinocitosis
- c) Transporte activo

4. Un profármaco es:

- a) Una sustancia que ingresa al organismo activa y se inactiva al ser eliminada.
- b) Una sustancia que ingresa al organismo inactiva y se activa en el hígado.

4. Bibliografía

Florez J. Farmacología humana. Barcelona: Masson; 1998.

Brunton LL, editor. Goodman y Gilman: las bases farmacológicas de la terapéutica. 12ª ed. México: McGraw Hill; 2011.

Velasco A et al., editores. Farmacología fundamental. Madrid, McGraw Hill; 2003.

Antisépticos

Dra. Camila Dotta

Asist. de la Cátedra de Farmacología y Terapéutica

1. Definición y concepto

Los antisépticos son agentes químicos de aplicación tópica capaces de destruir o inhibir el crecimiento de microorganismos en tejidos vivos (piel, mucosas, dientes). Algunos antisépticos pueden también actuar como desinfectantes, es decir como agentes químicos capaces de destruir o inhibir el crecimiento de microorganismos en objetos inanimados, y son utilizados para la desinfección de las diferentes áreas del consultorio, superficies, objetos e instrumental.

2. Utilidad y objetivos del uso de los antisépticos

Los antisépticos son eficaces para realizar la antisepsia de piel, mucosas, dientes y dentina, previo a cualquier maniobra quirúrgica, para disminuir la carga microbiana. Además, se usan como conservantes de especialidades farmacéuticas. Pueden tener propiedades cáusticas y por ello también se usan como obtundentes del dolor. Dependiendo de su espectro de acción, son eficaces en el tratamiento local de infecciones bacterianas, fúngicas y virales.

Los objetivos buscados con su uso son disminuir la carga bacteriana y con ello minimizar el desarrollo de una infección.

Un antiséptico debe poseer propiedades específicas para cumplir con los usos y objetivos anteriormente descritos, entre ellas rápida acción, no inactivarse en presencia de materia orgánica, eficacia prolongada, baja tensión superficial para poder estar en íntimo contacto con la superficie donde se aplica y no ocasionar irritación, dolor o alergia.

Para lograr un uso eficaz de los antisépticos debe limpiarse la piel previamente a su aplicación, debe tenerse en cuenta su fecha de elaboración y de vencimiento, y su concentración terapéutica.

A la hora de elegir un antiséptico deben considerarse algunas características: su espectro de actividad, su latencia, si posee o no efecto residual, si existe interferencia con la materia orgánica en su acción y las posibles reacciones adversas a nivel local o sistémico.

3. Mecanismo de acción

El mecanismo de acción de cada antiséptico es diferente, pues depende de su estructura química. En general, algunos ejercen su acción terapéutica a través de la oxidación del protoplasma bacteriano, otros desnaturalizan las proteínas bacterianas y otros tienen una acción de tipo detergente, aumentando la permeabilidad de las membranas bacterianas.

Existen factores que influyen en la acción de cada antiséptico en específico, por ejemplo el tipo y la concentración de microorganismos presente, la concentración del agente, el tiempo de exposición, la temperatura y el pH, la presencia o no de material orgánico o extraño y la resistencia del microorganismo al antiséptico.

4. Clasificación

De acuerdo con el grupo químico, se clasifican en:

- Alcoholes
- Oxidantes
- Halógenos
- Fenoles
- Biguanidas
- Aceites esenciales
- Amonios cuaternarios

4.1. Alcoholes

Los alcoholes han sido por tiempo utilizados ampliamente como desinfectantes o antisépticos. Su mecanismo de acción se basa en la reducción de la tensión superficial con desnaturalización de proteínas y alteración de la permeabilidad de las membranas citoplasmáticas microbianas. Poseen acción bactericida inmediata, limitado efecto residual y pierden eficacia en presencia de materia orgánica.

Se clasifican dependiendo del número de carbonos que presentan en su cadena.

Alcohol etílico

Es bactericida de acción intermedia cuando se evalúa como desinfectante. Destruye bacterias grampositivas y gramnegativas, su acción es variable frente a hongos y virus —hepatitis B (HBV) y VIH—, pero es inactivo frente a esporas. Su concentración óptima como antiséptico y desinfectante es al 70% (o 70°); concentraciones de 95% y 96% actúan como desengrasantes, causando solo deshidratación de los microorganismos. Puede ocasionar un efecto irritante por su uso prolongado y en zonas donde la piel o mucosas se encuentran lesionadas o erosionadas.

Se deben respetar las condiciones establecidas por el fabricante para su almacenamiento debido a que son volátiles e inflamables.

Dentro de las reacciones adversas descritas para el etanol están la xerodermia, heridas o úlceras y acción neurolítica.

4.2. Oxidantes

Los oxidantes son compuestos bactericidas que ejercen su acción antimicrobiana generando oxígeno nascente, oxidando las estructuras bacterianas. Poseen escasa capacidad de penetración, acción débil y transitoria, y estabilidad baja. Se inactivan en presencia de materia orgánica.

Peróxido de hidrógeno

Conocido comúnmente como agua oxigenada, libera oxígeno que ataca lípidos, proteínas y el ADN bacteriano. Es activo frente a bacterias (más frente a gramnegativos y especialmente frente a anaerobios), hongos y algunos virus. Se descompone en presencia de metales, sales metálicas, calor y agitación.

El agua oxigenada disponible comercialmente para uso en humanos se encuentra en concentración de 3% o 10 volúmenes. Esta concentración se utiliza para enjuagues bucales y lavado de heridas. Al 6% o 20 volúmenes se comporta como esporicida y se emplea para desinfección de instrumental y superficies.

En odontología se utiliza en técnicas de blanqueamientos de piezas vitales y no vitales, en concentraciones de 10%, 20% y 30%. También es útil para la limpieza de cierto tipo de úlceras o heridas y para el tratamiento de la gingivitis ulcerosa necrotizante.

Su uso a largo plazo genera irritación de la piel o mucosas, hipertrofia de las papilas linguales en caso de uso prolongado como enjuague bucal.

4.3. Halógenos

Los compuestos halogenados son un grupo de compuestos no metálicos, formadores de sales haloideas. Los compuestos de cloro y yodo son los halógenos más utilizados. Poseen acción bactericida y son activos frente a bacterias grampositivas y gramnegativas, fungistático (especialmente para *Cándida albicans*), viricida (incluyendo el virus de la HBV y HIV-1).

Compuestos clorados – Hipoclorito de sodio

El principio activo es el ácido hipocloroso no disociado.

Se utiliza como antiséptico y desinfectante en diferentes concentraciones. Es corrosivo para metales. Es inestable y su actividad disminuye por efecto de la luz y la temperatura.

El envasado puede afectar su eficacia; deben adquirirse aquellos que se comercializan en envases opacos y con fecha de elaboración y vencimiento. Sin embargo, aun en su envase original de plástico opaco, cerrado y resguardado de la luz, las concentraciones de cloro activo se reducen en un 40% a un 50% después de 30 días de fabricado.

Las soluciones no deben prepararse con agua caliente debido a que se forma trihalometano (cancerígeno animal).

En odontología es utilizado en endodoncia para irrigación de conductos radiculares al 2,5% o 5%. Posee propiedades blanqueantes, desodorizantes, disolvente de materia orgánica.

Como desinfectante se utiliza en concentraciones de 0,5%.

Compuestos yodados

Son activos frente a bacterias gramnegativas y grampositivas, micobacterias, hongos y virus con y sin envoltura lipídica. La acción sobre esporas es menor que la acción del yodo elemental y depende de la concentración.

Los más empleados son la yodopovidona (polivinilpirrolidona yodada).

Debe emplearse en soluciones al 10% para asegurar una concentración en yodo libre igual o superior al 1%. A mayor dilución se libera más yodo libre. En soluciones jabonosas o como jabón sólido es útil para limpieza de manos y para limpieza prequirúrgica de la piel.

La aplicación de antisépticos yodados tanto a la madre en los momentos previos al parto como al recién nacido provoca una sobrecarga yodada incontrolada. La absorción del yodo a través de la piel de la madre es tan rápida que la yodemia en sangre de cordón aumenta en un 50%, provocando un bloqueo transitorio o permanente de la tiroides, por lo que se desaconseja su uso perinatal.

Yodoformo o triyodometano

En odontología se utiliza el yodoformo como antiséptico, que es un polvo de color amarillento, con un alto porcentaje de yodo (97%), con acción bactericida. Para potenciar su efecto se asocia con otros antisépticos, y se conforman diferentes tipos de pastas para

aplicación intraconducto. También se asocia con eugenol, formando un apósito que se coloca con una gasa dentro del alveolo dental como tratamiento de la alveolitis.

4.4. Fenoles

Son alcoholes aromáticos (cresol, fenol). Su mecanismo de acción es similar al de los alcoholes, con acción bactericida a bajas concentraciones, y causa daño a las membranas con pérdida de los constituyentes citoplasmáticos, desnaturalizando las proteínas.

Como reacciones adversas se describen: acciones irritantes y tóxicas a nivel gastrointestinal, del sistema nervioso central y cardiovascular.

Tipos de fenoles

- Creolina
- Eugenol: derivado fenólico conocido comúnmente como «esencia de clavo», es utilizado desde hace varios siglos en la práctica odontológica. Su apariencia es la de un líquido transparente. Es utilizado en combinación con yodoformo en el tratamiento de las alveolitis, con el óxido de zinc como cemento de obturación temporaria y en el cemento de Grossman utilizado para obturaciones de endodoncias. Posee acción bactericida, propiedades sedativas, es obtundente del dolor.
- Formocresol: antiséptico aldehído utilizado en necrosis sépticas pulpares y pulpectomías de los dientes deciduos.
- Paramonoclorofenol alcanforado: antiséptico que libera cloro naciente. Se utiliza en el tratamiento de piezas con vitalidad pulpar y necrosis. Se asocia al alcanfor para aumentar su poder antiséptico. Posee toxicidad sobre tejidos vivos.
- Triclosán: antiséptico bisfenol clorado, que se ha incorporado a dentífricos y colutorios en concentraciones del 0,2-0,3% combinado con sales de zinc (aumentan la reducción de placa).

4.5. Biguanidas - clorhexidina

Es un agente de elección como antiplaca con una eficacia en su reducción del 75%. Se une a la hidroxiapatita del esmalte, a la película adquirida y a las proteínas salivales.

Posee buena estabilidad a temperatura ambiente y a un pH comprendido entre 5-8 es fotosensible. Se descompone con el calor en cloroanilina. Posee gran sustantividad.

A bajas concentraciones se comporta como bacteriostático y en altas como bactericida.

Clorhexidina

Se usa en solución hidroalcohólica al 0,12% como colutorio, en solución acuosa al 2% para antisepsia de piel y mucosas previo a diferentes intervenciones en cavidad bucal. Al 1% en forma de geles y barnices, para aplicación local, y clorhexidina 4% en emulsión con agente espumante para lavado prequirúrgico de manos y como antiséptico general en profilaxis.

Su uso prolongado por más de 15 días genera tinción de las piezas dentales, así como también sabor metálico, por lo que se su uso debe limitarse en el tiempo.

4.6. Aceites esenciales

Son sustancias volátiles de intenso olor que se extraen de plantas aromáticas. Se han usado en colutorios y caramelos durante años. Entre ellos encontramos el timol, el mentol y el eucaliptol.

Tienen amplio uso en la industria alimenticia y cosmética; su principal actividad terapéutica es como antimicrobiano. Pueden provocar alergia a personas sensibles a ciertos terpenoides.

Son insolubles en agua pero solubles en alcohol, grasas, ceras y aceites vegetales.

Su mecanismo de acción consiste en la alteración de la pared celular (extracción de liposacáridos y ácidos) y la inhibición de enzimas bacterianas.

4.7. Amonios cuaternarios

Los compuestos de amonio cuaternario son compuestos catiónicos de nitrógeno con carga positiva. Son compuestos antimicrobianos considerados activos potentes por su potencial antiséptico y desinfectante.

Su mecanismo de acción se basa en lesionar la membrana celular debido a la desorganización en la disposición de las proteínas y fosfolípidos, interfiriendo en el metabolismo energético.

Tienen acción bactericida. Son activos frente a bacterias grampositivas y gramnegativas, fungicidas y viricidas.

Cloruro de cetilpiridinio

Previene la formación de placa bacteriana y ayuda a reducir su acumulación, previene también la aparición o el desarrollo de gingivitis.

Se utiliza en dentífricos y colutorios asociado con otros antisépticos.

En los siguientes enlaces se accede a artículos relacionados con el tema:

http://www.tendenciasenmedicina.com/Imagenes/imagenes34/art_13.pdf

<http://revistas.uss.edu.pe/index.php/SVS/article/view/1280/1176>

<http://www.dspace.uce.edu.ec/bitstream/25000/21187/1/T-UCE-0015-ODO-335.pdf>

Dentífricos y colutorios

Dra. Camila Dotta

Asist. de la Cátedra de Farmacología y Terapéutica

1. Introducción, definición y concepto

La correcta higiene bucal es la herramienta más eficaz, económica y de mayor alcance para la prevención de caries y paradenciopatías. Su principal objetivo es el correcto control de la placa microbiana, para lo cual se utilizan métodos de remoción mecánicos y químicos. Los dentífricos facilitan la eliminación de la placa dental, y complementan la acción mecánica del cepillado dental.

En este apartado vamos a retomar conceptos tratados anteriormente, como, por ejemplo, el de *antisépticos*.

Los antisépticos son toda sustancia que mata o impide el crecimiento de microorganismos y que es adecuada para el uso tópico en tejidos vivos: piel, mucosas, dientes, pero no para el uso interno. Se encuentran muchos antisépticos para uso local tópico vehiculizados en dentífricos y colutorios, utilizados para el tratamiento de algunas patologías a nivel de la cavidad bucal y como coadyuvantes en la higiene bucal diaria.

En nuestra legislación, los cosméticos y dispositivos terapéuticos son definidos en la Ley 15.703, artículos 3 y 4. Como *cosmético* se define a toda sustancia y mezcla de sustancias preparada para ser utilizada en la limpieza, mejoramiento o alteración del cutis, piel, cabello, uñas o dientes. Y como *dispositivo terapéutico* a cualquier artículo, instrumento, aparato o artefacto, incluyendo sus componentes, partes o accesorios, para su uso en el diagnóstico, tratamiento, atenuación o prevención de una enfermedad, desorden o estado físico anormal y sus síntomas; la restauración, corrección o modificación de una función fisiológica o de su estructura corporal, etcétera.

2. Dentífricos

Son muestras homogéneas y estables de diversos compuestos en variadas proporciones, cuya presencia y concentraciones dependen del tipo de producto ofrecido por el fabricante. Tienen efectos terapéuticos capaces no tan solo de prevenir enfermedades, sino de regenerar lesiones de caries en estadios iniciales.

2.1. Componentes

Los dentífricos son utilizados como un sistema de administración de agentes terapéuticos a la cavidad bucal. Estos contienen en su formulación base: *abrasivos*, *humectantes*, *conservantes*, *aglutinantes*, *espumantes*, *saborizantes* y *colorantes*. Además, tienen en su composición agentes terapéuticos para la prevención de caries, para el tratamiento de la gingivitis, con actividad anti-sarro (fluoruros, zinc y arginina, cloruro de cetilpiridinio), para el tratamiento de la hipersensibilidad dentaria (como bicarbonato de arginina, complejo de carbonato de calcio, nitrato de potasio o fluoruro de estaño estabilizado), etcétera.

Los *abrasivos* facilitan el arrastre de placa dental adherida al diente, son preparados en forma de granos muy pequeños para no desgastar en exceso los dientes (pueden ser carbonato de calcio o sílica, dependiendo de la formulación del fabricante).

Los *humectantes*, por su parte, se utilizan para prevenir el secado y endurecimiento del dentífrico cuando entra en contacto con el aire. Podemos encontrar en las diferentes formulaciones glicerol, sorbitol, propilenglicol.

Los *aglutinantes* o *espesantes* son gomas naturales, imprescindibles para mantener la suspensión estable, lo cual hacen aumentando la viscosidad.

Los *conservantes*, en tanto, evitan la colonización de microorganismos en el dentífrico.

Los *espumantes* o *detergentes*, como el lauril sulfato de sodio, ayudan a crear una suspensión estable, lo cual favorece una limpieza efectiva.

El *sabor* y *aroma* del dentífrico son de las características más notables. Como edulcorantes no cariogénicos se emplean la sacarina sódica, el ciclamato sódico, el xilitol, el eucaliptol y el mentol, y aromatizantes frutales, mentolados, con olor a canela, etcétera.

2.2. Mecanismo de acción

Los dentífricos con actividad antisarro interfieren en la precipitación de las sales minerales de la saliva, impidiendo la mineralización de la placa.

La acción blanqueadora en los dentífricos de esta categoría está dada por los agentes abrasivos que poseen, que son de mayor tamaño y se encuentran en mayor cantidad en comparación a los dentífricos convencionales.

