

Farmacología en Odontología



Edisson Mauricio Pacheco Quito / Jéssica Maria Sarmiento Ordóñez / Katherine De Los Ángeles Cuenca León / María Cristina Alvear Córdova
Patricia Anabel Solano Jara / Lizbeth Anthonela Bustamante Lozano / Joshua David Carrión Muñoz / Tania Elizabeth Caraguay Riofrío
Jennifer Gabriela Ríos Jiménez / Edgar Alejandro Curay Arévalo / Adriana Mishel Coello Alvarado / Rafael Antonio Vintimilla Loyola
Nicolle Elizabeth Zumba Cabrera / Daniel Alexander Ávila Cunalata

Farmacología en Odontología



Farmacología en Odontología

© Autores

Docentes de la Universidad Católica de Cuenca

- Pacheco Quito Edison Mauricio
- Sarmiento Ordóñez Jéssica María
- Cuenca León Katherine de los Ángeles
- Alvear Córdova María Cristina
- Solano Jara Patricia Anabel

Egresados de la Universidad Católica de Cuenca

- Bustamante Lozano Lizbeth Anthonela
- Carrión Muñoz Joshua David
- Caraguay Riofrío Tania Elizabeth
- Ríos Jiménez Jennifer Gabriela
- Curay Arévalo Edgar Alejandro
- Coello Alvarado Adriana Mishel
- Vintimilla Loyola Rafael Antonio
- Zumba Cabrera Nicolle Elizabeth
- Avila Cunalata Daniel Alexander

© Universidad Católica de Cuenca

© Editorial Universitaria Católica de Cuenca

Primera edición: septiembre de 2024

ISBN: 978-9942-27-289-8

e-ISBN: 978-9942-27-290-4

Editora: Dra. Nube Rodas Ochoa

Edición y corrección: Marco Ledesma, Mgtr. NLP., Psc.

Diseño y diagramación: Dis. Daniel Fernando Collaguazo López

Diseño de portada: Dis. Daniel Fernando Collaguazo López

Impreso por Editorial Universitaria Católica (EDUNICA)

Dirección: Tomás Ordóñez 6-41 y Presidente Córdova

Teléfono: 2830135

E-mail: edunica@ucacue.edu.ec

Esta obra cumplió con el proceso de revisión por pares académicos bajo la modalidad de doble par ciego.

Queda prohibida la reproducción total o parcial de la obra sin permiso por escrito de la Universidad Católica de Cuenca, quien se reserva los derechos para la primera edición.

Cuenca-Ecuador

Autores

Edisson Mauricio Pacheco Quito

- Bioquímica y Farmacia de la Universidad Católica de Cuenca.
- Máster en Farmacia y Tecnología Farmacéutica de la Universidad Complutense de Madrid, España.
- Doctor (PhD) en Ciencias Farmacéuticas de la Facultad de Farmacia de la Universidad Complutense de Madrid, España.
- Maestrando en Salud Pública de la Universidad de las Américas.
- Investigador agregado nivel 2 categorizado por la Secretaría de Educación Superior, Ciencia, Tecnología e Innovación (SENESCYT).
- Profesor titular de la Universidad Católica de Cuenca.
- Investigador asociado de la Universidad Católica de Cuenca.
- Coordinador y Fundador del grupo de Investigación Innovación y Desarrollo Farmacéutico en Odontología de la Universidad Católica de Cuenca (GI-IY-DFO).
- Miembro de la Red Latinoamericana de Investigación en Fluoruros y Fluorosis Dental (RELIFYF).
- Docente académico invitado en las especialidades de Periodoncia e Implantología Quirúrgica, Endodoncia y Ortodoncia-sede Azogues, de la Universidad Católica de Cuenca.

Jéssica María Sarmiento Ordóñez

- Doctora en Bioquímica y Farmacia de la Universidad de Cuenca.
- Magister en Microbiología Avanzada, mención Biomédica de la Universidad de Guayaquil.
- Magister en Educación, Tecnología e Innovación de la Universidad Católica de Cuenca.
- Profesor titular e investigador de la Universidad Católica de Cuenca.
- Miembro del Grupo de Investigación Innovación y Desarrollo Farmacéutico en Odontología de la Universidad Católica de Cuenca.
- Miembro del Grupo de Investigación de Genética y Biología Molecular de microorganismos.
- Docente académico invitado a las especialidades de Periodoncia e Implantología Quirúrgica, Endodoncia y de la maestría en Diagnóstico de Laboratorio Clínico y Molecular de la Universidad Católica de Cuenca.

Katherine De Los Ángeles Cuenca León

- Bioquímica Farmacéutica de la Universidad Técnica Particular de Loja.
- Magíster en Gerencia en Salud para el Desarrollo Local de la Universidad Técnica Particular de Loja.
- Magíster en Análisis Biológico y Diagnóstico de Laboratorio de la Universidad Técnica Particular de Loja.
- Doctorando en Farmacia y Salud de la Universidad de Salamanca, España.
- Investigador agregado 2 categorizado por la Secretaría de Educación Superior, Ciencia, Tecnología e Innovación (SENESCYT)
- Profesor titular de la Universidad Católica de Cuenca.
- Investigador asociado de la Universidad Católica de Cuenca.
- Miembro del Grupo de Investigación Innovación y Desarrollo Farmacéutico en Odontología de la Universidad Católica de Cuenca.
- Miembro de la Red Latinoamericana de Investigación en Fluoruros y Fluorosis Dental (RELIFYF).
- Docente invitada de la Maestría en Salud Pública, Especialidad Ortodoncia-sede Azogues, y Endodoncia de la Universidad Católica de Cuenca.
- Docente invitada de la Maestría en Educación de la Universidad Técnica Particular de Loja.