El flúor es el componente principal de los dentífricos. Tiene efecto anticaries por su participación en el proceso de desmineralización–remineralización, y sustituye la hidroxiapatita del esmalte por fluorapatita, la cual es más resistente al ataque ácido bacteriano.

Los dentífricos desensibilizantes bloquean el dolor causado por el intercambio de fluidos entre los túbulos dentinarios y la pulpa, dado que esclerosan o sellan los túbulos que quedan expuestos.

2.3. Conservación

El flúor en los dentífricos se encuentra de dos formas, una insoluble, que se encuentra unido a los demás componentes del dentífrico, y otra soluble, que se encuentra biodisponible para su absorción, interfiriendo así en el proceso desmineralización–remineralización que se produce en la estructura dental por el ataque ácido de las bacterias. Luego de un año de fabricación, los dentífricos deben conservar al menos 60% de este; el flúor soluble disminuye con el paso del tiempo, aumentando así el flúor insoluble.

2.4. Flúor

El flúor es el primer elemento de la familia de los halógenos que se encuentra en la naturaleza, y es uno de los más abundantes, ocupando el puesto número 17. Es considerado el más electronegativo, por esto lo encontramos en la naturaleza formando compuestos con los metales, dando lugar a los fluoruros (NaF, CaF₂, SnF₂).

Tiene una gran afinidad por el calcio, por lo que se asocia a los tejidos calcificados (huesos y dientes).

El flúor se encuentra en la forma de su ion fluoruro (F⁻), y está presente en diferentes minerales (fluorita, criolita, fluorapatita), en el agua de mar, en la atmósfera, en la vegetación, y en diferentes alimentos y bebidas.

Mecanismo de acción

Los fluoruros tienen una importante acción preventiva frente a la caries dental, y el principal objetivo de su uso es depositar este anión en la capa superficial del esmalte para formar fluorapatita, que es mucho más resistente a la desmineralización. De esta manera se forman cristales más grandes con menos imperfecciones. El esmalte tiene menor contenido de carbonato, por lo que la solubilidad es menor.

Las vías de administración del flúor son dos: administración sistémica a través del agua fluorada, sal fluorada, comprimidos, y la administración tópica a través de los dentífricos, colutorios, geles y barnices.

Fluoruros de aplicación profesional

- *Barnices.* Flúor en una resina o base sintética que proporciona una dosis altamente concentrada de flúor y que mantiene el contacto de manera prolongada con la superficie dental (al menos 12 horas). Su principio activo es el fluoruro de sodio (NaF) al 5%. Los barnices son utilizados para aplicaciones puntuales en las caras libres de las piezas dentales.
- *Geles.* Los más comúnmente empleados son el fluorofosfato acidulado (APF) y el fluoruro sódico (NaF). El APF es el compuesto más empleado, contiene una concentración de flúor del 1,2 por 100, que equivale a 12.300 ppm (1,23%). El NaF presenta una concentración de 0,9 por 100, que supone una proporción de flúor de 9.040 ppm; apareció como alternativa al APF ante la posibilidad de que este alterase las restauraciones de composite y las superficies de coronas o carillas de porcelana.

Los geles son utilizados para realizar topicaciones con flúor con cubetas en todas las piezas dentales.

Toxicidad

En relación con la dosis, con la frecuencia de ingestión y/o de aplicación, la toxicidad puede ser aguda o crónica.

Toxicidad aguda

Dosis tóxica: 16 mg a 32 mg/kg de peso corporal.

Dosis letal: 32 mg a 64 mg/kg de peso corporal (3gr/3000mg) —100 g de pasta dental contienen 0,76 g de MFP, que es equivalente a 0,1 g de fluoruro o 100mg—.

Causa la muerte bloqueando el metabolismo celular normal, y esta generalmente resulta de la insuficiencia cardíaca o parálisis respiratoria.

Los signos y síntomas son náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea, salivación excesiva y descarga mucosa, debilidad generalizada, pulso débil, caída en la presión arterial, depresión del centro respiratorio, aumento del nivel de potasio en plasma y disminución del calcio, arritmia cardíaca, coma y la muerte.

El tratamiento para la intoxicación aguda con flúor es la administración de gluconato cálcico por vía intravenosa, lavado gástrico con hidróxido de calcio al 0,15%, inducir el vómito, dar un vaso de leche.

Toxicidad crónica (fluorosis dental)

Es la hipomineralización del esmalte dentario por ingestión crónica de F durante el período de formación del diente; el flúor se encuentra dentro del saco coronario en altas concentraciones. La fluorosis dental es la manifestación clínica de la intoxicación crónica con fluoruros.

El tratamiento a realizar en pacientes con fluorosis dental dependerá tanto de la severidad de las lesiones que presente como de los requerimientos estéticos.

3. Colutorios

Los colutorios son soluciones acuosas o hidroalcohólicas que contienen diferentes principios activos. Tienen acción antibacteriana y se utilizan como coadyuvantes de la higiene oral mecánica. En pacientes en situación de discapacidad son de primera elección, cuando por diferentes motivos no es posible realizar el cepillado mecánico.

Ayudan en el control o reducción de la halitosis, reducen o previenen la gingivitis y previenen caries.

3.1. Componentes

Los colutorios están compuestos por agua y/o alcohol como vehículo; saborizante, que le otorga sabor agradable; agentes humectantes, que le proporcionan al colutorio consistencia, y tensioactivos, que disminuyen la tensión superficial de la solución para que pueda así entrar en íntimo contacto con las diferentes estructuras a nivel de la cavidad bucal. Los agentes activos varían de manera considerable dependiendo de la categoría e indicación específica del producto.

3.2. Componentes terapéuticos

Los agentes antimicrobianos son efectivos para reducir la formación de placa bacteriana, disminuir la inflamación gingival y controlar la halitosis. Uno de los más utilizados con este fin es la clorhexidina.

Los fluoruros tienen acción preventiva y remineralizan las caries en estadio incipiente. Los colutorios con flúor se encuentran en concentraciones de 0,05% para uso diario y de 0,2% para uso semanal.

- *Clorhexidina*. Es un antiséptico, biguanida catiónica, que se une a la hidroxiapatita del esmalte, a la película adquirida y a las proteínas salivales. Previene, reduce y controla la formación de placa bacteriana. Posee sustantividad.
Se usa como colutorio y para campo interno previo a una intervención quirúrgica, en solución hidroalcohólica al 0,12%; para campo externo, en solución acuosa al 2%. También se encuentran presentaciones al 2% en forma de gel.
Entre sus efectos adversos están la tinción dentaria, el sabor metálico por uso prolongado.
- *Cloruro de cetilpiridinio*. Es una sal de amonio cuaternario, con efecto antiplaca por disminución de la adherencia bacteriana. Aumenta la permeabilidad de la pared bacteriana favoreciendo la lisis y la reducción del metabolismo celular. Por ser catiónico, presenta sustantividad.

Generalmente se asocia con otros principios activos, como el fluoruro sódico, la alantoína, el aloe vera, el lactato de zinc, que inhibe y reduce el sangrado gingival y potencia su efecto antiséptico.

- *Aceites esenciales.* Son compuestos orgánicos extraídos de plantas, muy utilizados en la industria cosmética y farmacéutica. La actividad antibacteriana se logra por la combinación de aceites esenciales, como timol, mentol, eucaliptol, salicilato de metilo en una base de alcohol. Penetran en el biofilm, inhiben las enzimas bacterianas ejerciendo un efecto bactericida y disminuyen la placa dental así como su patogenicidad. Carecen de sustentividad.

Capítulo 2

Farmacología de los anestésicos locales para uso odontológico

María Renée Romero

Prof. de la Cátedra de Farmacología y Terapéutica

1. Historia de la anestesia

El descubrimiento de la anestesia (en este caso de la anestesia general) se debe al odontólogo Horacio Wells, el primero en usar óxido nitroso y realizar exodoncias indoloras.

En los siguientes enlaces se accede a artículos relacionados con el tema:

<https://anesthesiology.pubs.asahq.org/article.aspx?articleid=1918086>

<https://historia.nationalgeographic.com.es/a/operar-sin-dolor-nace-anestesia-14722>

2. Anestésicos locales

Los anestésicos locales son los medicamentos que hacen posible la odontología indolora.

Se puede hablar de un uso odontológico de estos anestésicos porque existen vías de administración específicas, soluciones preparadas para ese fin, y forma farmacéutica y envase para su administración.

Son fármacos capaces de bloquear de manera reversible la conducción del impulso nervioso en cualquier parte del sistema, lo que da lugar a una pérdida de sensibilidad, aunque la función nerviosa se recupera completamente una vez finalizado su efecto.

En el siguiente enlace se accede a más información relacionada con el tema:

<https://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-pdf-X0212047X11276597>

Se trata de especialidades farmacéuticas que:

- Previenen o alivian el dolor al interrumpir la conducción nerviosa;
- producen un bloqueo sensorial y motor, anestesia y parálisis según la fibra nerviosa donde se aplique;
- son de acción reversible,
- su acción anestésica local se restringe al sitio de aplicación, y
- actúan antes de ser absorbidos.

2.1. Historia de la anestesia local

En el siguiente enlace se accede a más información relacionada con el tema:

<https://www.medigraphic.com/pdfs/rma/cma-2017/cmas171cv.pdf>

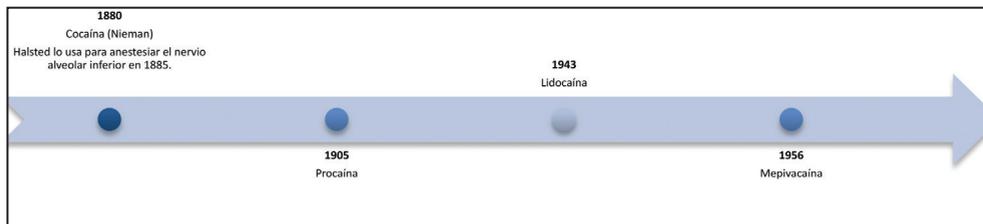


Figura 1. Cronología de aparición de anestésicos locales en el mercado.

2.2. Química y relación estructura-actividad

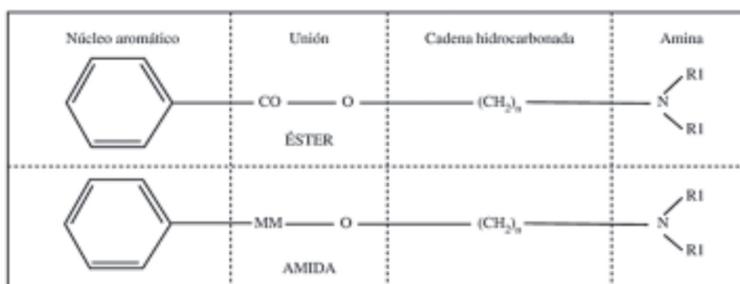


Figura 2. Estructura química de los anestésicos locales.
Imagen extraída de <https://tinyurl.com/2whdu7ms>

Componentes primarios o activos:

- Vasoconstrictor
- Base anestésica puente éster o puente amida

Componentes secundarios:

- Antes se utilizaban conservantes, antimicrobianos que mantenían estéril la solución anestésica; hoy están en desuso, y se esteriliza la solución por métodos físico-químicos.
- Antioxidantes como bisulfito de sodio, que evita la oxidación del vasoconstrictor. Responsable de las reacciones alérgicas.
- Buffers.
- Vehículo (suero fisiológico, agua destilada).

Las bases anestésicas tienen dos dominios en su molécula, uno hidrofílico, amina secundaria o terciaria, y un dominio lipofílico, hidrófobo, un amonio cuaternario. Ambos dominios pueden estar unidos por un puente éster o amida. La porción hidrofílica le permite difundirse en el medio extracelular y la porción hidrófoba le permite atravesar la membrana nerviosa y entrar a la fibra nerviosa.

Según el puente sea éster o amida será su metabolismo. Los anestésicos locales de tipo amida (puente amida: lidocaína, mepivacaína) se metabolizan por enzimas esterases hepáticas. Los anestésicos locales de tipo éster (unión éster: benzocaína, procaína, cocaína) son metabolizados por las esterases hepáticas y plasmáticas. Los anestésicos locales tipo éster y tipo amida tienen excreción renal.

Cuanto más lipofílico el anestésico local, este será más potente, tendrá menor período de latencia, pero será más tóxico. Cuanto más grande es la molécula, tendrá mayor vida media.

2.3. Tipos de anestésicos locales

Según el tipo de enlace se clasifican en:

- *Anestésicos locales de tipo amida.* Menos tóxicos, más seguros, más eficaces, menor riesgo de alergia. Son los que se usan en la clínica para infiltrar. Ejemplo: mepivacaína, lidocaína.
- *Anestésico local tipo éster.* Se usan como anestésicos tópicos en odontología. Son más tóxicos que los amida, tienen menor eficacia intraoral y pueden provocar reacciones de hipersensibilidad. Ejemplo: procaína, cocaína.

La cocaína es una sustancia que se comporta como un adrenérgico (simpático–mimético). Inhibe la recaptación de noradrenalina (NA), tiene acciones como estimulante de las cuatro propiedades básicas del corazón y aumenta el consumo de oxígeno de la zona. Se utilizó como anestésico local.

2.4. Seguridad de los anestésicos locales

La lidocaína y la mepivacaína en dosis tóxicas pueden causar:

- Estimulación del sistema nervioso central (SNC),
- aparición de convulsiones, y
- en concentraciones plasmáticas altas causa la muerte del paciente por paro cardiorrespiratorio.

Asimismo, a nivel del sistema nervioso parasimpático, tanto las amidas como los ésteres producen un bloqueo en la fibra nerviosa sobre el SNC (estimulación y convulsiones).

La lidocaína funciona sobre el sistema cardiovascular como antiarrítmico, depresor cardíaco. Por ello, si al dar el anestésico provocamos la inyección intravascular, según tenga vasoconstrictor o no, la respuesta será diferente.

La inyección intravascular de la base anestésica ocasiona depresión cardiovascular, mientras que la inyección de la base y el vasoconstrictor podrían ocasionar estimulación cardiovascular.

2.5. Solución anestésica local

Es importante considerar:

- El envase (cartucho plástico o de vidrio),
- la conservación (no sumergir los cartuchos),
- el fenómeno de la migración, es decir la posibilidad de que la solución anestésica altere la parte interior del cartucho de polipropileno,
- el almacenamiento (seguir las indicaciones del fabricante —son termolábiles y fotosensibles—),
- la desinfección, y
- el descarte (propiedades organolépticas, cambio de color, elementos sólidos en suspensión, turbidez, alteraciones en el émbolo o en el diafragma de goma).

2.6. Farmacodinamia

- Efectos sobre el SNC
- Efectos cardiovasculares

2.7. Farmacocinética

(Para infiltración se utilizan los tipo amida)

- Evitar rápida absorción, para ello se adiciona el vasoconstrictor y se administran por inyección lenta
- Distribución
- Metabolismo hepático
- Eliminación renal

2.8. Interacciones

- Amiodarona, cimetidina, betabloqueantes: disminuyen el metabolismo hepático de la lidocaína
- Antiarrítmicos

2.9. Vasoconstrictores

- Adrenalina 1/100.000
- Levonordefrina 1/20.000

Propiedades de los vasoconstrictores

Adrenalina

Contraindicaciones

- Absoluta: alergia a los anestésicos locales, alergia a los bisulfitos.
- Relativa rigurosa: cardiopatías, hipertiroideo no controlado.
- Relativa moderada: se dirige a evitar interacciones medicamentosas.

Mecanismo de acción

Los anestésicos locales actúan en la membrana nerviosa, su sitio de acción se encuentra en los canales de sodio, a los que acceden atravesando la membrana nerviosa gracias a su forma no cargada, y luego una vez dentro de la fibra acceden a la parte interna del canal y se unen a este en su forma no cargada. De este modo, ocasionan el bloqueo del canal.

Si aumentáramos la concentración de calcio en el exterior de la fibra nerviosa, podríamos revertir el bloqueo nervioso.

Otros vasoconstrictores

- Levonordefrina (actualmente no disponible en nuestro país)

La adrenalina y levonoradrenalina (levonordefrina o corbadrina) se asocian a las bases anestésicas para prolongar la duración del efecto anestésico local. La adición del vasoconstrictor hace que el anestésico se absorba lentamente debido a la disminución del calibre de los vasos. Esta absorción lenta conlleva a una metabolización más lenta, y todo ello contribuye a disminuir la posible toxicidad al evitar picos plasmáticos altos del anestésico local.

Se obtiene también un campo isquémico, campo blanco, debido a la acción del simpaticomimético. El vasoconstrictor también puede ocasionar reacciones adversas cardíacas que se minimizan con la práctica del test de aspiración, la inyección lenta y considerando también posibles interacciones medicamentosas.

La potencia anestésica local es una propiedad de la base anestésica y es independiente del vasoconstrictor.