María Cristina Alvear Córdova

- Odontóloga de la Universidad de Cuenca.
- Especialista en Odontopediatría de la Universidad Nacional Autónoma de México, México.
- Máster en Docencia Universitaria de la Universidad Europea de Valencia, España.
- Profesor titular de la Universidad Católica de Cuenca.
- Miembro de las AAPD, AMOP, AAC.
- Responsable de Internacionalización de la Unidad Académica de Salud y Bienestar de la Universidad Católica de Cuenca.

Patricia Anabel Solano Jara

- Odontóloga de la Universidad Católica de Cuenca.
- Especialista en Patología y Cirugía bucal de la Pontificia Universidad Javeriana, Colombia.
- Diplomado en Docencia Universitaria de la Pontificia Universidad Javeriana, Colombia.
- Profesor de la Universidad Católica de Cuenca.

Odontólogos de la Universidad Católica de Cuenca.

- Lizbeth Anthonela Bustamante Lozano
- Joshua David Carrión Munoz
- Tania Elizabeth Caraguay Riofrío
- Jennifer Gabriela Ríos Jiménez
- Edgar Alejandro Curay Arévalo
- Adriana Mishel Coello Alvarado
- Rafael Antonio Vintimilla Loyola
- Nicolle Elizabeth Zumba Cabrera
- Daniel Alexander Avila Cunalata





Agradecimientos

Agradecemos a la Universidad Católica de Cuenca, Ecuador, por el apoyo brindado para la publicación de este libro. Esta obra pertenece al proyecto de investigación formativa titulado “Farmacología y Terapéutica en Odontología” con código PIFCII 20-36.

Los profesores E.M. Pacheco-Quito, J. Sarmiento-Ordóñez, y K. Cuenca-Léon forman parte del Grupo de Investigación Innovación y Desarrollo Farmacéutico en Odontología (GI-IYDFO) de la Universidad Católica de Cuenca, Ecuador.



Contenido

Introducción	27
• CAPÍTULO I	
GENERALIDADES DE LA FARMACOLOGÍA	29
1. 1 Conceptos.....	30
1.2. Términos en farmacología	30
1.2.1. Principio activo	30
1.2.2. Excipiente.....	30
1.2.3. Medicamento	30
1.2.4. Droga	31
1.2.5. Formas farmacéuticas.....	31
1.2.6. Formulación magistral.....	31
1.2.7. Acción farmacológica.....	31
1.2.8. Biodisponibilidad	31
1.2.9. Dosis	32
1.2.10. Medicamento genérico	32
1.2.11. Producto sanitario	32
1.2.12. Polifarmacia	32
1.2.13. Nombre químico.....	32
1.2.14. Nombre genérico.....	32
1.2.15. Nombre comercial.....	32
1.3. Clasificación de la farmacología.....	33
1.3.2. Farmacología química	33
1.3.3. Farmacotecnia	33
1.3.4. Etnofarmacología	33
1.3.5. Farmacometría	33
1.3.7. Farmacogenómica	34
1.3.8. Cronofarmacología	34
1.3.9. Farmacología clínica	34
1.3.10. Farmacología aplicada	34
1.3.11. Toxicología sustancias.....	34
1.3.12. Farmacoepidemiología	34
1.3.13. Farmacoeconomía	35
1.3.14. Farmacovigilancia	35

1.4. Origen de los fármacos	35
1.4.1. Fármacos de origen natural	35
1.4.2. Fármacos de origen sintético	35
1.5. Diseño de medicamentos	36
1.5.1. Desarrollo de medicamentos	36
1.5.1.1. Descubrimiento y caracterización	36
1.5.1.2. Estudios preclínicos	36
1.5.1.3. Solicitud de autorización de productos en fase de investigación clínica ...	37
1.5.1.4. Ensayos clínicos	37
1.6. Formas farmacéuticas	39
1.6.1. Formas farmacéuticas sólidas	41
1.6.1.1. Comprimidos	41
1.6.1.2. Gránulos	41
1.6.1.3. Cápsulas	42
1.6.1.4. Supositorios	42
1.6.2. Formas farmacéuticas semisólidas	42
1.6.2.1. Chips	42
1.6.2.2. Pastas	43
1.6.2.3. Cremas	43
1.6.2.4. Ungüentos	43
1.6.2.5. Gel	43
1.6.3. Formas farmacéuticas líquidas	43
1.6.3.1. Soluciones	44
1.6.3.2. Suspensiones	44
1.6.3.3. Emulsiones	45
1.6.4. Formas farmacéuticas gaseosas	45
1.6.4.1. Aerosoles	45
1.6.5. Otras formas farmacéuticas especiales	45
1.6.5.1. Parches	45
1.6.5.2. Implantes	45
1.6.5.3. Films o películas mucoadhesivas	46
1.7. Vías de administración	46
1.7.1. Vía de administración enteral	46
1.7.1.1. Vía oral	46
1.7.1.2. Vía rectal	49
1.7.2. Vía de administración parenteral	50