Adrenalina 1/100.000–1/80.000 y Levonordefrina 1/ 20.000 (dosis permitidas por la AHA–ADA): prolongan la acción del anestésico y disminuyen la toxicidad.

Dosis	Sin vasoconstrictor	Con vasoconstrictor
	3-4 mg/kg: máximo 300 mg (3 ampollas al 1%)	7 mg/kg: máximo 500 mg (5 ampollas al 1%)

Figura 3. Dosis de anestésicos con y sin vasoconstrictor.
Tabla tomada de Arribas Blanco JM et al. Anestesia local y locorregional en cirugía menor. 2011; 27:471-481.

Interacciones de los vasoconstrictores

- Con los betabloqueantes, cocaína, digitálicos, levodopa, antidepresivos.
- Precauciones con pacientes con antecedentes de angina inestable, infarto reciente, arritmias, hipertensión arterial severa no controlada, diabetes no controlada, feocromocitoma, hipertiroidismo.

2.10. Cronología del bloqueo

- 1) Alivio del dolor y pérdida de la sensación de temperatura,
- 2) pérdida de la propiocepción,
- 3) pérdida de la sensación del tacto y de la presión,
- 4) pérdida de la motricidad, y
- 5) vasoconstricción por bloqueo beta.

Las fibras muestran diferentes sensibilidad al bloqueo. La primera sensación que desaparece es el dolor, después la sensación térmica, el tacto, y por último se produce el bloqueo motor.

Tipo de fibra	Diámetro	Velocidad	Función
A-alfa	10-20 μm	70-120 ms	Motor/propioceptiva
A-beta	5-12 μm	30-70 ms	Presión/tacto
A-gamma	4-8 μm	15-30 ms	Propioceptivo/dolor
A-delta	1-4 μm	12-30 ms	Dolor/temperatura
B	1-3 μm	3-15 ms	Vasoconstricción
C	0,5-1 μm	0,5-2,5 ms	Dolor/temperatura

1. Inyección del anestésico local
2. Difusión a través de la membrana del nervio
3. Equilibrio de formas ionizadas-no ionizadas en axoplasma
4. Fijación del anestésico con su receptor de membrana
5. Bloqueo del canal del sodio
6. Disminución del punto de despolarización
7. Inhibición en la progresión del potencial de acción
8. Bloqueo anestésico

Figura 4. Clasificación de las fibras nerviosas y secuencia de bloqueo. Tablas tomadas de Arribas Blanco JM et al. Anestesia local y locoregional en cirugía menor. 2011; 27:471-481.

Los anestésicos locales actúan antes de absorberse, y cuando pasan al torrente sanguíneo dejan de actuar localmente y pueden aparecer eventualmente los efectos adversos.

2.11. Efecto del pH

Las bases anestésicas son compuestos muy inestables, por eso se usan en forma de sales, clorhidratos. Esta asociación con el ácido clorhídrico le da cierta estabilidad. Una vez que se administra la solución alcanza el pH de los tejidos, luego se disocia el clorhidrato de la base y actúa la base libre.

El pK de los anestésicos locales está entre 8 y 9, lo que significa que se necesita un medio neutro para que se pueda disociar el anestésico en una proporción adecuada entre sus formas cargada y no cargada. Por eso en una zona inflamada, pH ácido, el anestésico tendrá dificultades para actuar porque predominará la base cargada y dificultará su penetración en la membrana nerviosa.

Es preciso recordar, entonces:

- Forma no ionizada para rápida difusión a través de la membrana nerviosa. La forma ionizada se une al receptor por la parte interna del canal de sodio.
- pH ácido reduce la proporción de forma no ionizada y capacidad de difusión.
- pK del anestésico 8-9.

2.12. Propiedades deseables de una solución anestésica local para uso odontológico

- Mínimo potencial tóxico, alergénico.
- Iniciación rápida del efecto anestésico y duración adecuada.
- Que sea eficaz por infiltración o por aplicación tópica.
- Que no irrite o cause daño permanente en la estructura nerviosa.

SOLUCION ANESTESICA	DOSIS MAXIMA A SER ADMINISTRADA
Lidocaína 2%	3 mg/Kg
Lidocaína 2% con epinefrina 1:100000	4.4mg/Kg con un máximo de 300mg.=8 tubos
Prilocaina 4%	6 mg/Kg con un máximo de 400mg.=8 tubos
Mepivacaína 2%	4.4mg/Kg con un máximo de 300mg.=8 tubos
Articaína 4% con epinefrina 1:100000	7 mg/Kg con un máximo de 500mg.=7 tubos
Bupivacaína 0.5%	1.3mg/kg con un máximo de 90mg.=10 tubos
Etidocaína 1.5% con epinefrina 1:100000	8mg/kg con un máximo de 400mg.=15 tubos
Procaína 2% con propoxicaína 0.4%	6mg/Kg con un máximo de 400mg.= 9 tubos

Figura 5. Dosis de anestésicos y vasoconstrictor.

Tabla tomada de <https://anestesiario.org/2010/revision-anesteticos-locales-i/>

La mepivacaína y la lidocaína actúan bloqueando la permeabilidad al sodio desde el exterior al interior de la fibra nerviosa; el pasaje de sodio al interior de la fibra permite el desarrollo del estímulo nervioso. Además, los anestésicos locales aumentan el umbral de excitación del nervio, disminuyen la sensibilidad del receptor y disminuye el factor de seguridad de la conducción, lo que contribuye al bloqueo de la propagación del estímulo nervioso.

Entre los posibles problemas relacionados a los anestésicos locales (problemas relacionados con medicamentos, PRM) están el síncope vasovagal, las convulsiones en pacientes susceptibles, el paro respiratorio y el shock.

Los anestésicos locales para uso tópico deben ser liposolubles. Los tipo amida, como la lidocaína, se usan en concentraciones del 3% al 5%; la benzocaína se usa al 20%.

Las formas farmacéuticas que se encuentran en el mercado son pomadas, geles, spray y soluciones. Se encuentran en asociaciones a dosis fijas formando parte de los sedantes pulpares.

En los siguientes enlaces se encuentran artículos relacionados con el tema:

<https://www.researchgate.net/publication/316551371>
Historia de la jeringa odontologica

<https://la.dental-tribune.com/news/cuando-la-anestesia-no-toma/>

<https://www.odontologiavirtual.com/2013/07/fracaso-de-la-anestesia-local-en.html>

3. Bibliografía

Malamed S. Manual de anestesia local. 7ª ed. Madrid: Elsevier Castellano; 2020.

Farmacología cardiovascular

Br. Ignacio Varela

Asist. de la Cátedra de Farmacología y Terapéutica

1. Introducción

Según la OMS, las enfermedades cardiovasculares (ECV) son un conjunto de trastornos del corazón y de los vasos sanguíneos. Estas representan la principal causa de defunción en todo el mundo y afectan en mucha mayor medida a los países de ingresos bajos y medianos: más del 80% de las defunciones por esta causa se producen en esos países.

En nuestro país, según los últimos datos estadísticos de 2016 del Ministerio de Salud Pública, fallecieron 9.370 personas por enfermedad cardiovascular, y es la primera causa de muerte en hombres y mujeres. Estas defunciones tienen un comportamiento estacional, con un aumento en los meses de frío.

En función de prevenirlas debe actuarse sobre factores de riesgo comportamentales, utilizando estrategias que abarquen a toda la población.

Para las personas con ECV o con alto riesgo cardiovascular son fundamentales la detección precoz y el tratamiento temprano, por medio de servicios de orientación o la administración de fármacos, según corresponda.

Asimismo, está demostrado que el cese del consumo de tabaco, la reducción de la sal en la dieta, el consumo de frutas y hortalizas, la actividad física regular y evitar el consumo nocivo de alcohol reducen el riesgo de ECV.

También puede ser necesario prescribir un tratamiento farmacológico para la diabetes, la hipertensión o la hiperlipidemia, con el fin de reducir el riesgo cardiovascular y prevenir ataques cardíacos y accidentes cerebrovasculares.

Enlace a guía de prevención de infarto de miocardio y/o accidente vascular cerebral.

Escanea el código con la cámara de tu celular para ver el video o ingresa al siguiente enlace:
<https://www.who.int/features/qa/27/es/>



2. Hipertensión arterial (HTA)

La tensión arterial es la fuerza que ejerce la sangre circulante contra las paredes de las arterias, que son grandes vasos por los que circula la sangre en el organismo. Cuando esa tensión es demasiado elevada, se considera hipertensión.

TABLA 1. Clasificaciones de la HTA de la OMS y JNC VI

	PAS	PAD	
Clasificación de la HTA (OMS)			
Óptima	< 120	< 80	
Normal	< 130	< 85	
Normal-Alta	130-139	85-89	
Grado 1, ligera	140-159	90-99	
Subgrupo «limitrofe»	140-149	90-94	
Grado 2, moderada	160-179	100-109	
Grado 3, severa	≥ 180	≥ 110	
HTA sistólica aislada	≥ 140	< 90	
Subgrupo «limitrofe»	140-149	< 90	
Clasificación de la HTA (JNC VI)			
Óptima	< 120	y	< 80
Normal	< 130	y	< 85
Normal alta	30-139	o	85-89
HTA o estadio 1	140-150	o	90-99
HTA o estadio 2	160-179	o	100-109
HTA o estadio 3	≥ 180	o	N ≥ 110

Figura 1. Clasificación de la HTA de la OMS y JNC VI.

Tabla tomada de Lombera Romera F al. Guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Cardiología en hipertensión arterial. Rev Esp Cardiol. 2000; 53(1): 66-90.

TABLA 2. Requisitos para la determinación correcta de la presión arterial

Ambiente tranquilo, reposo previo de 5 min, sentado
 No fumar ni tomar café en 30 min previos
 Brazaletes adecuados al tamaño del brazo
 Esfigmomanómetro calibrado y función correcta
 PAS: primer sonido; PAD: desaparición sonido (fase V)
 Desinflado a ritmo de 3 mmHg/s
 Realizadas 2 o más lecturas separadas 2 min; si existen diferencias > 5 mmHg realizar una tercera medida
 Medición en ambos brazos en primera visita, controles en el brazo de mayor nivel

Figura 2. Requisitos para la determinación correcta de la presión arterial.

Tabla tomada de Lombera Romera F al. Guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Cardiología en hipertensión arterial. Rev Esp Cardiol. 2000; 53(1): 66-90.

En el siguiente enlace se accede a más información relacionada con el tema:

<http://www.scielo.edu.uy/pdf/ruc/v32n1/1688-0420-ruc-32-01-00044.pdf>

2.1. Tratamiento no farmacológico de la HTA

Antes de explicar los agentes farmacológicos empleados en el tratamiento de las ECV, vale la pena destacar que el tratamiento no farmacológico es la medida inicial básica en la mayoría de los hipertensos (1).

Este tratamiento no farmacológico se basa principalmente en las modificaciones de la dieta y del estilo de vida. En efecto, una dieta sana, sumado a la disminución de consumo de alcohol, la reducción en la ingesta de sodio y un descenso en los niveles de ingesta de cafeína demuestran ser muy beneficios para la salud de los pacientes con HTA.

Por su parte, la modificación en el estilo de vida, es decir la disminución del consumo de tabaco, el aumento de la actividad física y la posibilidad de implementar terapias de relajación ayudan de forma significativa a la reducción en los niveles de hipertensión.

2.2. Tratamiento farmacológico de la HTA

El empleo de fármacos para reducir la HTA ha demostrado ampliamente, hasta el día de hoy, su eficacia, reduciendo de forma significativa la morbilidad en todos los grupos de pacientes hipertensos, independientemente de su edad, sexo y etnia. Ha demostrado una disminución de los episodios coronarios, de la insuficiencia cardíaca, de los accidentes cerebrovasculares, del deterioro de la función renal y de la progresión de la HTA (2, 3).

La decisión de iniciar el empleo de fármacos en el tratamiento de la HTA es de soporte médico, pero como odontólogos debemos ser capaces de identificar los agentes más usados en estas patologías, su farmacocinética, farmacodinámica, las posibles interacciones y reacciones adversas que puedan desarrollarse tanto fuera como dentro de la consulta odontológica, además de las manifestaciones de estos medicamentos en las estructuras y funciones del sistema estomatognático.

3. Sistema renina-angiotensina-aldosterona

Es un sistema hormonal que regula la presión sanguínea, el volumen extracelular corporal y el balance de sodio y potasio.

La renina es secretada por las células del aparato yuxtaglomerular del riñón y cataliza la conversión del angiotensinógeno (una glicoproteína secretada en el hígado) en angiotensina I, que, a su vez, por acción de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) se convierte en angiotensina II. Uno de los efectos de la angiotensina II es la liberación de aldosterona por la corteza de la glándula suprarrenal.

Resumen del capítulo 19 de Hall J. Guyton y Hall: tratado de fisiología médica. 13ª ed. Barcelona: Elsevier; c2016.

Escanea el código con la cámara de tu celular para ver el video o ingresa al siguiente enlace:
<https://www.youtube.com/watch?v=jdtUdYUiLJE>



4. Antihipertensivos

4.1. Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA)

Inhiben competitivamente la enzima convertidora de angiotensina, reduciendo los niveles de angiotensina II y aldosterona. Aumentan los niveles de bradiquininas y prostaglandinas, y logran sus efectos ya que la angiotensina es un potente vasoconstrictor arterial y venoso, aumentan el tono simpático, generando aumentos en los valores de presión arterial.

Son profármacos, es decir que deben ser metabolizados para ejercer su efecto terapéutico; los diferentes tipos de IECA difieren en la duración de acción.

Son considerados categoría D en el embarazo, por lo cual si el riesgo supera el beneficio deben buscarse alternativas más seguras en las gestantes.

Sus principales reacciones adversas son la tos seca, la hipotensión y la hiperpotasemia.

Son fármacos ampliamente utilizados, de primer orden en el tratamiento de la HTA, porque son de administración muy segura.

En cuanto a sus posibles interacciones, pueden darse en la administración conjunta con diuréticos tiazídicos, con los AINE y con algunos estabilizadores del humor, como el litio o con cardiotónicos como la digoxina.

Los principales agentes utilizados son el captopril, el enalapril y el lisinopril.

4.2. Antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA II)

Son antagonistas de los receptores AT₁R en el sitio de unión de la angiotensina. Si bien su acción es reversible, la literatura los describe como no superables por angiotensina II, lo cual da lugar a fenómenos de disociación lenta que generan que, incluso a descenso de los niveles séricos del fármaco, se mantenga un efecto sostenido, mejorando la efectividad de los tratamientos de una sola toma diaria (4).

No solo inhiben la acción de la angiotensina II del sistema renina-angiotensina-aldosterona, sino que también lo hacen con la biosintetizada por otras vías.

Se utilizan a menudo en asociación con los IECA por su efecto aditivo en sus mecanismos de acción.

Se administran exclusivamente por vía oral, a pesar de su pobre asociación intestinal, por lo cual se administran como sales conjugadas. Son metabolizadas a nivel hepático a través del citocromo CYP2C9. Se excretan principalmente por vía biliar y en menor parte por acción renal. Su vida media oscila entre 5 a 10 horas y los intervalos entre dosis más usados son entre 12 y 24 horas.

Son considerados categoría D en el embarazo y presentan interacciones con los AINE, diuréticos y los IECA, de los cuales se diferencian en que no causan tos ni angioedema.

Su perfil de seguridad es muy bueno, pero hay evidencia de un leve aumento de incidencia de cáncer.

Los más comunes en nuestro medio son el candesartán, el losartán y el valsartán.

4.3. Calcioantagonistas

Son inhibidores del canal L de calcio, permiten la entrada de calcio en la células del miocardio y del músculo liso vascular, donde generan efectos inductores en contracción muscular por la acción de la troponina y de la interacción la actina y miosina.

Producen efectos vasodilatadores y depresión de la contracción miocárdica, y efectos electrofisiológicos. Generan vasodilatación coronaria y tienen efecto cronotrópico e inotrópico positivo.

En lo que respecta a su farmacodinamia, presentan buena absorción oral (>90%), una biodisponibilidad plasmática del 30%-40%; gran unión a proteínas plasmáticas, una vida media plasmática de entre 3 y 6 horas.

Su metabolismo es hepático, por lo cual deben hacerse ajustes de dosis en pacientes con algún tipo de insuficiencia hepática.

Se pueden clasificar como:

- Dihidropiridínicos (amlodipina/ap, nicardipina/ac, nifedipina/ac)
- No dihidropiridínicos (diltiazem, verapamilo)

En cuanto a su perfil de seguridad, se puede decir que se consideran de categoría C en el embarazo. Como principales efectos adversos se describen la hipotensión, el edema de miembros inferiores, el rubor cutáneo, las cefaleas, los mareos, las parestesias, el dolor facial y las hiperplasias gingivales, las cuales son de interés para el odontólogo.