1.7.2.1. Administración por inyección	50
1.7.2.2. Aplicación tópica	52
1.8. Farmacocinética	53
1.8.1. Transferencia de fármacos mediante membranas celulares	53
1.8.1.1. Transporte pasivo	54
1.8.1.2. Transporte activo.....	55
1.8.1.3. Otras clases de transporte.....	55
1.8.2. Etapas de la farmacocinética	56
1.8.2.1. Absorción	56
1.8.2.2. Distribución	58
1.8.2.3. Metabolismo o biotransformación	61
1.8.2.4. Excreción.....	63
1.9. Farmacodinamia	65
1.9.1. Clases de receptores y mecanismos de transducción	66
1.9.1.1. Acoplados a las proteínas G.....	66
1.9.1.2. Receptores adaptados a los canales iónicos.....	66
1.9.1.3. Receptores unidos a enzimas	67
1.9.1.4. Receptores adaptados a proteínas de transporte.....	67
1.9.1.5. Receptores intracelulares.....	68
1.9.2. Interacción o relación fármaco-receptor	68
1.9.3. Factores que podrían llegar a modificar el efecto farmacológico.....	69
1.9.3.1. Peso y altura	69
1.9.3.2. Edad	69
1.9.3.3. Genética	69
1.9.3.4. Sexo.....	70
1.9.3.5. Factores ambientales.....	70
1.9.3.6. Patologías	70
1.9.3.7. Factores psicológicos.....	70
1.9.3.8. Vías de administración, forma farmacéutica y dosis	70
1.9.3.9. Otros factores	70
1.10. Interacciones farmacológicas.....	70
1.10.1. Sinergia y antagonismo.....	71
1.10.2. Interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas	71
1.11. Reacciones adversas medicamentosas (RAM).....	72
1.11.1 Tipos de reacciones adversas a medicamentos	72
1.11.1.1. Según Rawlins y Thompson	73

1.11.2. Reacciones adversas a medicamentos a nivel oral	73
1.11.2.1. Alteraciones en las glándulas salivales	73
1.11.2.2. Alteraciones del gusto	74
1.11.2.3. Alteraciones de la mucosa oral	74
1.11.2.4. Pigmentaciones	74
1.11.2.5. Lengua vellosa	75
1.11.2.6. Agrandamiento gingival.....	75
1.11.2.7. Halitosis	75
1.11.2.8. Osteonecrosis.....	75
1.11.2.9. Sialometaplasia necrosante	75
1.11.2.10. Infecciones oportunistas	76
1.11.2.11. Diátesis hemorrágica.....	76
1.12. Categorías de riesgo en el embarazo según la FDA	76
1.13. Prescripción médica	78
1.13.1. Estructura de una receta médica	78
1.13.2 Cálculo de dosis.....	81
1.13.2.2 Cálculo de dosis con fórmula	82
Referencias bibliográficas	84

• **CAPÍTULO II**

ANTIMICROBIANOS	87
2.1. Conceptos generales	88
2.2. Estructura celular bacteriana	91
2.3. Mecanismos de patogenicidad bacteriana.....	92
2.4. Microbiota de la cavidad oral	93
2.5. Clasificación de los antibióticos.....	95
2.6. Mecanismos de acción.....	95
2.6.1. Antibióticos que actúan inhibiendo la síntesis de la pared celular.....	96
2.6.2. Antibióticos que actúan alterando la función de membrana celular.....	97
2.6.3. Antibióticos que actúan inhibiendo la síntesis de proteínas	99
2.6.4. Antibióticos que actúan inhibiendo la síntesis o función de ácidos nucleicos.....	100
2.6.5. Antibióticos que actúan inhibiendo la síntesis de metabolitos primarios o esenciales.....	101
2.7. Selección del antibiótico.....	103
2.8. Uso incorrecto de los antibióticos.....	104
2.8.1. Mecanismos de resistencia bacteriana frente a los antibióticos.....	104

2.9. Antibióticos β -lactámicos	106
2.9.1. Mecanismo de acción	110
2.9.2. Farmacocinética y farmacodinamia	112
2.9.3. Principales antibióticos β -lactámicos	112
2.9.3.1. Aminopenicilinas	113
2.9.3.2. Penicilina G o bencilpenicilina	114
2.9.3.3. Penicilina V o fenoximetilpenicilina	114
2.9.3.4. Isoxazolilpenicilinas	115
2.9.4. Efectos adversos de los antibióticos β -lactámicos	115
2.9.5. Interacciones farmacológicas	116
2.10. Inhibidores de las β -lactamasas	117
2.10.2. Mecanismo de acción	118
2.10.3. Interacciones y contraindicaciones	118
2.11. Cefalosporinas	119
2.11.1. Indicaciones terapéuticas	120
2.11.2. Mecanismo de acción	120
2.11.3. Farmacocinética y farmacodinamia	120
2.11.4. Interacciones y contraindicaciones	121
2.12. Macrólidos.....	122
2.12.1. Indicaciones terapéuticas	123
2.12.2. Mecanismo de acción	123
2.12.3. Farmacocinética y farmacodinamia	124
2.12.4. Interacciones y contraindicaciones	124
2.13. Lincosamidas	125
2.13.1. Indicaciones terapéuticas	125
2.13.2. Mecanismo de acción	126
2.13.3. Farmacocinética y farmacodinamia	126
2.13.4. Interacciones y contraindicaciones	126
2.14. Quinolonas	127
2.14.1 Indicaciones terapéuticas	127
2.14.2. Mecanismo de acción	127
2.14.3. Farmacocinética y farmacodinamia	127
2.14.4. Interacciones y contraindicaciones	128
2.15. Carbapenemes y monobactámicos.....	128
2.16. Tetraciclinas	129
2.16.1 Mecanismo de acción	129