Generan interacciones medicamentosas que aumentan los picos séricos con antimicrobianos como la claritromicina y el alcohol, también interactúan con alimentos como el jugo de pomelo, ya que compiten por el citocromo P450 intestinal generando también aumentos en su concentración plasmática.



Figura 3. Agrandamientos gingivales por uso de calcioantagonistas.

Imágenes tomadas de <https://www.medigraphic.com/pdfs/periodontologia/mp-2016/mp161e.pdf>

4.4. Simpaticolíticos (betabloqueantes, alfabloqueantes, de acción sobre el sistema nervioso central [SNC])

Estos agentes logran sus efectos por su acción sobre el sistema nervioso autónomo simpático. En este apartado, entonces, se mencionarán *grosso modo*; se explicarán al detalle en el apartado correspondiente a farmacología del sistema nervioso autónomo.

Dentro de los alfabloqueantes se encuentra la doxazosina, que logra sus efectos como consecuencia del bloqueo que ocasiona en los receptores α_1 en arteriolas y venas. Esto conduce a una disminución de la resistencia vascular periférica y el retorno venoso al corazón.

Antihipertensivos de acción central

La clonidina es un agonista α_2 desarrollado como un vasoconstrictor descongestivo nasal. Disminuye la presión sanguínea activando los receptores α_2 en el SNC suprimiendo así el flujo simpático del cerebro.

La metildopa es un profármaco que ejerce su acción a través de un metabolito activo, la α -metilnorepinefrina, que actúa en el SNC para inhibir el flujo neuronal adrenérgico del tronco encefálico, probablemente actuando como agonista de los receptores α_2 adrenérgicos presinápticos en el tronco encefálico, atenuando la liberación de norepinefrina y reduciendo así la producción de señales adrenérgicas vasoconstrictoras al sistema nervioso simpático periférico.

Aunque en el pasado se utilizó con frecuencia como un agente antihipertensivo, el perfil de efectos adversos de la metildopa limita su uso actual principalmente al tratamiento de la hipertensión en el embarazo, en el que tiene un registro de seguridad.

Bloqueantes del receptor beta

Los betabloqueadores son la única clase de fármaco eficaz para reducir la gravedad y frecuencia de los ataques de angina de esfuerzo y para mejorar la supervivencia en pacientes que han tenido un infarto de miocardio.

Los compuestos estándar para el tratamiento de la angina son β_1 selectivos y sin actividad simpaticomimética intrínseca (por ejemplo: atenolol, bisoprolol o metoprolol).

Dentro de los no selectivos β_1 y β_2 encontraremos el propranolol y el carvedilol, entre otros; y dentro de los bloqueantes alfa y beta tendremos el labetalol.

En el apartado que trata sobre el sistema nervioso autónomo se presentará su farmacología en detalle.

4.5. Vasodilatadores antihipertensivos

Son fármacos que presentan acción vasodilatadora arterial, actúan directamente sobre el músculo liso arteriolar, con escasa actividad sobre el territorio venoso. Disminuyen la resistencia vascular periférica. Se destacan entre ellos el nitroprusiato.

4.6. Diuréticos

Se trata de sustancias capaces de actuar sobre la nefrona aumentando la producción de orina, modifican la composición electrolítica y determinan cambios en el medio interno.

Su uso terapéutico se da principalmente en el tratamiento de edemas, cuadros de cirrosis, insuficiencia cardíaca, renal y HTA.

Dentro de los diuréticos existen:

Ahorradores de K

Son fármacos capaces de inhibir la reabsorción de Na, favoreciendo la diuresis pero con reducción de la eliminación de potasio. Los agentes más comunes son la eplerenona y la espironolactona.

El efecto adverso más peligroso de los inhibidores renales del canal del Na^+ es la hipercaliemia; por lo tanto el control de rutina del nivel sérico de K^+ es esencial en pacientes que reciben diuréticos ahorradores de K.

Diuréticos del asa y de límite alto

Bloquean la proteína que transporta Na/K y 2Ca en los fenómenos de reabsorción renal, favoreciendo su eliminación y, por consiguiente, aumentando la diuresis. Su uso principal es el tratamiento del edema pulmonar agudo; no se consideran diuréticos de primera línea para el tratamiento de la hipertensión. Sin embargo, en pacientes con una

capacidad de filtrado glomerular baja o con hipertensión resistente, los diuréticos de asa son los diuréticos de elección. El más conocido de ellos es la furosemida.

Diuréticos tiazídicos

Tienen su sitio de acción a nivel del túbulo contorneado distal e inhiben el transporte celular. Esto favorece el aumento de las concentraciones de Na y la osmolaridad en la luz tubular, ayudando a la eliminación de agua. Tienen una relación directa con las prostaglandinas renales.

Se usan para el tratamiento del edema asociado con trastornos del corazón, el hígado (cirrosis hepática) y los riñones (síndrome nefrótico, insuficiencia renal crónica y glomerulonefritis aguda). Sus reacciones adversas más conocidas son la disfunción eréctil, la diabetes *mellitus* por tiazidas, el aumento del colesterol y alteraciones en el equilibrio electrolítico.

Hay evidencia de que disminuyen los efectos de los anticoagulantes.

La efectividad de los diuréticos tiazídicos se ve disminuida con el uso de AINE por su relación de dependencia con las prostaglandinas.

El agente más conocido de ellos es la hidroclorotiazida.

Inhibidores de la anhidrasa carbónica

Entre ellos se encuentra la acetazolamida que tiene la capacidad de reducir la producción de humor acuoso, disminuyendo, en consecuencia, la presión intraocular. Por este motivo, la indicación principal para los inhibidores de la anhidrasa carbónica es el glaucoma de ángulo abierto. No obstante, también ejerce procesos de diuresis muy complejos a nivel renal. Asimismo, demuestran efectos positivos en el tratamiento del mal de altura, posiblemente por su inducción de la acidosis metabólica.

Diuréticos homolíticos

Dentro de los diuréticos homolíticos, el más conocido es el manitol, que extrae agua intracelular y expande el volumen extracelular.

5. Antianginosos

La angina es un dolor o molestia en el pecho que se presenta si una zona del músculo cardíaco no recibe suficiente sangre rica en oxígeno. Es un síntoma frecuente de enfermedad isquémica, que limita o interrumpe el flujo sanguíneo que se dirige al corazón.

Los principales agentes para su tratamiento son:

- Nitrovasodilatadores
- Antagonistas del receptor beta adrenérgico
- Antagonistas del Ca

5.1. Nitrovasodilatadores

Son profármacos que generan óxido nítrico, el que a su vez activa la guanilil-ciclasa y aumenta las concentraciones de GMP cíclico que induce a la desfosforilación de la cadena ligera de miosina, reducción de Ca y, en consecuencia, la relajación de células del músculo liso en varios tejidos.

La vasodilatación que median estos agentes inhiben la agregación plaquetaria. En cuanto a su farmacocinética, la nitroglicerina se administra por vía sublingual donde se absorben, tienen una semivida de entre 1 a 3 minutos y una vida media de 40 minutos; el dinitrato de isosorbida alcanza su pico plasmático a los 6 minutos, aproximadamente, y su vida media es de entre 3 a 6 horas.

6. Tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva

Se aborda como un trastorno de la hemodinámica circulatoria, un remodelamiento patológico del corazón y un incremento de la inestabilidad arritmógena.

Este tipo de insuficiencia cardíaca se define como una disfunción sistólica del ventrículo izquierdo.

En cuanto a los agentes farmacológicos para el tratamiento de estas patologías, encontraremos:

- Glucósidos cardíacos
- Antagonistas beta
- Inhibidores de la renina
- Vasodilatadores
- Diuréticos

6.1. Glucósidos cardíacos

Son cardiotónicos derivados de la planta *Digitalis purpurea*. El más conocido es la digoxina, cuyo mecanismo de acción se basa en la inhibición de la adenosina-trifosfatasa (ATPasa) de Na y K de la membrana plasmática de los miocitos. Esto genera un aumento de la contractilidad cardíaca y, por tanto, del gasto cardíaco, lo que proporciona alivio sintomático en pacientes con insuficiencia cardíaca. Regula efectos nocivos de la activación del sistema nervioso simpático.

Su vida media es de entre 36 a 48 horas. Posee un margen terapéutico muy reducido.

Entre sus principales efectos adversos se destacan la taquicardia, la cefalea, la fatiga, las parestesias, el dolor neurálgico, la somnolencia, la visión borrosa, las erupciones, la disfunción eréctil y la ginecomastia. En casos de toxicidad aguda puede acudir al fragmento FAB (*fragment antigen binding*) inmunitario de la digoxina como antídoto.

7. Antiarrítmicos

Son fármacos que modifican las propiedades electrofisiológicas del miocardio mediante efectos directos sobre la conductancia de canales iónicos en el miocardio o por efectos indirectos sobre el sistema nervioso autónomo.

Según su mecanismo de acción, se clasifican en cuatro diferentes clases:

Clase	Mecanismo de acción
I	Bloqueo de canales de Na ⁺
II	Bloqueo β
III	Prolongación del potencial de acción (generalmente por bloqueo de canal de K ⁺)
IV	Bloqueo de canales de Ca ²⁺

Los agentes más utilizados son:

Adenosina

- Nucleósido central.
- Utilizado para la terminación aguda de la arritmia supraventricular reentrante.
- Utilizado para producir hipotensión controlada en procedimientos quirúrgicos.

Amiodarona

- Análogo estructural de la hormona tiroidea.
- Altamente lipofílica (eliminación lenta).
- Indicado en pacientes con taquicardia ventricular recurrente.
- Tiene un potencial de toxicidad grave (en tratamientos largos).
- Su efecto adverso más severo es la fibrosis pulmonar, pero se describen también alteraciones en la córnea, disfunción hepática, neuropatía periférica, debilidad muscular y múltiples alteraciones tiroideas (hipo e hipertiroidismo).

Atropina y fenitoína

Su farmacología se explicará en el apartado referido al sistema nervioso autónomo y en el de farmacología del sistema nervioso central, respectivamente.

Lidocaína

- Es un anestésico local que también es útil en el tratamiento agudo por vía intravenosa de las arritmias ventriculares.
- Bloquea los canales cardíacos de Na, tanto abiertos como inactivados.
- Cuando se administra con rapidez una dosis grande de lidocaína intravenosa, pueden ocurrir convulsiones. (Hacer correcto test de aspiración).
- Otros efectos adversos: temblor, disartria y niveles de conciencia alterado.
- Tiene buena absorción, gran efecto de primer paso, lo cual restringe su uso por vía oral.

8. Referencias bibliográficas

1. Appel L, Moore T, Obarzanek E et al. A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. *N Engl J Med.* 1997; 336: 1117-1124.
2. Psaty BM, Smith NL, Siscovick DS, Koepsell TD, Weiss NS, Heckbert SR, Lemaitre RN, Wagner EH, Furberg CD. Health outcomes associated with antihypertensive therapies used as first-line agents. A systematic review and meta-analysis. *JAMA* 1997; 277: 739-745.
3. MacMahon S, Rodgers A. The effects of blood pressure reduction in older patients: an overview of five randomized controlled trials in elderly hypertensives. *Clin Exp Hypertens* 1993; 15: 967-978.
4. Imaizumi S, Miura S, Yahiro E, Uehara Y, Komuro I, Saku K. Class- and molecule-specific differential effects of angiotensin II type 1 receptor blockers. *Curr Pharm Des.* 2013; 19(17): 3002-8. doi: 10.2174/1381612811319170005. PMID: 23176212.

9. Bibliografía

Brunton LL, editor. Goodman y Gilman: las bases farmacológicas de la terapéutica. 13ª ed. Ciudad de México: McGraw Hill; 2019.

Hall J. Guyton y Hall: tratado de fisiología médica. 13ª ed. Barcelona: Elsevier; c2016.

Katzung BG, Vanderah TW. Farmacología básica y clínica. 14ª ed. Ciudad de México: McGraw Hill; 2019.

Aspectos farmacológicos del sistema nervioso autónomo simpático

Dr. Martín Puch

Prof. Adj. de la Cátedra de Farmacología y Terapéutica

1. Estructura del sistema nervioso autónomo (SNA)

El SNA se subdivide en *simpático*, *parasimpático* y *entérico*, y consta de dos neuronas: *preganglionar* (cuerpo en el sistema nervioso central) y *posganglionar* (cuerpo en el ganglio autónomo).

La división *parasimpática* se extiende por los pares craneales III, VII, IX, X y por la región sacra.

La división *simpática*, por su parte, se extiende por las neuronas dorsales y lumbares, y por los ganglios paravertebrales.

La transmisión del impulso nervioso está mediada por los siguientes neurotransmisores:

- Acetilcolina (en la primera sinapsis)
- Noradrenalina, adrenalina o isoproterenol (en la segunda sinapsis, se unen al receptor adrenérgico)

La modificación farmacológica de la actividad del SNA se basa en el empleo de sustancias capaces de imitar las acciones del neurotransmisor (NT):

- Fármacos simpaticomiméticos o adrenérgicos, que imitaran a las catecolaminas fisiológicas.
- Fármacos simpaticolíticos o bloqueantes adrenérgicos.

2. Receptores del SNA simpático

- α_1 : músculo liso vascular, músculo dilatador de la pupila, músculo liso pilomotor
- α_2 : plaquetas, músculo liso vascular, adipocitos
- β_1 : corazón, células adiposas
- β_2 : músculo liso (bronquial, uterino, vascular), hígado

3. Fármacos simpaticomiméticos

Son fármacos que producen efectos similares a los que induce la estimulación de las fibras simpáticas posganglionares.

3.1. Clasificación

Los simpaticomiméticos y las catecolaminas endógenas se pueden clasificar de acuerdo a su acción en:

a) *Acción directa*. Actúan directamente sobre el receptor adrenérgico; a su vez, pueden ser:

- *Selectivos*. Actúan sobre un tipo de receptor, por ejemplo, $\alpha 1$ fenilefrina, $\alpha 2$ clonidina, $\beta 1$ dobutamina, $\beta 2$ terbutalina.
- *No selectivos*. Actúan tanto en receptores alfa y beta, por ejemplo la adrenalina y noradrenalina, que actúan en los receptores $\alpha 1$, $\alpha 2$, $\beta 1$, $\beta 2$.

b) *Acción mixta*. La efedrina, que tiene acción directa sobre los receptores $\alpha 1$, $\alpha 2$, $\beta 1$, $\beta 2$ y acción indirecta liberadora.

c) *Acción indirecta*. Dentro de este grupo están los fármacos liberadores como la amfetamina, que estimula a la neurona a que libere noradrenalina a la hendidura sináptica para que se una a los receptores adrenérgicos de la neurona posganglionar. También están los que inhiben la recaptación del neurotransmisor en la hendidura sináptica, como la cocaína: al inhibir la recaptación de noradrenalina hace que esté más tiempo en la hendidura.

En este grupo se encuentran también los inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO), como la selegilina, y los inhibidores de la catecol O-metiltransferasa (COMT), como la entacapona.

Para comprender el tema es importante tener claro dónde se encuentran los receptores y qué respuesta causa al estimularlos, por eso a continuación se enumeran los diferentes órganos y sistemas:

Sistema cardiovascular

- Receptores $\alpha 1$ en los vasos sanguíneos: al estimularlos producen vasoconstricción (adrenalina de los anestésicos locales, por ejemplo). Se utilizan para el tratamiento de la hipotensión o también en shock por hipotensión por pérdida del tono vascular.
- Receptores $\alpha 2$: se encuentran a nivel del sistema nervioso central (SNC). Al estimularlos con fármaco como la clonidina, producen el efecto contrario al de la periferia, por lo que disminuyen la resistencia vascular periférica, la frecuencia cardíaca y, como resultado, disminuyen la presión arterial.
- Receptores $\beta 1$ en el corazón: al estimularlos aumentan las propiedades básicas (cronotropismo e inotropismo), por lo que aumenta la frecuencia cardíaca y la presión arterial. Son útiles en bradicardias, taquicardias supraventriculares, asistolia, fibrilación ventricular.

Sistema respiratorio

Los receptores $\beta 2$ producen broncodilatación, por ejemplo las catecolaminas, como la adrenalina, o las no catecolaminas, como el salbutamol.

Glándulas salivales

Por estimulación alfa estimulan la saliva mucosa, que se vuelve más espesa.

Ojo

Por acción $\alpha 1$ produce dilatación de la pupila, midriasis.

En las glándulas salivales y en el ojo el SNA simpático y parasimpático trabajan conjuntamente.

4. Simpaticolíticos o bloqueantes adrenérgicos

Bloquean los efectos de los agonistas.