2.16.2 Indicaciones.....	129
2.16.3 Contraindicaciones.....	129
2.17. Antivirales.....	130
2.17.1. Clasificación de los fármacos antivirales.....	133
2.17.1.1 Fármacos anti-herpesvirus.....	134
2.17.2. Aciclovir y compuestos relacionados.....	135
2.17.2.1. Indicaciones terapéuticas.....	135
2.17.2.2. Mecanismo de acción del aciclovir.....	135
2.17.2.3. Farmacocinética y farmacodinamia.....	135
2.17.2.4. Interacciones y contraindicaciones.....	136
2.17.3. Valaciclovir.....	136
2.17.3.1. Indicaciones terapéuticas.....	136
2.17.3.2. Mecanismo de acción.....	136
2.17.3.3. Farmacocinética y farmacodinamia.....	136
2.17.3.4. Interacciones y contraindicaciones.....	136
2.17.4. Valganciclovir.....	137
2.17.4.1 Indicaciones terapéuticas.....	137
2.17.4.2. Mecanismo de acción.....	137
2.17.4.3. Farmacocinética y farmacodinamia.....	137
2.17.4.4. Interacciones y contraindicaciones.....	137
2.17.5. Famciclovir.....	138
2.17.5.1. Indicaciones terapéuticas.....	138
2.17.5.2. Mecanismo de acción.....	138
2.17.5.3. Farmacocinética y farmacodinamia.....	138
2.17.5.4. Interacciones y contraindicaciones.....	139
2.18. Antimicóticos.....	139
2.18.1 Clasificación de los antimicóticos.....	140
2.18.2. Nistatina.....	143
2.18.2.1. Indicaciones terapéuticas.....	143
2.18.2.2. Mecanismo de acción.....	143
2.18.2.3. Farmacocinética y farmacodinamia.....	143
2.18.2.4. Interacciones y contraindicaciones.....	143
2.18.3. Azoles.....	143
2.18.3.1. Mecanismo de acción de los azoles.....	144
2.18.3.2. Indicaciones terapéuticas.....	145
2.18.3.3. Farmacocinética y farmacodinamia.....	145

2.18.3.4. Interacciones y contraindicaciones	145
2.18.3.5. Resistencia antifúngica de los azoles	146
2.19. Antiparasitarios	147
2.19.1. Metronidazol	147
2.19.1.1. Indicaciones terapéuticas	148
2.19.1.2. Mecanismo de acción	148
2.19.1.3. Farmacocinética y farmacodinamia	148
2.19.1.4. Interacciones y contraindicaciones	149
2.20. Antisépticos	149
2.20.1. Clorhexidina	150
2.20.2. Hexetidina	152
2.20.3. Triclosán.....	152
2.20.4. Hipoclorito de sodio.....	153
2.20.5. Hidróxido de calcio	153
2.21. Dosificación de antimicrobianos	155

• **CAPÍTULO III**

ANALGÉSICOS Y ANTIINFLAMATORIOS	171
3.1 Conceptos generales	172
3.2 Dolor	173
3.3. Tipos de dolor	174
3.4. Escalas del dolor	175
3.5. Dolor, inflamación y fiebre	176
3.5.1. Dolor en el ámbito odontológico	176
3.6. Analgésicos-Antitérmicos	177
3.6.1. Paracetamol	178
3.6.1.1. Indicaciones terapéuticas	179
3.6.1.2. Mecanismo de acción	179
3.6.1.3. Farmacocinética	179
3.6.1.4. Interacciones y contraindicaciones	180
3.6.1.5. Dosis Recomendada.....	180
3.6.2. Metamizol	180
3.6.2.1. Indicaciones terapéuticas	180
3.6.2.2. Farmacocinética	181
3.6.2.3. Interacciones y contraindicaciones	181
3.6.2.4. Dosis recomendada.....	182
3.7. Antiinflamatorios no esteroideos (AINES)	182

3.7.1. Clasificación de los AINES	183
3.7.2. Mecanismo de acción	183
3.7.3. AINES no selectivos o inhibidores de la COX 1	184
3.7.4. Ácido acetilsalicílico	185
3.7.4.1. Indicaciones terapéuticas	185
3.7.4.2. Farmacocinética	185
3.7.4.3. Interacciones y contraindicaciones	185
3.7.4.4. Dosis recomendada.....	185
3.7.5. Diclofenaco	186
3.7.5.1. Indicaciones terapéuticas	186
3.7.5.2. Farmacocinética	186
3.7.5.3. Interacciones y contraindicaciones	186
3.7.5.4. Dosis requerida.....	187
3.7.6. Ketorolaco	187
3.7.6.1. Indicaciones terapéuticas	187
3.7.6.2. Farmacocinética	187
3.7.6.3. Interacciones y contraindicaciones	187
3.7.6.4. Dosis Sugerida	188
3.7.7. Ibuprofeno	188
3.7.7.1. Indicaciones terapéuticas	188
3.7.7.2. Farmacocinética	188
3.7.7.3. Interacciones y contraindicaciones	188
3.7.7.4. Dosis recomendada.....	189
3.7.7.5. Dosis Máxima	189
3.7.8. Combinaciones: Ibuprofeno + paracetamol	189
3.7.8.1. Farmacocinética	190
3.7.8.2. Interacciones y contraindicaciones	190
3.7.8.3. Dosis recomendada.....	190
3.7.9. Flurbiprofeno	191
3.7.9.1. Indicaciones terapéuticas	191
3.7.9.2. Farmacocinética	191
3.7.9.3. Interacciones y contraindicaciones	191
3.7.9.4. Dosis recomendada.....	191
3.7.10. Ketoprofeno	192
3.7.10.1. Indicaciones terapéuticas	192
3.7.10.2. Farmacocinética	192

3.7.10.3. Interacciones y contraindicaciones	192
3.7.11. Desketoprofeno	192
3.7.11.1. Indicaciones terapéuticas	192
3.7.11.2. Farmacocinética	193
3.7.11.3. Interacciones y contraindicaciones	193
3.7.11.4. Dosis recomendada.....	193
3.7.12. Naproxeno	193
3.7.12.1. Indicaciones terapéuticas	193
3.7.12.2. Farmacocinética	194
3.7.12.3. Interacciones y contraindicaciones	194
3.7.12.4. Dosis recomendada.....	194
3.7.13. Combinaciones: Naproxeno + Paracetamol	194
3.7.13.1. Farmacocinética	195
3.7.13.2. Interacciones y contraindicaciones	195
3.7.13.3. Dosis Sugerida	195
3.7.14. Piroxicam	196
3.7.14.1. Indicaciones terapéuticas	196
3.7.14.2. Farmacocinética	196
3.7.14.3. Interacciones y contraindicaciones	196
3.7.14.4. Dosis recomendada.....	197
3.7.15. Clonixinato de Lisina	197
3.7.15.1. Indicaciones terapéuticas	197
3.7.15.2. Farmacocinética	197
3.7.15.3. Interacciones y contraindicaciones	197
3.7.15.4. Dosis recomendada.....	198
3.7.16. AINES Selectivos o Inhibidores de la COX 2	198
3.7.17. Meloxicam	198
3.7.17.1. Indicaciones terapéuticas.....	198
3.7.17.2. Farmacocinética	199
3.7.17.3. Interacciones y contraindicaciones	199
3.7.17.4. Dosis recomendada	200
3.7.18. Celecoxib	200
3.7.18.1. Indicaciones terapéuticas	200
3.7.18.2. Farmacocinética	200
3.7.18.3. Interacciones y contraindicaciones	201
3.7.18.4. Dosis recomendada	201

3.7.19. Etoricoxib	201
3.7.19.1. Indicaciones terapéuticas	201
3.7.19.2. Farmacocinética	201
3.7.19.3. Interacciones y contraindicaciones	202
3.7.19.4. Dosis	202
3.7.20. Efectividad farmacológica	203
3.7.21. Complicaciones neurológicas de los AINES.....	204
3.7.22. Efectos adversos	204
3.7.22.1. Sistema cardiovascular	204
3.7.22.2. Sistema gastrointestinal	205
3.7.22.3. Sistema renal.....	205
3.7.23. Hipersensibilidad	206
3.7.24. Embarazo y lactancia	206
3.7.25. AINES en pacientes geriátricos	207
3.7.26. Elección de AINES según la situación clínica	208
3.7.27. Recomendaciones para el uso de AINES.....	208
3.8. Opioides	209
3.8.1. Clasificación	210
3.8.2. Recomendaciones de seguridad	211
3.8.3. Farmacocinética	212
3.8.4. Farmacodinámica.....	212
3.8.5. Efectos adversos	213
3.8.6. Opioides de uso odontológico.....	213
3.8.7. Tramadol.....	214
3.8.7.1. Indicaciones terapéuticas	214
3.8.7.3. Interacciones y contraindicaciones	214
3.8.7.4 Dosis	214
3.8.8. Oxycodona	214
3.8.8.1. Indicaciones terapéuticas	214
3.8.8.2. Farmacocinética	215
3.8.8.3. Interacciones y contraindicaciones	215
3.8.8.4. Dosis	215
3.8.9. Morfina	215
3.8.9.1. Indicaciones terapéuticas	215
3.8.9.2. Farmacocinética	215
3.8.9.3. Interacciones y contraindicaciones	215

3.8.9.4. Dosis	216
3.8.10. Buprenorfina.....	216
3.8.10.1. Indicaciones terapéuticas	216
3.8.10.2. Farmacocinética	216
3.8.10.3. Interacciones y contraindicaciones	216
3.8.10.4. Dosis	216
3.8.11. Combinaciones farmacológicas	217
3.8.11.1. Codeína + Paracetamol	217
3.8.11.2. Tramadol + Paracetamol.....	217
3.8.11.3. Tramadol + Diclofenaco.....	218
3.8.11.4. Tramadol + Ketorolaco.....	219
3.8.11.5. Codeína + Diclofenaco	220
3.9. Corticoides	220
3.9.1. Mecanismo de acción	221
3.9.2. Clasificación.....	222
3.9.3. Hidrocortisona	223
3.9.3.1. Indicaciones terapéuticas	223
3.9.3.2. Farmacocinética	223
3.9.3.3. Interacciones y contraindicaciones	223
3.9.3.4. Dosis	223
3.9.4. Prednisona	223
3.9.4.1. Indicaciones terapéuticas	223
3.9.4.2. Farmacocinética	224
3.9.4.3. Interacciones y contraindicaciones	224
3.9.4.4. Dosis	224
3.9.5. Prednisolona	224
3.9.6. Metilprednisolona	224
3.9.6.1. Indicaciones terapéuticas	224
3.9.6.2. Farmacocinética	225
3.9.6.3. Interacciones y contraindicaciones	225
3.9.6.4. Dosis	225
3.9.7. Dexametasona	226
3.9.7.1. Indicaciones terapéuticas	226
3.9.7.2. Farmacocinética	226
3.9.7.3. Interacciones y contraindicaciones	226
3.9.7.4. Dosis	226