4.1. Clasificación

- a) Antagonista de los receptores alfa
 - No selectivos: fentolamina
 - Selectivos α_1 : prazosina, doxazosina
 - Selectivos α_2 : yohimbina

- b) Antagonista de los receptores beta
 - No selectivos (primera generación): propranolol, timolol
 - Selectivos β_1 : atenolol, bisoprolol, metoprolol

4.2. Acción de los simpaticolíticos sobre el sistema cardiovascular

- Bloqueantes α_1 : al bloquear la unión de catecolaminas a los receptores producen relajación del músculo liso y, como consecuencia, vasodilatación, disminución de la tensión arteriolar, y por lo tanto disminución de la presión arterial.
- Ergotamina o tartrato de ergotamina: actúa en los receptores α_1 a nivel central, por lo tanto, produce el efecto contrario: vasoconstricción central. Por este motivo, se usa para las crisis de migrañas.
- Bloqueantes β : se utilizan para patologías cardiovasculares como la hipertensión arterial, arritmias, entre otras.

Los selectivos (atenolol, bisoprolol) son más seguros para los pacientes al actuar solo los receptores β_1 .

Los no selectivos, que actúan en receptores β_1 y β_2 (labetalol, propranolol), tendrán, además de los efectos sobre el corazón, efectos a nivel del sistema respiratorio, en el que producirá broncoconstricción y aumento de las secreciones. Disminuyen las propiedades básicas del corazón.

5. Bibliografía

- Neal MJ. Sistema nervioso autónomo. Farmacología médica en esquemas. 5ª ed. Buenos Aires: CTM; 2007. p. 20-21.
- Neal MJ. Fármacos que actúan sobre el sistema simpático. Farmacología médica en esquemas. 5ª ed. Buenos Aires: CTM; 2007. p. 24-25.
- Westfall TC, Westfall DP. Agonistas y antagonistas adrenérgicos. En: Brunton LL, editor. Goodman y Gilman: las bases farmacológicas de la terapéutica. 12ª ed. Ciudad de México: McGraw Hill; 2012. p. 277-333.

Aspectos farmacológicos del sistema nervioso parasimpático

Dr. Martín Puch

Prof. Adj. de la Cátedra de Farmacología y Terapéutica

1. Generalidades

La actividad del sistema nervioso autónomo (SNA) parasimpático refleja procesos relacionados con la producción, ahorro o restauración de energía.

Su principal neurotransmisor es la *acetilcolina*, preganglionar y posganglionar.

2. Receptores

- *Muscarínicos* (M1, M2, M3, M4, M5). Se encuentran acoplados a proteína G.
- *Nicotínicos* (en la placa motora). Son canales iónicos.

La *acetilcolina* se sintetiza en las terminales de la neurona presináptica por la enzima colina-acetiltransferasa a partir de la colina y la acetyl coenzima A. Una vez liberada a la hendidura sináptica, moléculas de acetilcolina se unirán a los receptores colinérgicos; el resto de neurotransmisor que no se utilice será degradado por la enzima acetilcolinesterasa, que al romper la molécula de acetilcolina, la colina es transportada nuevamente al interior de la célula nerviosa para ser utilizada en nueva producción de acetilcolina.

Los estimulantes de los receptores de acetilcolina se denominan agentes colinomiméticos o parasimpaticomiméticos, porque simulan el efecto producido por la acetilcolina endógena.

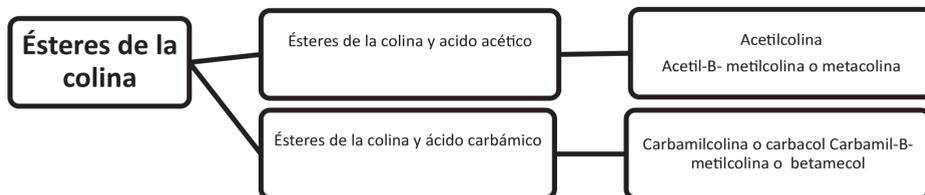
2.1. Receptores muscarínicos

- Receptor M1: abunda en el encéfalo (sistema nervioso central, SNC) y en las células semejantes a las enterocromafines (ECL, por sus siglas en inglés).
- Receptor M2: abunda en el corazón, el músculo liso, el SNC y el epitelio glandular.
- Receptor M3: se encuentra en el tejido glandular, el músculo liso, el endotelio y el SNC. Provoca broncoespasmo (músculo liso de vía aérea).
- Receptor M4: abunda en el páncreas y el pulmón.
- Receptor M5: se cree que actúa a nivel de las glándulas salivales y el músculo ciliar.

3. Colinomiméticos o parasimpaticomiméticos

3.1. De acción directa

Ésteres de la colina



Las propiedades farmacocinéticas de los ésteres de la colina son:

- No atraviesan la barrera hematoencefálica (BHE).
- Se absorben muy pobremente en el tracto gastrointestinal.
- Son muy sensibles a la hidrólisis por la colinesterasa.
- La pilocarpina tiene mejor farmacocinética cuando se administra por vía oral, pero actualmente no tiene utilidad clínica.

Alcaloides naturales

- Acetilcolina
- Pilocarpina

Indicaciones terapéuticas de los colinomiméticos de acción directa

Los colinomiméticos de acción directa, como la pilocarpina, se pueden utilizar en la actualidad en colirios para el tratamiento del glaucoma de ángulo cerrado; es la única presentación hoy en nuestro país.

Podrían utilizarse como sialogogos en pacientes con xerostomía, pero tienen el problema de que no son selectivos por los receptores muscarínicos que están en las glándulas, entonces será agonista de todos los receptores, estimulándolos y teniendo como resultado lo descrito anteriormente respecto de la estimulación colinérgica.

3.2. De acción indirecta

Los integrantes de este grupo inhibirán la enzima acetilcolinesterasa, por lo tanto, harán que la acetilcolina este más tiempo en la hendidura sináptica. Son de acción indirecta porque no estimulan la liberación del neurotransmisor por parte de la neurona presináptica.

A su vez, se pueden subdividir en dos grupos:

Reversibles

- Derivados carbámicos constituidos por ésteres del ácido carbámico y alcoholes con nitrógeno terciario o cuaternario: neostigmina y fisostigmina.

Irreversibles

- Derivados orgánicos del ácido fosfórico (organofosforados).
- De aplicación como insecticida: paratión y malatión.
- De aplicación bélica: sarín, tabún, somán

Los colinomiméticos de acción indirecta evitan la hidrólisis de la acetilcolina por la AchE, facilitando la acumulación de este neurotransmisor en las sinapsis y uniones neuroefectoras colinérgicas.

3.3. Efectos sobre los diferentes órganos y tejidos

Aparato cardiovascular

- Vasodilatación arteriolar
- Disminución de la frecuencia cardíaca
- Disminución de la velocidad de conducción en nódulos SA y AV
- Disminución de la fuerza de contracción (inotropía negativa)

Ojo

- Esfínter del iris: contracción (miosis)
- Músculo ciliar: contracción para la visión cercana

Vasos sanguíneos

- Arterias: dilatación, constricción a dosis altas
- Venas: dilatación, constricción a dosis altas

Pulmón

- Músculo bronquial: broncoconstricción
- Glándulas bronquiales: estimulación

Vejiga

- Detrusor: contracción
- Trígono y esfínter: relajación

Glándulas

- Secreción

3.4. Reacciones adversas

Derivan de la activación excesiva de los receptores muscarínicos y nicotínicos, esto consiste en la exacerbación de los efectos farmacológicos ya nombrados.

Los signos indicativos de toxicidad muscarínica son náuseas, vómitos, diarrea, bradicardia, vasodilatación cutánea. Manifestaciones similares a las que se presentan por la ingesta de setas de los géneros *Amanita* e *Inocybe* que contienen alcaloides con actividad muscarínica que responden a la administración parenteral de atropina (parasimpaticolítico).

Los agonistas muscarínicos están contraindicados en pacientes asmáticos, hipertiroideos, con cardiopatía isquémica o úlcera peptídica.

La toxicidad nicotínica presenta signos de estimulación nerviosa central, fasciculaciones musculares, hipertensión arterial y arritmias cardíacas.

4. Parasimpaticolíticos

Se denomina *parasimpaticolítico* al fármaco que antagoniza las acciones muscarínicas de la acetilcolina mediante el bloqueo del receptor muscarínico.

A estos fármacos se les llama también antimuscarínicos, anticolinérgicos, bloqueadores colinérgicos y bloqueadores parasimpáticos.

4.1. Clasificación

- a) Naturales: alcaloides como la atropina, la escopolamina (pueden atravesar la BHE)
- b) Sintéticos: hioscina (no atraviesa la BHE)

4.2. Efectos sobre los diferentes órganos y tejidos

Aparato cardiovascular

- Corazón: el efecto principal es alterar la frecuencia cardíaca, produce taquicardia. Se indica en la bradicardia sinusal.
- Vasos: inhiben la acción de los simpaticomiméticos o acción colinérgica, a dosis altas puede producir vasodilatación periférica, disminución en la producción del sudor, enrojecimiento cutáneo y aumento de la temperatura corporal.

Ojo

- Bloqueo de las fibras circulares del iris y de las fibras radiales. Se usa para producir midriasis y cicloplejia. Produce fotofobia y visión borrosa.
- Puede provocar aumento de la presión intraocular o glaucoma de ángulo agudo y disminución de la producción de lágrimas.

Aparato digestivo

- Disminuyen el peristaltismo intestinal, por lo cual se indica en el tratamiento de espasmos a nivel de la musculatura lisa o cólicos. Acción antisecretora salival, gástrica y de mucosa intestinal. También disminuye la secreción exocrina del páncreas, bilis y jugo gástrico.

Tracto genitourinario

- Actúa a nivel de la pelvis renal con relajación del músculo liso pielocalicial, uréteres, músculo detrusor vesical y contracción del esfínter vesical.

Aparato respiratorio

- Disminuye las secreciones de las mucosas nasal, faríngea y bronquiales (se usa como medicación preanestésica por esta razón). La atropina es más potente como broncodilatador que la escopolamina.

4.3. Indicaciones

- Se usan para la exploración del ojo en forma de colirios para ver bien el fondo de ojo en midriasis.
- En anestesia general, para disminuir las secreciones, de manera que no exista reflujo y se reduzcan los reflejos vagales.
- Para disminuir secreciones glandulares generales: asma, rinitis.
- También se usan como espasmolíticos (disminuir el tono de la musculatura visceral) para tratar el dolor producido por el aumento del tono muscular (cólicos).
- Para el tratamiento de ciertas bradicardias.
- Para el tratamiento del síndrome de Parkinson (temblor).

4.4. Efectos indeseables

El más frecuente es la sequedad de boca y de mucosas, visión borrosa y fotofobia por la midriasis.

4.5. Farmacocinética

- Se absorben rápidamente por vía oral.
- La atropina se distribuye rápidamente y en forma uniforme, aparece en la orina a las 10 a 12 horas en forma completa o hidrolizada en ácido trópico y tropina.
- Metabolismo hepático: eliminación por riñón y por heces fecales (bilis).

La escopolamina se utiliza como antiemético antes de los viajes en barco o en avión. La butilhioscina, por su parte, se utiliza combinada con AINE como antiespasmódico.

5. Bloqueantes neuromusculares

Tienen como finalidad relajar los músculos inhibiendo la contracción del músculo esquelético al interferir con el funcionamiento entre la neurona y el músculo mismo.

El bloqueo de la transmisión neuromuscular a nivel de la sinapsis neuromuscular causa parálisis del músculo esquelético afectado.

Bloquean la transmisión colinérgica a nivel de la placa motora:

- *Por acción presináptica.* Inhiben la síntesis o liberación de acetilcolina (toxina botulínica).
- *Por acción postsináptica.* A nivel del receptor colinérgico.

5.1. Clasificación

- No despolarizantes.
- Se unen a los receptores para que no lo haga la acetilcolina y así impedir la despolarización.
- Son antagonistas competitivos.
- Son el curare, el pancuronio, el vecuronio y el rocuronio.
- Actualmente, están en desuso.

Despolarizantes

- La fibra muscular se vuelve resistente a la estimulación de la acetilcolina.
- Son la succinilcolina, el suxametonio.
- Inhiben la contracción muscular mediante un proceso de dos pasos:
 - 1) La succinilcolina se une a los receptores nicotínicos e induce la despolarización, lo que se manifiesta a modo de fasciculaciones musculares.
 - 2) La succinilcolina altera los receptores nicotínicos para que no puedan responder a la estimulación endógena de la acetilcolina. Esta fase conforma ya el bloqueo neuromuscular.

5.2. Reacciones adversas

Tienen pocos efectos adversos, excepto la succinilcolina, que posee ciertos efectos adversos graves, como hiperpotasemia, bradicardia, o mialgia intensa, incluso hipertermia maligna en personas sensibles.

5.3. Reversión de la acción de los bloqueantes

Es revertida por antagonismo cuando no se requiere más parálisis muscular, con un inhibidor de la acetilcolinesterasa, como la neostigmina o fisostigmina.

Estos bloqueantes de los receptores nicotínicos se utilizan en la anestesia general para que la persona permanezca inmóvil. No son selectivos, por lo tanto bloquean todos los receptores de la placa motora, incluyendo los del músculo del diafragma, por lo que es necesaria la respiración asistida.

Para desplazar al bloqueante de los receptores, es necesario administrar un agonista que tenga afinidad por los receptores nicotínicos (que también tendrá sobre los muscarínicos), como la neostigmina o fisostigmina. Y luego quedan estimulados los receptores muscarínicos, por lo que se debe administrar un bloqueante de los receptores muscarínicos, como la atropina, para cesar con la estimulación de los receptores en los diferentes aparatos y sistemas.

6. Bibliografía

- Brown JH, Laiken N. Agonistas y antagonistas de los receptores muscarínicos. En: Brunton LL, editor. Goodman y Gilman: las bases farmacológicas de la terapéutica. 12ª ed. Ciudad de México: McGraw Hill; 2012. p. 277-333.
- Hibbs RE, Zambon AC. Fármacos que actúan en la unión neuromuscular y en los ganglios autónomos. En: Brunton LL, editor. Goodman y Gilman: las bases farmacológicas de la terapéutica. 12ª ed. Ciudad de México: McGraw Hill; 2012. p 255-276.
- Neal MJ. Fármacos que actúan en la unión neuromuscular. Farmacología médica en esquemas. 5ª ed. Buenos Aires: CTM; 2007. p. 18-19.
- Neal MJ. Fármacos autonómicos que actúan en las sinapsis colinérgicas. Farmacología médica en esquemas. 5ª ed. Buenos Aires: CTM; 2007. p. 22-23.
- Taylor P. Anticolinesterasas. En: Brunton LL, editor. Goodman y Gilman: las bases farmacológicas de la terapéutica. 12ª ed. Ciudad de México: McGraw Hill; 2012. p. 240-254.

Aspectos farmacológicos del tratamiento de los trastornos del sistema nervioso central

Dr. Martín Puch

Prof. Adj. de la Cátedra de Farmacología y Terapéutica

Los llamados psicofármacos son los medicamentos que actúan en las diferentes estructuras del sistema nervioso central (SNC), ya sea de manera selectiva o en su totalidad.

Se estima que los trastornos mentales abarcan a 12% de la población mundial, pero solo una minoría de los afectados es tratada con terapia farmacológica.

En el siguiente enlace se accede a más información relacionada con el tema:

https://www.who.int/mental_health/management/psychotropic_book_spanish.pdf

En 1952 dos psiquiatras franceses descubrieron el primer psicofármaco, la clorpromacina; este descubrimiento los llevo establecer una clasificación de los psicofármacos en:

- Psicolépticos (depresores)
- Psicoanalépticos (estimulantes)
- Psicodislépticos (perturbadores)

Posteriormente, se descubre otro grupo de fármacos al que se denomina normotímicos, como las sales de litio, y que no están incluidos en la clasificación inicial.

En los siguientes enlaces se accede a más información relacionada con el tema:

http://www.infocop.es/view_article.asp?id=4018

<http://www.sanipe.es/OJS/index.php/RESP/article/view/234/516>

1. Psicolépticos o depresores

Como la palabra lo dice, este grupo de fármacos deprime al sistema nervioso central. Este grupo de fármacos se puede dividir en dos subgrupos, cuya clasificación depende de su selectividad por los órganos del SNC. Así, se subdividen en selectivos y no selectivos.

- *Selectivos*: no tienen acciones en todos los órganos del SNC. Son los antipsicóticos y los ansiolíticos.
- *No selectivos*: sus acciones se dan en todo el SNC. Dentro de ellos están los anestésicos generales y los barbitúricos.

1.1. Selectivos

Antipsicóticos

Son un grupo de fármacos que logran su efecto por antagonismo de los receptores dopaminérgicos (D2).

Se pueden clasificar en dos grupos principales: *antipsicóticos típicos* y *antipsicóticos atípicos*, que se diferencian sobre todo por la potencia antagonista de D2 y por el perfil de sus efectos adversos.

Los usos de los antipsicóticos son muy variados, como, por ejemplo, para la esquizofrenia o episodios maníacos; también se pueden utilizar como coadyuvantes de la anestesia general.

Antipsicóticos típicos

Estos medicamentos logran lo que se conoce como síndrome neuroléptico, que es cuando la persona se muestra indiferente con respecto al exterior.