3.9.8. Betametasona	226
3.9.8.1. Indicaciones terapéuticas	226
3.9.8.2. Farmacocinética	227
3.9.8.3. Interacciones y contraindicaciones	227
3.9.8.4. Dosis	227
3.9.9. Dosificación de analgésicos-antipiréticos	227
3.9.10. Dosificación de antiinflamatorios, opioides y corticoides	228
3.9.11. Fármacos de uso analgésico y antiinflamatorio	235
Referencias bibliográficas	240

• **CAPÍTULO IV**

ANESTÉSICOS LOCALES EN ODONTOLOGÍA 249

4.1. Conceptos generales	250
4.2. Historia	251
4.2.1. Descubrimiento de la anestesia local	251
4.2.2. Evolución histórica de la anestesia local en Odontología	251
4.3. Neurofisiología.....	253
4.3.1. Neurona	253
4.3.2. Fibras nerviosas	253
4.3.3. Conducción del impulso nervioso	255
4.4. Estructura química	256
4.5. Indicaciones terapéuticas	258
4.5.1. Anestesia tópica.....	258
4.5.2 Anestesia por infiltración.....	259
4.5.3. Bloqueo nervioso regional.....	259
4.5.4. Iontoforesis	259
4.6. Farmacodinamia	259
4.6.1. Factores que modifican el efecto anestésico	261
4.7. Farmacocinética	262
4.7.1. Absorción	262
4.7.2. Distribución	262
4.7.3. Metabolismo	263
4.7.4. Excreción.....	264
4.8. Interacciones farmacológicas.....	264
4.9. Clasificación.....	265
4.9.1. Agentes farmacológicos del tipo amida.....	265
4.9.1.1. Lidocaína.....	265

4.9.1.2. Mepivacaína	265
4.9.1.3. Articaina	266
4.9.1.4. Prilocaina	267
4.9.1.5. Bupivacaína.....	268
4.9.2. Agentes farmacológicos de tipo éster	268
4.9.2.1. Benzocaína.....	268
4.10. Vasoconstrictores	269
4.11. Cálculo de dosis del anestésico local	273
4.12. Seguridad de los anestésicos locales	274
4.12.1. Intoxicación sistémica por anestésicos locales (ISAL)	274
4.12.2. Presentación clínica de ISAL	277
4.13. Reacciones alérgicas producidas por anestésicos locales.....	279
4.14. Anestésicos locales en el embarazo	280
4.15. Estrategias para mejorar el efecto de los anestésicos locales.....	282
4.15.1. Anestésicos locales y AINES	282
4.16. Anestésicos locales sin aguja	283
4.16.1. Films o películas bucales	283
4.16.2. Uso de parches iontoforéticos	284
Referencias bibliográficas.....	286

• **CAPÍTULO V**

HIPERSENSIBILIDAD EN ODONTOLOGÍA	293
5.1. Conceptos generales	294
5.2. Alergias	295
5.3. Fisiopatología.....	295
5.4. Alergias y su relación con odontología	298
5.5. Hipersensibilidad tipo I y IV	302
5.5.1. Hipersensibilidad tipo I o inmediata	302
5.5.2. Hipersensibilidad tipo IV o tardía	304
5.6. Anafilaxia y shock anafiláctico	305
5.6.1. Anafilaxias mediadas por IgE y activación del complemento	306
5.6.2. Anafilaxis no alérgica	306
5.6.3. Shock anafiláctico.....	306
5.7. Fármacos utilizados en el manejo de la hipersensibilidad	307
5.7.1 Agonistas adrenérgicos	307
5.7.1.1. Adrenalina (epinefrina).....	307
5.7.1.2. Fármacos con acción en la neurotransmisión adrenérgica	308

5.7.1.3. Agonistas directos de los receptores adrenérgicos.	308
5.7.1.4. Mecanismos de acción.....	308
5.7.1.5. Farmacocinética y farmacodinámica.....	309
5.7.1.6. Efectos adversos.....	309
5.7.1.7. Indicaciones terapéuticas	310
5.7.2. Corticoides	310
5.7.3. Antihistamínicos.....	311
5.7.3.1. Antihistamínicos H1 (AH1)	314
5.8. Triple respuesta de Lewis.....	317
5.9. Dosificación de antihistamínicos y adrenalina.....	318
5.10. Principales fármacos de uso en hipersensibilidad	320
Referencias bibliográficas.....	321

• **CAPÍTULO VI**

PROTOCOLO FARMACOLÓGICO EN ENDODONCIA Y PERIODONCIA 325

6.1. Conceptos generales	326
6.2. Patologías pulpares y periapicales por tratar en endodoncia.....	326
6.2.1. Patologías pulpares	327
6.2.1.1. Pulpitis reversible	327
6.2.1.2. Pulpitis irreversible sintomática.....	327
6.2.1.3. Pulpitis irreversible asintomática.....	328
6.2.1.4. Necrosis pulpar	328
6.2.1.5. Previamente tratado	328
6.2.1.6. Terapia previamente iniciada	329
6.2.2. Patologías apicales	329
6.2.2.1. Tejidos apicales normales.....	329
6.2.2.2. Periodontitis apical sintomática.....	329
6.2.2.3. Periodontitis apical asintomática.....	329
6.2.2.4. Absceso apical agudo	330
6.2.2.5. Absceso apical crónico.....	330
6.2.2.6. Osteítis condensante	330
6.3. Medicamentos aplicados en endodoncia.....	331
6.3.1. Analgésicos utilizados durante el tratamiento endodóntico	331
6.3.2. Antibióticos sistémicos y su empleo en endodoncia.....	334
6.3.3. Antibióticos, dosis recomendadas y duración del tratamiento	335
6.3.4. Profilaxis antibiótica en endodoncia	338
6.3.5. Medicación intraconducto utilizados en endodoncia.	340