Los antipsicóticos típicos son utilizados para el tratamiento de manías, trastorno obsesivo compulsivo, crisis de agitación, esquizofrenia, etcétera. Tienen la característica de ser tranquilizantes sin sedar.

Son frecuentes los efectos anticolinérgicos y neurovegetativos (sequedad de la boca, hipotensión).

Clorpromazina

Son bloqueadores del receptor D2 (inhibitorio) de la dopamina que predomina en neuronas del estriado ventral (como las accumbens). También existe D2 en el estriado dorsal y en el túbulo infundibular, en los que causa efectos secundarios (disquinesia tardía, acatisia).

No son selectivos para los receptores D2 que se encargan de sus propiedades farmacológicas, por tanto bloquean receptores de dopamina en todo el organismo, lo que se asocia con las reacciones adversas.

En la glándula hipófisis provocan un aumento de la prolactina, cuyos resultados se pueden observar en el sistema endócrino (ginecomastia, galactorrea, irregularidades menstruales, aumento de peso).

Los antipsicóticos como la clorpromazina también tendrán efectos sobre otros receptores. En los receptores alfa (adrenorreceptor) provocan hipotensión postural e hipotermia (hibernación artificial); bloquea los receptores anti H-1 de la histamina, y sobre los muscarínicos produce boca seca, visión borrosa, estreñimiento.

Antipsicóticos atípicos

Presentan menor incidencia de reacciones adversas extrapiramidales, también tienen menor efecto dopaminérgico y mayor afinidad por receptores serotoninérgicos.

Dentro de este grupo podemos encontrar la clozapina, la risperidona, la quetiapina, entre otros.

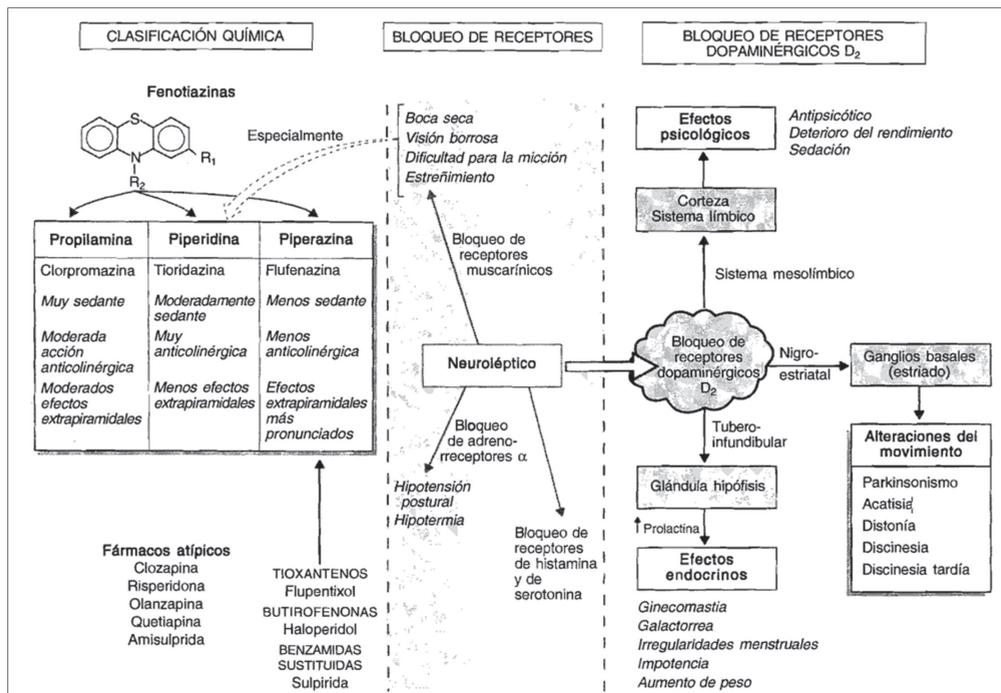


Figura 1. Neurolépticos: su mecanismo de acción.

Imagen tomada de Neal M.J. Ansiolíticos e hipnóticos. Farmacología médica en esquemas. 5ª ed.

Buenos Aires: CTM; 2007. p. 54-55.

En los siguientes enlaces se accede a más información relacionada con el tema:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK206960/>

https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2008/docs/informe_antipsicoticos_CSMH_2007.pdf

Ansiolíticos: benzodiazepinas

Surgen a fines de la década de los 50 como una opción más segura que los hipnóticos barbitúricos, puesto que sus agentes son más eficaces y seguros para el tratamiento de la ansiedad y los trastornos del sueño.

Actúan en el receptor para benzodiazepinas que se encuentra en el neurotransmisor GABA receptor, produciendo que el canal de cloro se abra y se cierre más lentamente, o sea que favorece la entrada de cloro a la célula, dejándola cargada negativamente. En consecuencia, cuesta más que se produzca la propagación del impulso nervioso o la excitación de esa neurona.

Sus efectos farmacológicos principales son sedación, hipnosis, disminución de la ansiedad, relajación muscular, actividad anticonvulsivante.

Disminuyen el período de latencia de inicio del sueño, aumentan la duración de la etapa 2 del sueño no MOR, disminuyen la duración del sueño MOR y la duración del sueño de ondas lentas. Como consecuencia del aumento de la etapa 2 del sueño no MOR, se puede describir aumento en el bruxismo del sueño. La única benzodiazepina con la que no se

observa dicha característica es con el clonazepam a dosis bajas, que incluso es efectiva como relajante muscular en contracturas musculares por bruxismo.

No todas las benzodiazepinas tienen los mismos efectos, dependerá de cada una de ellas y de la dosis que se administre. Algunas tienen mayor efecto hipnótico, como el bromazepam o el flunitrazepam, otras más ansiolítico, como el alprazolam y clobazam, y otras son más equilibradas en sus efectos hipnóticos como ansiolíticos, como son el diazepam o el clonazepam.

Tienen un ligero efecto sobre funciones respiratorias y cardiovasculares: en dosis terapéuticas puede causar depresión respiratoria en pacientes con EPOC.

Farmacodependencia

- Pacientes tratados por un año presentan síntomas de abstinencia al tratar de disminuir la dosis, efecto que desaparece al incrementarla.
- La dependencia a las benzodiazepinas incluye síndrome de abstinencia.

Farmacocinética

- Generalmente, para lograr sedación o hipnosis se administran por vía oral; la absorción es completa pero hay diferentes velocidades (el diazepam se absorbe más rápido que el lorazepam, por ejemplo).
- Alta liposolubilidad, atraviesa la barrera hematoencefálica (BHE) y BTP.
- Metabolismo hepático (pueden tener metabolitos activos, como el diazepam) y eliminación por la orina.

Reacciones adversas

En dosis terapéuticas en pacientes ambulatorios:

- Somnolencia
- Prolongación del tiempo de reacción
- Trastornos del pensamiento
- Alteración de la coordinación motora que puede conducir a incapacidad de manejar
- Amnesia anterógrada
- Sequedad bucal

Reacciones adversas durante el embarazo

- Atraviesan la barrera placentaria.
- En el organismo del recién nacido pueden permanecer concentraciones considerables hasta dos semanas después del nacimiento.
- Síndrome *floppy infant* (hipotonía neonatal).
- No hay alto riesgo de malformaciones congénitas, pero puede llegar a retrasar el crecimiento intrauterino del feto y retardar el desarrollo cerebral.

Reacciones adversas en el adulto mayor

- Confusión, deambulación nocturna, amnesia, ataxia (pérdida de equilibrio), efectos «hangover» (resaca) y «pseudodemencia».
- Se metabolizan más lentamente (por función hepática disminuida).

Interacciones

Con depresores del sistema nervioso central (antipsicóticos) y con el alcohol se potencian sus efectos. También con los anticonvulsivantes como la fenitoína o los antihistamínicos anti H1.

Antagonista

- Flumazenilo, fármaco que antagoniza competitivamente a las benzodiazepinas.

En los siguientes enlaces se accede a más información relacionada con el tema:

<http://www.scielo.edu.uy/pdf/ami/v31n4/v31n4a05.pdf>

<http://www.scielo.edu.uy/pdf/rumi/v1n3/v01n03a02.pdf>

1.2. No selectivos

Hipnóticos barbitúricos

Son depresores no selectivos del sistema nervioso central. Actúan en el receptor del neurotransmisor GABA; la diferencia con las benzodiazepinas es que los barbitúricos mantienen el canal de cloro abierto por más tiempo, produciendo así la entrada de cloro.

Siguen la parálisis descendente de Jackson.

Según la duración de acción, se pueden clasificar en barbitúricos *de acción larga* (fenobarbital), *de acción rápida o corta* (pentobarbital) y *de acción ultra corta* (tiopental).

Actualmente, los que tienen más actividad clínica son el fenobarbital y el tiopental. El fenobarbital se utiliza por su bajo costo como anticonvulsivante a dosis bajas y por su liposolubilidad. Si se quisiera lograr dosis anticonvulsivantes con el tiopental, se deben llegar a dosis de anestesia general; el tiopental se puede utilizar como inductor de la anestesia general.

Propiedades farmacológicas

- Deprimen reversiblemente la actividad de todos los tejidos excitables.
- Todos los grados de depresión del SNC, desde sedación mínima hasta anestesia general.
- El fenobarbital y el mefobarbital poseen actividad anticonvulsiva a dosis subhipnóticas.
- Las propiedades ansiolíticas son inferiores a las de las benzodiazepinas.
- Se almacenan en las grasas, que actúan como reservorio, por lo que la vida media puede llegar a prolongarse.
- Atraviesan la barrera hematoencefálica y transplacentaria.
- Son potentes inductores de la enzima P-450 (tener en cuenta la administración de otros fármacos).
- Crean dependencia física, psíquica y generan tolerancia.

En los siguientes enlaces se accede a más información relacionada con el tema:
<https://d14rmgtrwzf5a.cloudfront.net/sites/default/files/drugfacts-cnsdepressants-spanish.pdf>
<https://www.murciasalud.es/toxiconet.php?iddoc=167061&idsec=4014>

2. Bibliografía

- Meyer JM. Farmacoterapia de la psicosis y manía. En: Brunton LL, editor. Goodman y Gilman: las bases farmacológicas de la terapéutica. 12ª ed. Ciudad de México: McGraw Hill; 2012. p. 417-456.
- Mihic SJ, Harris RA. Hipnóticos y sedantes. En: Brunton LL, editor. Goodman y Gilman: las bases farmacológicas de la terapéutica. 12ª ed. Ciudad de México: McGraw Hill; 2012. p. 457- 480.
- Molinoff PB. Neurotransmisión y el sistema nervioso central. En: Brunton LL, editor. Goodman y Gilman: las bases farmacológicas de la terapéutica. 12ª ed. Ciudad de México: McGraw Hill; 2012. p. 363- 395.
- Neal MJ. Ansiolíticos e hipnóticos. Farmacología médica en esquemas. 5ª ed. Buenos Aires: CTM; 2007. p. 54-55.

Estimulantes del sistema nervioso central

Dr. Martín Puch

Prof. Adj. de la Cátedra de Farmacología y Terapéutica

Los estimulantes del sistema nervioso central (SNC) pueden ser fármacos con fines terapéuticos como también sustancias de abuso o que provoquen una sensación placentera.

Estas sustancias pueden provocar estados de alerta, aumento del rendimiento físico, aceleración de los procesos psíquicos, disminución del apetito y de la fatiga. Se incluyen en estas categorías la cocaína, la anfetamina, la cafeína, la teobromina y la teofilina, entre otros.

Se los conoce también como psicoestimulantes, psicotónicos, psicoanalépticos o energizantes psíquicos.

Se pueden clasificar en *estimulantes menores y mayores*.

1. Estimulantes menores

- Teobromina (chocolates)
- Teofilina (proveniente del té)
- Cafeína

Se las agrupa por su estructura química en metilxantinas.

1.1. Mecanismo de acción

Los efectos estimulantes de las metilxantinas provienen de su interacción con receptores de la adenosina, molécula activa de la membrana celular y componente esencial del «combustible» principal de la célula: el adenosín trifosfato (ATP).

1.2. Efectos sobre otros órganos y sistemas

Aparte del SNC, pueden estimular otro órganos y sistemas:

- Aumentando la frecuencia respiratoria
- En el músculo esquelético y cardíaco
- Tienen efecto diurético (aumentan la excreción de orina)
- Son dilatadores bronquiales (útil en asmáticos)

1.3. Reacciones adversas de las metilxantinas

- Alteraciones del ritmo cardíaco
- *Tinnitus* (sensación de escuchar campanas, zumbido)
- Nerviosismo
- Inquietud
- Temblor e insomnio
- Irritación gastrointestinal
- Tolerancia y dependencia graves

1.4. Principales características de las xantinas

- No producen síndrome de abstinencia, pero sí una sensación de bienestar que la persona quiere volver a sentir.
- La teofilina es relajante bronquial.
- En el SNC tienen un doble efecto (principalmente la cafeína): estimulan las neuronas y son vasoconstrictores cerebrales. Por esto, la cafeína puede asociarse a los antigripales para ayudar o favorecer al analgésico no esteroideo a resolver las cefaleas.
- La teobromina se encuentra en los chocolates, genera estado de bienestar y mejora la vigilia; es un estimulante débil, con efectos transitorios sobre el SNC.
- Aceleran el funcionamiento normal del cerebro, provocando un estado de activación.
- Cuando se ingieren pueden provocar dificultades para conciliar el sueño (por ejemplo, luego de tomar café, mate) hasta reacciones de ansiedad.

En los siguientes enlaces se accede a más información relacionada con el tema:

<https://www.redalyc.org/pdf/2891/289122084002.pdf>

https://www.scielo.br/pdf/rba/v62n3/es_v62n3a11.pdf

<https://www.elsevier.es/es-revista-trastornos-adictivos-182-articulo-neurobiologia-metilxantinas-13128596>

https://www.aesed.com/upload/files/vol-38/n-4/v38n4_5.pdf

2. Estimulantes mayores

- Estricnina
- Anfetaminas y derivados
- Cocaína

2.1. Anfetaminas

Es necesario recordar que son adrenérgicos por mecanismo de acción indirecto-liberador, es decir, se unen a receptores de la neurona presináptica, estimulando la liberación de noradrenalina a la hendidura sináptica, la que será agonista en los receptores adrenérgicos.

- Son de origen sintético, por lo que son poderosos estimulante del SNC.
- Disminuyen la sensación de cansancio y fatiga, pero posteriormente provocan un agotamiento agudo.
- Disminuyen el apetito (propiedades anorexígenas).
- Disminuyen el sueño.
- Aumentan la concentración.
- Producen dependencia y tolerancia; causan síndrome de abstinencia

2.2. Cocaína

Actualmente, es una sustancia de abuso (droga). Se trata de un adrenérgico de mecanismo indirecto, que inhibe la recaptación de noradrenalina de la hendidura sináptica.

- Ha sido utilizada como anestésico local.
- El clorhidrato de cocaína puede administrarse por vía nasal o endovenosa.

2.3. Consideraciones odontológicas

Ocasiona xerostomía, bruxismo, y su consumo abusivo provoca perforación palatina o necrosis de la lengua. Al contactar la saliva el clorhidrato de cocaína se comporta como un potente ácido afectando el esmalte y la dentina.

Hay que tener en cuenta que un paciente que esté bajo los efectos de alguna droga como la cocaína no puede firmar un consentimiento informado en la consulta odontológica y quizás seguramente se encuentre sobrestimulado.

En los siguientes enlaces se accede a más información relacionada con el tema:

<https://www.elsevier.es/es-revista-trastornos-adictivos-182-articulo-las-anfetaminas-13128591>

<https://d14rmgtrwzf5a.cloudfront.net/sites/default/files/rrcocaina.pdf>

<http://www.scielo.edu.uy/pdf/ruc/v29n1/v29n1a08.pdf>

3. Bibliografía

Neal MJ. Abuso de fármacos y dependencia de drogas. Farmacología médica en esquemas. 5ª ed. Buenos Aires: CTM; 2007. p. 68-69.

O'Brien CP. Adicción y abuso de drogas. En: Brunton LL, editor. Goodman y Gilman: las bases farmacológicas de la terapéutica. 12ª ed. Ciudad de México: McGraw Hill; 2012. p. 649-668.

Antidepresivos

Dr. Martín Puch

Prof. Adjunto de la Cátedra de Farmacología

Los antidepresivos son medicamentos que se utilizan para tratar trastornos depresivos, ansiedad, algunos trastornos en la conducta alimentaria y en el control de impulsos.

Los trastornos afectivos pueden caracterizarse por perturbaciones anímicas vinculadas con alteraciones de la conducta, la energía, el apetito, el sueño y el peso. Los extremos van desde el estado de intensa excitación y elación —conocido como manía—, hasta los estados depresivos profundos.

En la depresión, que es mucho más común que la manía, la persona experimenta una tristeza e infelicidad persistentes. La depresión es frecuente en la sociedad, pero generalmente con un adecuado tratamiento tiene un muy buen pronóstico.