6.4. Conceptos generales en Periodoncia	340
6.4.1. Clasificación de condiciones y enfermedades periodontales y periimplantarias	341
6.4.1.1. Enfermedades periodontales	341
6.4.1.2. Enfermedades periimplantarias	349
6.5. Medicamentos aplicados en periodoncia	350
6.5.1. Antimicrobianos y su aplicación en tratamientos en periodoncia	350
6.5.2. Antimicrobianos de uso local	351
6.5.3. Probióticos en periodoncia	351
6.5.4. Manejo del dolor en periodoncia	352
Referencias bibliográficas.....	356
• CAPÍTULO VII	
PROTOCOLO FARMACOLÓGICO EN CIRUGÍA ORAL	361
7.1. Conceptos generales	362
7.2. Situaciones quirúrgicas a considerar a nivel oral y maxilofacial	362
7.2.1. Exodoncias o extracciones dentales	362
7.2.1.1. Indicaciones, manejo farmacológico y complicaciones en exodoncias dentales.....	363
7.2.2. Cirugía de implantes	368
7.2.3. Mucositis y periimplantitis	369
7.2.4. Procedimientos periodontales	369
7.2.4.1. Cirugía mucogingival	369
7.2.4.2. Tratamiento periodontal quirúrgico.....	370
7.2.4.3. Cirugía plástica periodontal	370
7.2.5. Cirugía periapical endodóntica.....	371
7.2.6. Patologías en la cavidad oral.....	371
7.2.6.1. Quistes de los maxilares.....	372
7.2.7. Cirugía de las glándulas salivales menores	373
7.2.8. Cirugía ortognática.....	374
7.2.9. Trauma maxilofacial.....	375
7.2.10. Cirugía de la articulación temporomandibular	375
7.2.11. Cirugía labio fisurado y paladar hendido	376
7.3. Anestesia en cirugía oral y maxilofacial	376
7.4. Manejo del dolor e inflamación	378
7.4.1. Analgesia multimodal	378
7.4.2. Inflamación	379

7.4.2.1. Manejo antiinflamatorio 379

7.5. Hemostasia..... 380

7.5.1. Manejo farmacológico 380

7.5.1.1. Esponja hemostática 380

7.5.1.2. Ácido tranexámico 380

7.5.1.3. Colágeno y alginato 381

7.5.1.4. Sulfato férrico..... 381

7.5.1.6. Cloruro de aluminio 381

7.5.1.7. Trombina..... 381

Referencias bibliográficas..... 382



Introducción

Desde el origen del hombre, el ser humano ha procurado sobrellevar las dolencias y las enfermedades con ayuda de distintos “remedios”, estos compuestos curativos fueron obtenidos de diversos orígenes como los vegetales. A partir de las plantas, se fueron obteniendo una diversidad de compuestos químicos con propiedades activas, que permitían disminuir síntomas comunes como el dolor, inflamación, fiebre, tos, entre otros. El uso empírico de estos compuestos llevó a una continua investigación en este campo, consiguiendo hasta el momento un sinnúmero de moléculas químicas con excelentes propiedades farmacológicas.

En los últimos 100 años el auge de las investigaciones en el campo de la salud ha resultado en el descubrimiento de tratamientos para enfermedades que se creían incurables en aquella época. El aislamiento y uso de la insulina para tratar diabetes, el descubrimiento de los antibióticos, anti-neoplásicos, los avances en farmacogenómica, son esfuerzos desarrollados por décadas que buscan disponer de tratamientos farmacológicos innovadores que no solo traten enfermedades, sino también prevenirlas.

Por lo tanto, la farmacología se vuelve fundamental en la conservación de la salud, ya que los fármacos permiten tratar diversas enfermedades, como las presentadas a nivel de la cavidad oral. En esta obra nos hemos enfocado en la farmacología a nivel odontológico, puesto que es imperioso reconocer que la misma constituye un eje en la Odontología, puesto que los profesionales de esta área manejan continuamente medicamentos para el control del dolor, la inflamación, las infecciones odontogénicas o los anestésicos locales, lo cual, fundamenta la necesidad de contar con material bibliográfico acorde al área, puesto que muchas de las veces los futuros profesionales suelen verse abrumados con la inmensa cantidad de información farmacológica que dificulta su comprensión, y esta no suele adaptarse a la realidad de cada país, pues los fármacos y presentaciones medicamentosas suelen variar en cada región.

Consecuentemente, esta obra puesta a consideración constituye un trabajo integral que busca proporcionar conceptos claros, precisos, acordes a la realidad nacional. El libro está dirigido principalmente a estudiantes de pregrado de odontología, y aquellos que estén iniciando su vida profesional



o iniciando su especialidad, puesto que entregará información y conceptos importantes a la hora de prescribir medicamentos en las diferentes especialidades de la estomatología.

El libro inicia con el capítulo de conceptos generales de la farmacología, y se describen características de las formas farmacéuticas, vías de administración, farmacocinética, farmacodinamia, reacciones adversas, interacciones farmacológicas y el cálculo de dosis. En el segundo capítulo se basa en los antimicrobianos con un enfoque a nivel odontológico, al igual que el siguiente capítulo sobre analgésicos-antiinflamatorios, donde se describe el control y manejo del dolor e inflamación a nivel dental. El libro continúa con el capítulo de anestésicos locales, describimos los mismos y hacemos un énfasis a nivel de toxicidad. Abordamos también en un capítulo hipersensibilidad a nivel dental, un ámbito poco descrito en esta área. Finalmente, describimos en los dos últimos capítulos los protocolos farmacológicos aplicados en las diversas especialidades de la odontología, como periodoncia, endodoncia, y cirugía.