Respecto de por qué se produce la depresión, si bien aún no hay una causa que pueda explicarlo, hay diferentes teorías, dentro de las cuales las principales manejan la posibilidad de que la *noradrenalina*, la *serotonina* y la *dopamina* (principales neurotransmisores) se vean disminuidas o afectadas. Es la disminución de estos neurotransmisores monoaminas lo que ha dado nacimiento a la teoría monoaminérgica, que es la teoría más firme de por qué se da la depresión.

En el siguiente enlace se accede a más información relacionada con el tema:

<https://www.medigraphic.com/pdfs/revmexneu/rmn-2009/rmn096j.pdf>

El tratamiento para la depresión puede ser no farmacológico o farmacológico (cuando está el diagnóstico de la enfermedad establecido).

1. Generalidades

Los antidepresivos tienen un promedio de 3 a 4 semanas de latencia; su mecanismo inicial es diferente para culminar en vías finales comunes.

Además, difieren en su perfil de seguridad (lo que muchas veces es un condicionante a la hora de elegir el fármaco adecuado para el tratamiento).

Alrededor del 20% de los pacientes deprimidos no responden a un antidepresivo, hecho que obliga a cambiar el fármaco.

En el siguiente enlace se accede a más información relacionada con el tema:

<http://www.sepsiq.org/file/Royal/1-Antidepresivos.pdf>

2. Mecanismo de acción

Generalmente, se relacionará con la inhibición de la recaptación de los neurotransmisores monoamida de la hendidura sináptica. De esta manera, puede lograr efectos farmacológicos, de los cuales el más buscado es como antidepresivo, ya que no son euforizantes, sino que ayudan al tratamiento de los síntomas de la depresión. También pueden ser ansiolíticos, analgésicos, entre otras funciones.

3. Clasificación

- Inhibidores selectivos de la recaptación de 5- HT (serotonina)
 - Inhibidores selectivos de la recaptación de NA (noradrenalina) y 5- HT (serotonina)
 - Antidepresivos tricíclicos (ATC)
 - Inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO)
 - Otros
- } Nueva generación
- } Clásicos

3.1. Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)

Los ISRS aumentan los niveles extracelulares de serotonina al inhibir selectivamente su recaptación en la neurona presináptica, aumentando la serotonina en la hendidura sináptica.

Tienen acción antidepresiva, ansiolítica y sedante.

Dentro de este grupo están:

- La fluoxetina
- La paroxetina
- La sertralina
- El citalopram

Farmacocinética

- Tienen buena absorción por vía oral
- Son muy liposolubles
- Semivida de eliminación de 10-20 horas, lo que permite una posología de una vez al día
- Metabolismo por citocromos hepáticas (CYP)

Reacciones adversas

- Ansiedad
- Somnolencia
- Insomnio
- Disminución del apetito
- Cefaleas
- Temblor
- Síntomas extrapiramidales
- Bruxismo

También pueden causar dependencia física, y su supresión repentina puede causar síndrome de abstinencia.

Son considerados de categoría C durante el embarazo; durante el período de lactancia la exposición baja por la leche materna al niño.

3.2. Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y noradrenalina

Inhiben la recaptación de ambas aminas (5-HT y NA), inhibiendo al transportador presináptico de serotonina (SERT) y al transportador presináptico de noradrenalina (NET), lo que aumenta la biodisponibilidad de ambos neurotransmisores

Carecen de efectos muscarínicos, histamínicos H1, alfa 1 adrenérgico y dopaminérgico, al igual que los ISRS. Comparten farmacocinética con los ISRS y perfil de seguridad.

Dentro del grupo están:

- La desvenlafaxina
- La duloxetina
- La venlafaxina

En los siguientes enlaces se accede a más información relacionada con el tema:

<http://www.scielo.edu.uy/pdf/rumi/v1n3/v01n03a03.pdf>

<https://www.medigraphic.com/pdfs/salmen/sam-2008/sam084h.pdf>

3.3. Antidepresivos tricíclicos

Su nombre se debe a la estructura química de tres anillos.

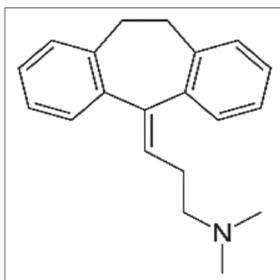


Figura 1. Estructura química básica de los antidepresivos tricíclicos.

Dentro del grupo se encuentran:

- La amitriptilina
- La clomipramina
- La maprotilina
- La nortriptilina

No se utilizan como medicamentos de primera línea para el tratamiento de la depresión.

Bloquean la recaptación de catecolaminas, principalmente serotonina y noradrenalina. Además, bloquean otros receptores, como los H1, M1 y alfa 1 (relacionado con los efectos secundarios).

Tienen una latencia de 4 a 6 semanas.

Dentro de sus usos se destaca:

- Tratamiento de depresiones
- Coadyuvantes para el tratamiento del dolor

- Migrañas
- Trastornos obsesivos compulsivos

Farmacocinética

- Semivida de eliminación de 8 a 80 horas, lo que permite una posología de una vez al día.
- Son metabolizados por las CYP (variabilidad respuesta).
- Ventana terapéutica estrecha (se puede monitorizar en plasma).

Reacciones adversas

- Sedantes (por bloqueo de receptores H1 y alfa-1)
- Cognitivos, visión borrosa, boca seca, taquicardia (R. Muscarínicos)
- Hipotensión ortostática (alfa-1)
- Pueden bajar umbral para convulsiones.
- Son cardiotoxicos

La intoxicación aguda puede ser grave y llevar a la muerte.

Son considerados de categoría C durante el embarazo; durante el período de lactancia son probablemente seguros a dosis habituales.

En el siguiente enlace se accede a más información relacionada con el tema:

https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-92272002000500003

3.4. Inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO)

Inhiben de manera irreversible las formas de enzimáticas de monoaminoxidasa A y B.

Pueden ser *selectivos* (actúan sobre una forma enzimática) o *no selectivos* (inhiben tanto la A como la B).

Farmacocinética

- Se absorben bien cuando se administran por vía oral
- Son ampliamente metabolizados en el hígado
- Semividas breves (condiciona la posología)

Reacciones adversas

- Agitación e hipomanía
- Alucinaciones y convulsiones (en raras ocasiones)
- Cefaleas
- Debilidad
- Fatiga
- Sequedad de boca

Interacciones

- Tiramina (contenida en quesos, bebidas alcohólicas como el vino) pueden desencadenar crisis hipertensiva

- Efedrina (y otros simpaticomiméticos de acción indirecta)
- Alcohol, anestésicos, sedantes, antihistamínicos (se pueden potenciar sus efectos)

Actualmente, en nuestro país se encuentra disponible la moclobemida, que actúa solo sobre la isoenzima A.

Son considerados de categoría C durante el embarazo; durante el período de lactancia son probablemente seguros a dosis habituales.

En el siguiente enlace se accede a más información relacionada con el tema:

https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-92272002000500003

3.5. Bupropión

- Inhibe la recaptación de dopamina y noradrenalina.
- Puede actuar como estimulante (agitación, anorexia e insomnio).
- Puede haber cambio repentino de depresión a manía.
- Se utiliza sobre todo como coadyuvante en el tratamiento del síndrome de abstinencia a la nicotina.

En el siguiente enlace se accede a más información relacionada con el tema:

<https://www.medigraphic.com/pdfs/arcneu/ane-2010/ane104i.pdf>

4. Bibliografía

- Neal MJ. Fármacos utilizados en los trastornos afectivos: antidepresivos. Farmacología médica en esquemas. 5ª ed. Buenos Aires: CTM; 2007. p. 62-63.
- O'Donnell JM, Shelton RC. Tratamiento farmacológico de la depresión y de los trastornos por ansiedad. En: Brunton LL, editor. Goodman y Gilman: las bases farmacológicas de la terapéutica. 12ª ed. Ciudad de México: McGraw Hill; 2012. p. 397-416.

Capítulo 3

Ejercicios

Capítulo 1

1. Un medicamento es toda sustancia o mezcla de sustancias destinadas
 - a) al tratamiento, mitigación, prevención o diagnóstico de una enfermedad.
 - b) a crear nuevas funciones en las células del organismo.
 - c) a ser administrada para evitar que se ocasionen daños al organismo.
 - d) con el único fin de antagonizar efectos fisiológicos.

2. En Uruguay, la evaluación y registro de los medicamentos para la venta son funciones de:
 - a) la FDA (Food and Drug Administration)
 - b) los laboratorios farmacéuticos
 - c) el Ministerio de Salud Pública
 - d) la Comisión Nacional de Farmacovigilancia

3. La sigla DCI significa:
 - a) Denominación clínica indicada
 - b) Denominación común internacional
 - c) Dosis clínica individual
 - d) Documento de identidad del paciente

4. Se denomina *medicamento esencial* a:
 - a) Los medicamentos cuya patente ha caducado.
 - b) Los medicamentos genéricos.
 - c) Los medicamentos de uso hospitalario en el tratamiento de enfermedades graves.
 - d) Los medicamentos que cubren las necesidades de atención de salud prioritarias de la población.

5. Los profesionales habilitados para la prescripción de medicamentos en seres humanos en nuestro país son:
 - a) Únicamente los médicos y los odontólogos
 - b) Médicos, odontólogos e higienistas
 - c) Médicos, químicos y odontólogos
 - d) Médicos, psicólogos y odontólogos

6. Una forma farmacéutica es:
 - a) Una fórmula química en la que se presentan los medicamentos.
 - b) La forma en que se presentan los medicamentos para su administración.
 - c) Una asociación a dosis fijas de medicamentos.
 - d) El principio activo en su estado de mayor pureza.

7. La farmacodinamia estudia:
- Los efectos bioquímicos y fisiológicos de los medicamentos.
 - Los fenómenos de absorción, distribución, biotransformación y eliminación de los medicamentos.
 - Los efectos perjudiciales de los medicamentos y otras sustancias químicas.
 - Las indicaciones, contraindicaciones, vías de administración y posología de los medicamentos.
8. Un receptor para medicamento:
- Es un sitio específico de las estructuras celulares.
 - Es el responsable de la absorción del fármaco.
 - Es una estructura inalterable.
 - Se localiza solamente en la membrana celular.
9. El principal efecto farmacológico que se busca al prescribir un medicamento puede acompañarse de:
- Un efecto colateral que no depende del mecanismo de acción del fármaco.
 - Un efecto tóxico que depende del mecanismo de acción y no de la dosis.
 - Reacciones alérgicas que no dependen de la cantidad de medicamento administrado.
 - Un efecto secundario que depende exclusivamente del mecanismo de acción del medicamento.
10. Marca la afirmación que consideres correcta.
- Los efectos de los fármacos nunca resultan de una actividad física o química inespecífica.
 - El fármaco que tiene afinidad por un receptor y carece de eficacia es un antagonista.
 - El antagonismo competitivo es siempre irreversible e insuperable.
 - En el antagonismo fisiológico el agonista ocupa el mismo receptor que el antagonista.
11. Cuando dos fármacos que se administran simultáneamente producen un efecto superior a la suma de los efectos de cada uno de ellos, hablamos de:
- Sinergismo de potenciación
 - Antagonismo
 - Taquifilaxia
 - Tolerancia
12. La vida media es un parámetro que representa:
- El tiempo necesario para que se ejerza el efecto del fármaco.
 - El intervalo entre dosis.
 - El tiempo necesario para reducir la concentración plasmática en un 50%.
 - El tiempo necesario para que el fármaco sea eliminado del organismo.

13. La farmacocinética
- es el estudio del mecanismo de acción.
 - es la actividad dirigida a identificar los efectos del uso agudo de los medicamentos.
 - es la aplicación de los medicamentos en el tratamiento de un proceso patológico.
 - comprende los procesos de absorción, distribución, biotransformación y eliminación.
14. La inducción enzimática
- es la responsable del fenómeno de tolerancia de un fármaco.
 - es la responsable de la tolerabilidad de un fármaco.
 - es la responsable del proceso de acumulación de un medicamento.
 - la ocasionan solo los medicamentos que no sufren biotransformación.
15. La eliminación de un fármaco
- se realiza siempre en el hígado.
 - es el paso de los medicamentos de la circulación al exterior del organismo.
 - implica siempre la metabolización del fármaco.
 - solo se da a través de la vía renal.
16. Es correcto afirmar que:
- Las proteínas se eliminan por filtración glomerular.
 - La cantidad de fármaco que llega a la luz del túbulo renal por filtración depende de la fracción que se une a las proteínas plasmáticas.
 - La secreción tubular es un proceso de transporte pasivo.
 - La cantidad de fármaco que llega a la luz del túbulo renal por filtración no depende de la fracción que se une a las proteínas plasmáticas.
17. La dosis es:
- La cantidad de medicamento administrado.
 - La cantidad de fármaco presente en sangre.
 - La relación entre la concentración plasmática y la tisular.
 - Un parámetro que no se ajusta al peso del paciente.
18. Marca la afirmación que consideres correcta.
- La vía de absorción más rápida es la intramuscular.
 - En la vía oral la biodisponibilidad es menor que en la endovenosa.
 - La vía intravenosa es la de mayor seguridad para el paciente.
 - La administración local nunca sufre el proceso de absorción.
19. La vía de administración de medicamentos más utilizada por los odontólogos es:
- La vía parenteral endovenosa
 - La vía parenteral intramuscular
 - La vía oral
 - La vía tópica o de administración local

20. Es correcto afirmar que:

- a) La liposolubilidad de un medicamento disminuye su pasaje transmembrana.
- b) La absorción, distribución, metabolización y eliminación son procesos que se cumplen en la administración oral de un medicamento.
- c) La fracción de fármaco unido a las proteínas plasmáticas se considera activo.
- d) La ionización de un fármaco es un factor determinante para el proceso de absorción.

21. Marca la afirmación que consideres correcta.

- a) Los procesos farmacodinámicos carecen de relación con los procesos farmacocinéticos.
- b) Es aconsejable la administración conjunta de fármacos con el mismo mecanismo de acción.
- c) La actividad farmacológica de un fármaco puede ser afectada por el estado nutricional del paciente.
- d) Para que el efecto terapéutico del fármaco se establezca, la unión de cada molécula con el receptor debe ser siempre irreversible.

22. Con referencia a conceptos generales de farmacología, se puede decir que:

- a) A mayor liposolubilidad de un fármaco, mejor es su absorción.
- b) El pKa determina el porcentaje no ionizado de un fármaco a determinado pH del medio.
- c) Una de las reacciones de primera fase es la conjugación de los fármacos.
- d) La principal reacción de segunda fase es la hidrólisis de los fármacos.

23. Con respecto a los estudios de biodisponibilidad de un fármaco, se puede afirmar que:

- a) La biodisponibilidad es la presencia del fármaco en sangre.
- b) La biodisponibilidad puede valorarse matemáticamente mediante el parámetro área bajo la curva.
- c) Ocurre siempre luego de que se cumplen las reacciones de primera y segunda fase.
- d) Ocurre luego de que se cumplen las reacciones de segunda fase.

24. Con respecto a la asociación entre fármacos,

- a) se consideran antagonistas competitivos a dos fármacos que deben actuar en receptores diferentes.
- b) se consideran antagonistas no competitivos a dos fármacos que deben actuar en un mismo receptor.
- c) dos fármacos se consideran antagonistas competitivos cuando el antagonismo se supera aumentando la dosis del agonista.
- d) los conceptos de *antagonismo competitivo* y *fisiológico* se consideran sinónimos.

25. Con relación a la farmacología general, se puede aseverar que:

- a) El grado de absorción de un fármaco es independiente del tamaño de sus partículas o de la irrigación del medio donde se absorbe.

- b) La forma no ionizada de un fármaco dificulta o impide su absorción.
 - c) El grado de unión de un fármaco a las proteínas plasmáticas está relacionado con su tiempo de permanencia en el organismo.
 - d) Un fármaco antagonista no afecta la unión de otro fármaco unido a un mismo receptor.
26. Con relación a los efectos que producen los fármacos, se sabe que:
- a) La seguridad de un medicamento se entiende como el cumplimiento terapéutico.
 - b) La eficacia es la ausencia de efectos adversos.
 - c) La tolerabilidad es la ausencia de riesgo.
 - d) La aceptabilidad está relacionada con la forma farmacéutica.
27. Con referencia a las vías de administración de los fármacos, se puede afirmar que:
- a) La deglución de un fármaco es la vía parenteral más utilizada.
 - b) La vía oral está especialmente indicada ante un estado de shock en el paciente.
 - c) Los fármacos administrados por vía rectal sufren intensa metabolización hepática.
 - d) La vía tópica se clasifica como vía parenteral.
28. Con referencia a los fármacos,
- a) las formas farmacéuticas se pueden clasificar, según su estado físico, en sólidas, líquidas y gaseosas.
 - b) los conceptos de *fármaco* y *medicamento* se consideran sinónimos.
 - c) su único objetivo es curar enfermedades.
 - d) las instrucciones del fabricante pueden ser obviadas en la prescripción de un fármaco.
29. La potencia de un medicamento:
- a) Se representa en el eje las abscisas.
 - b) Depende de la dosis administrada.
 - c) Depende del proceso de absorción.
 - d) Es un parámetro dependiente y se representa en las ordenadas.
30. Los ensayos clínicos de fase I:
- a) Se realizan con voluntarios sanos.
 - b) Se realizan con voluntarios enfermos.
 - c) Se realizan en un gran número de pacientes (3.000).
 - d) Prueban la eficacia del medicamento en pacientes enfermos.
31. Los estudios de fase IV:
- a) Se realizan sobre un número reducido de pacientes.
 - b) Se realizan solo en pacientes que firmaron el consentimiento.
 - c) Estudian los posibles efectos del fármaco sobre la enfermedad.
 - d) Continúan la evaluación del medicamento una vez obtenido el registro.

32. Ante la administración de un placebo,
- el efecto causado depende del principio activo del fármaco.
 - el efecto causado no depende del principio activo del fármaco.
 - su utilización no tiene cuestionamientos éticos.
 - el efecto causado es siempre positivo, favorable para el paciente.
33. Las técnicas de simple y doble ciego en investigación se usan para:
- Evitar prejuicios de los pacientes.
 - Evaluar el efecto placebo.
 - Evaluar el riesgo de efectos adversos.
 - Ensayos clínicos no controlados.
34. La farmacovigilancia es:
- Una disciplina teórica que establece posologías.
 - Una actividad que contribuye al uso seguro de medicamentos.
 - Una fiscalización de la actividad de los profesionales de la salud.
 - Una rama de la toxicología.
35. Los cosméticos son:
- Productos afines a los medicamentos que se utilizan para la higiene de la boca, cabellos y uñas.
 - Productos afines a los medicamentos para mejorar la apariencia personal.
 - Agentes no terapéuticos.
 - Soluciones hidroalcohólicas.
36. Los antisépticos se utilizan:
- Siempre asociados al alcohol.
 - Para matar o impedir el crecimiento de microorganismos en tejidos vivos.
 - Por vía subcutánea.
 - Para esterilizar el instrumental.
37. El triclosán, el eugenol y el formocresol son:
- Fenoles
 - Alcoholes
 - Halogenados
 - Peróxidos
38. Si los colutorios con clorhexidina son administrados durante más de 45 días pueden aparecer:
- Manchas en la piel
 - Disminución de la secreción salival
 - Tinción de las piezas dentales y mal gusto
 - Movilidad en las piezas dentarias

39. La clorhexidina es un antiséptico que posee como características:
- Actividad blanqueadora
 - Gran sustantividad
 - Absorción gastrointestinal
 - Desensibilizante de la dentina
40. Con respecto a los antisépticos,
- el fenol es un desnaturalizante de proteínas, irritante de los tejidos.
 - los parabenos forman parte de las soluciones anestésicas para uso odontológico.
 - el alcohol etílico 70° es un desengrasante.
 - el alcohol etílico 90° es un potente antiséptico.
41. Marca la afirmación que consideres correcta.
- El yodo al combinarse con la polivinilpirrolidona forma un complejo insoluble que no es afectado por la presencia de sangre.
 - La yodopovidona destruye formas vegetativas y esporas.
 - El yodo elemental es muy tóxico.
 - El yodo no ocasiona reacciones de hipersensibilidad.
42. Con respecto a los antisépticos,
- la clorhexidina actúa alterando la permeabilidad de la membrana de las células bacterianas.
 - la clorhexidina es muy activa frente a herpes virus.
 - se absorben completamente por vía oral.
 - en soluciones hidroalcohólicas se usan al 3% como agente reductor de la placa microbiana.
43. El hipoclorito de sodio
- es un detergente catiónico.
 - se utiliza para irrigar conductos radiculares en concentraciones de 2,5% y 5%.
 - se utiliza para gargarismos al 10%.
 - actúa por liberación de sodio.
44. En la composición de los dentífricos, los humectantes:
- Estabilizan la preparación e impiden la separación de la porción sólida de la líquida.
 - Reducen la tensión superficial de la muestra.
 - Previenen la pérdida de agua y el endurecimiento cuando la pasta se expone al aire.
 - Conservan el producto estéril.
45. Los dentífricos desensibilizantes tienen en su composición:
- Nitrato de potasio o cloruro de estroncio
 - Digluconato de clorhexidina al 0,12%
 - 500 ppm de fluoruro de sodio
 - Bicarbonato de sodio

46. El flúor en los dentífricos, en concentraciones de 1500 ppm, tiene propiedades:
- Antigingivitis
 - Antisarro
 - Preventivas de caries
 - Blanqueadoras
47. Los vehículos de flúor para uso tópico profesional son
- Dentífricos
 - Sal de mesa
 - Comprimidos
 - Geles y barnices
48. Para un correcto almacenamiento de los antisépticos en el consultorio,
- deben trasvasarse del envase original a otro estéril.
 - deben guardarse en la heladera.
 - deben asociarse al alcohol.
 - se debe atender a las indicaciones establecidas por el fabricante.
49. Un antiséptico es:
- Un agente químico capaz de destruir microorganismos en tejidos vivos y objetos inanimados.
 - Un agente químico capaz de destruir o inhibir el crecimiento de microorganismos en altas concentraciones.
 - Un agente químico capaz de esterilizar el instrumental.
 - Un agente químico capaz de destruir o inhibir el crecimiento de microorganismos a dosis bajas.
50. Un colutorio es:
- Una solución que contiene solamente un agente antimicrobiano.
 - Una solución que contiene alcohol etílico en 50%.
 - Sinónimo de *elixir*.
 - Una solución hidroalcohólica que contiene saborizantes, humectantes y antisépticos.
51. Un dentífrico es:
- Un cosmético con una forma farmacéutica oleaginosa.
 - Una crema antiséptica y remineralizante utilizada para la higiene dental.
 - Una suspensión homogénea de consistencia semisólida estable de agentes terapéuticos y agentes inactivos.
 - Una sustancia capaz de higienizar las zonas inaccesibles de los dientes.
52. Se han notificado reacciones alérgicas a componentes de los dentífricos, las más frecuentes se atribuyen a:
- Fluoruro de sodio
 - Fluoruro de estaño
 - Lauril sulfato de sodio
 - Geles de sílice

53. El almacenamiento prolongado de un dentífrico:
- Altera la disponibilidad de flúor.
 - No altera la disponibilidad de flúor.
 - A altas temperaturas aumenta la disponibilidad de flúor.
 - A altas temperaturas prolonga la vida útil del dentífrico.
54. El mecanismo de acción de los dentífricos blanqueadores se debe a la:
- Quelación de cationes
 - Acción de agentes físicos y químicos
 - Acción de agentes abrasivos
 - Obturación de los túbulos dentinarios
55. Las soluciones de clorhexidina que se utilizan como antisépticos bucales:
- Contienen gluconato de clorhexidina en solución hidroalcohólica al 2%.
 - Siempre tienen la misma concentración cualquiera sea su uso.
 - Siempre tienen una concentración al 2%, sea acuosa o hidroalcohólica.
 - Contienen gluconato de clorhexidina en solución hidroalcohólica al 0,12%.
56. El hipoclorito de sodio es:
- Un agente desodorante, blanqueante y desinfectante.
 - Un antiséptico de primera elección en el tratamiento de úlceras bucales.
 - El agente de elección para el tratamiento de hongos en la mucosa.
 - Un desinfectante que impide la corrosión del instrumental.
57. Entre las reacciones adversas observables clínicamente de la clorhexidina podemos mencionar:
- Sabor metálico
 - Manchas amarillo parduzco en dientes y restauraciones
 - Úlceras
 - Manchas cretáceas en el esmalte
58. El hidróxido de calcio:
- Es un ácido que se utiliza como antiséptico.
 - Se emplea para el recubrimiento pulpar.
 - Es un agente inerte.
 - Actúa solamente en combinación con sales de flúor.
59. La fluorosis dental se produce como consecuencia de:
- Una intoxicación aguda con flúor.
 - El consumo crónico de altas concentraciones de flúor.
 - La interacción del flúor con la clorhexidina.
 - El uso crónico de barnices fluorados.

Capítulo 2

1. La adrenalina
 - a) es una catecolamina con acción cardiotónica.
 - b) actúa sobre receptores alfa y beta sobre los vasos.
 - c) es un antagonista competitivo de la histamina.
 - d) ocasiona broncoconstricción por efecto alfa 2.

2. Un fármaco que se une a un receptor y no despierta una respuesta biológica o la inhibe es:
 - a) Agonista
 - b) Antagonista fisiológico
 - c) Agonista parcial
 - d) Antagonista

3. La atropina
 - a) deprime el ritmo cardíaco.
 - b) ocasiona cicloplejia y midriasis.
 - c) estimula la secreción salival.
 - d) es un depresor del SNC.

4. Los agonistas colinérgicos
 - a) actúan todos por unión al receptor parasimpático.
 - b) actúan por mecanismo directo o inhibiendo una enzima.
 - c) son los gangliopléjicos.
 - d) pueden inhibir los efectos de la vagona.

5. Correlaciona la estructura química del fármaco con su actividad en el sistema biológico:
 - a) Farmacometría
 - b) Farmacología molecular
 - c) Farmacognosia
 - d) Farmacocinética

6. Los efectos de los depresores del SNC, como los causados por las benzodiazepinas y los anestésicos, son de mayor intensidad en:
 - a) Niños preescolares
 - b) Ancianos
 - c) Adultos
 - d) Jóvenes atléticos

7. A uno de los siguientes fármacos no se lo considera teratogénico:
 - a) Talidomida
 - b) Carbamazepina
 - c) Paracetamol
 - d) Warfarina

8. La nitroglicerina es un fármaco que se usa por vía transdérmica y
- oral.
 - rectal.
 - intramuscular.
 - sublingual.
9. La estimulación simpática produce:
- Broncoespasmo
 - Hiperglucemia
 - Aumento de la peristalsis intestinal
 - Miosis
10. Los hipoglucemiantes
- como las biguanidas inhiben la producción hepática de glucosa y mejoran la sensibilidad a la insulina.
 - como las glitiazonas aumentan la resistencia a la insulina.
 - disminuyen la captación de glucosa mediada por insulina en músculo esquelético.
 - como los insulino-sensibilizadores pueden aumentar la hipertensión arterial.
11. Con relación al metabolismo fosfocálcico,
- la vitamina D es una hormona que intensifica la absorción de Ca y fosfato.
 - la parathormona es hipocalcemiante.
 - la calcitonina es hipercalcemiante.
 - el hígado y los riñones no participan en el metabolismo de la vitamina D.
12. Los bisfosfonatos
- pueden causar esofagitis y osteonecrosis mandibular.
 - son fármacos de uso intravenoso solamente.
 - no presentan actualmente utilidad clínica.
 - tienen una vida media de 8 horas.
13. La pilocarpina se administra:
- Para disminuir la secreción salival previo a la toma de impresiones.
 - Para ocasionar hemostasia.
 - Como sialogogo.
 - Para disminuir la secreción de todas las glándulas exocrinas.
14. Las cumarinas
- son anticoagulantes naturales directos.
 - son anticoagulantes sintéticos indirectos.
 - actúan inmediatamente luego de administrarse.
 - son de administración intramuscular.
15. La lidocaína
- es un antihipertensivo.
 - tiene propiedades antiarrítmicas.

- c) es usada en urgencias por la vía sublingual.
- d) tiene un mecanismo de acción que consta del bloqueo de receptores beta adrenérgicos.

16. Con respecto a la medicación cardiovascular,

- a) los antagonistas del calcio ocasionan vasoconstricción.
- b) los digitálicos son cardioestimulantes.
- c) la digoxina es un cardioestimulante.
- d) la adrenalina es un cardiotónico.

17. Con respecto a los fármacos que alteran la coagulación,

- a) la warfarina altera el metabolismo del calcio.
- b) el dabigatrán se administra por vía oral.
- c) la heparina es la indicada en el tratamiento ambulatorio de la trombosis.
- d) la warfarina es el fármaco más seguro para las embarazadas.

18. Con respecto a los hemostáticos,

- a) el ácido fénico se usa en colutorios.
- b) la celulosa oxidada ocasiona trastornos en la cicatrización.
- c) la esponja de gelatina se usa como primera medida en una hemorragia alveolar.
- d) el ácido tranexámico es de primera elección como agente tópico.

19. Marca la afirmación que consideres correcta.

- a) Los depresores del SNC como los hipnóticos barbitúricos ocasionan depresión independientemente de su dosis.
- b) Las benzodiazepinas actúan en los canales de sodio.
- c) El tiopental es anticonvulsivante a dosis sedantes.
- d) La clozapina es un barbitúrico.

20. Marca la afirmación que consideres correcta.

- a) Los estimulantes como la amfetamina actúan por unión al receptor simpático.
- b) Las xantinas ocasionan disminución de la presión arterial.
- c) La aminofilina es broncodilatadora.
- d) La amfetamina es un adrenérgico de acción directa.

21. Los antidepresivos

- a) como la sertralina pueden desencadenar bruxismo.
- b) actúan inmediatamente luego de la primera toma.
- c) inhiben la recaptación de mediadores como la noradrenalina.
- d) inhiben la recaptación de mediadores como la clonidina.

22. Los antisicóticos

- a) son analgésicos y ansiolíticos.
- b) pueden ocasionar efectos extrapiramidales y disquinesia tardía.
- c) no ocasionan cambios en la temperatura corporal ni en la secreción de glándulas endócrinas.
- d) estimulan el SNC.

23. Para prevenir una hemorragia en un paciente que relata antecedentes de sangrado posextracción:
- Se suprime la aspirina
 - Se indica vitamina C
 - Se realiza interconsulta
 - Se indican vasoconstrictores locales
24. Marca la afirmación que consideres correcta.
- La noradrenalina es el vasoconstrictor de elección en odontología.
 - La terminación de la acción de la noradrenalina se debe solamente a recaptación neuronal.
 - La noradrenalina es el principal transmisor del parasimpático.
 - La noradrenalina es el principal antagonista de la histamina.
25. Marca la afirmación que consideres correcta.
- Los diuréticos ocasionan hipotensión ortostática.
 - Los diuréticos más usados son los ahorradores de sodio.
 - Los diuréticos son el último recurso en el tratamiento de la hipertensión.
 - Las fenotiacinas se usan para el mal de altura.
26. Entre los fármacos usados en el hipertiroidismo están:
- La triyodotironina
 - La atorvastatina
 - El metimazol
 - El paracetamol
27. El glucagón
- es glucogenolítico.
 - se usa en el coma hiperglucémico.
 - se usa en el coma hipoglucémico.
 - es teratogénico.
28. El hipotiroidismo se regula con:
- calcitonina
 - levotiroxina
 - metamizol
 - bloqueantes adrenérgicos
29. Con respecto a las vitaminas,
- la hipervitaminosis A se asocia a riesgo de cáncer.
 - la hipervitaminosis C ocasiona escorbuto.
 - la hipovitaminosis B ocasiona mixedema en el adulto.
 - la vitamina C es antihemorrágica.

30. La vitamina K

- a) activa por gama carboxilación los factores K dependientes.
- b) es sinérgica con la warfarina.
- c) es inhibida directamente por el rivaroxabán.
- d) tiene efectos hipertensores.

Respuestas ejercicios del capítulo 1:

1	A
2	C
3	B
4	D
5	A
6	B
7	A
8	A
9	C
10	B
11	A
12	C
13	D
14	A
15	B
16	B
17	A
18	B
19	D
20	B
21	C
22	A
23	B
24	C
25	C
26	D
27	D
28	A
29	A
30	A
31	D

32	B
33	A
34	B
35	A
36	B
37	A
38	C
39	B
40	A
41	B
42	A
43	B
44	C
45	A
46	C
47	D
48	D
49	D
50	D
51	C
52	C
53	A
54	B
55	D
56	A
57	B
58	C
59	B

Respuestas ejercicios del capítulo 2:

1	B
2	D
3	B
4	B
5	B
6	B
7	C
8	D
9	B
10	A
11	A
12	A
13	C
14	B
15	B
16	C
17	B
18	B
19	C
20	C
21	A
22	B
23	C
24	B
25	A
26	C
27	C
28	B
29	A
30	A

Esta publicación cuenta con el apoyo de la Comisión Sectorial de Enseñanza de la Universidad de la República. Forma parte de la serie «Manuales de aprendizaje» que tiene como objetivo mejorar las condiciones de aprendizaje de los estudiantes y, al mismo tiempo, propiciar la autoformación docente mediante la reflexión sobre sus prácticas y sobre el estado del arte en su disciplina. Secundariamente, esta publicación pretende colaborar en la constitución de tradiciones disciplinares y culturas educativas nacionales.

ISBN: 9789974019188