En esta primera edición, los autores hemos revisado cuidadosamente el contenido del libro para ofrecer la información farmacológica más actualizada, con un enfoque específico en odontología. Este trabajo se ha realizado desde una perspectiva multidisciplinaria, con la colaboración de profesionales tanto del ámbito farmacológico como odontológico, con el objetivo de crear una obra de referencia para las facultades de odontología del país, que carecen de material bibliográfico especializado en este campo. Confiamos en que esta obra será una valiosa fuente de consulta para estudiantes y profesionales comprometidos con la salud oral.

Edisson M. Pacheco - Quito, PhD

Docente - Investigador de farmacología

Universidad Católica de Cuenca

Capítulo 1



Generalidades de la farmacología



1. 1 Conceptos

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

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

1.2. Términos en Farmacología

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

1.2.1. Principio activo

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

1.2.2. Excipiente

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

1.2.3. Medicamento

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

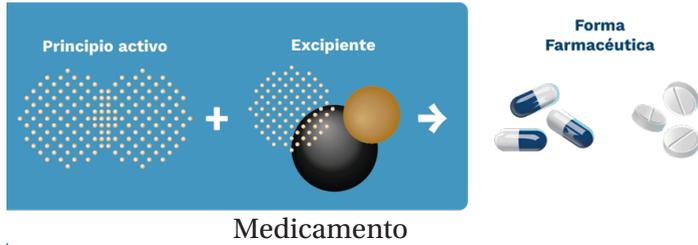


Imagen 1. Composición de un medicamento.

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

1.2.4. Droga

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

1.2.5. Formas farmacéuticas

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

1.2.6. Formulación magistral

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

1.2.7. Acción farmacológica

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

1.2.8. Biodisponibilidad

Es la concentración de fármaco inalterado que llega al torrente sanguíneo, disponible para producir su acción o efecto farmacológico, generalmente se

suele representar en porcentaje. La biodisponibilidad suele depender de la dosis del medicamento, la vía de administración, la solubilidad y el grado de unión a proteínas del fármaco.

1.2.9. Dosis

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

1.2.10. Medicamento genérico

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

1.2.11. Producto sanitario

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

1.2.12. Polifarmacia

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

1.2.13. Nombre químico

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

1.2.14. Nombre genérico

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

1.2.15. Nombre comercial

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

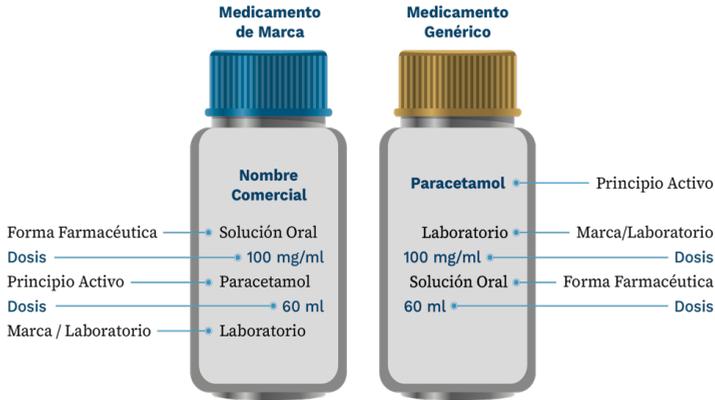


Imagen 2. Ejemplo de la nomenclatura farmacéutica.

1.3. Clasificación de la Farmacología

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

1.3.1. Farmacognosia

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

1.3.2. Farmacología química

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

1.3.3. Farmacotecnia

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

1.3.4. Etnofarmacología

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

1.3.5. Farmacometría

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

1.3.6. Farmacogenética

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

1.3.7. Farmacogenómica

Esta rama de la farmacología usa al ADN y la respectiva secuencia de los aminoácidos, de esta manera emplearlos en la fabricación y desarrollo de nuevos fármacos y pruebas clínicas.

1.3.8. Cronofarmacología

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

1.3.9. Farmacología clínica

Se basa en estudiar la acción y efecto farmacológico sobre un individuo sano y enfermo, se encarga también de la indagación para el uso correcto y racional de los medicamentos.

1.3.10. Farmacología aplicada

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

1.3.11. Toxicología sustancias

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

1.3.12. Farmacoepidemiología

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

1.3.13. Farmacoeconomía

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

1.3.14. Farmacovigilancia

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

1.4. Origen de los fármacos

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

1.4.1. Fármacos de origen natural

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

1.4.2. Fármacos de origen sintético

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

1.5. Diseño de medicamentos

El desarrollo de los fármacos es un proceso sumamente complejo que implica diferentes etapas, por lo que obtener un nuevo medicamento tarda en promedio entre 10 a 15 años aproximadamente. El desarrollo de nuevos medicamentos se fundamenta en las necesidades y demandas terapéuticas de la sociedad, como, por ejemplo, el caso de la pandemia ocasionada por SARS-COV-2 (COVID - 19), en la cual existía una necesidad imperiosa de buscar tratamientos farmacológicos a este padecimiento. Por lo tanto, la búsqueda de nuevos medicamentos se fundamenta en solucionar problemas de salud pública que aquejan a la sociedad con fin de salvar millones de vidas (7,8).

1.5.1. Desarrollo de medicamentos

1.5.1.1. Descubrimiento y caracterización

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

1.5.1.2. Estudios preclínicos

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

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

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

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

1.5.1.3. Solicitud de autorización de productos en fase de investigación clínica

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

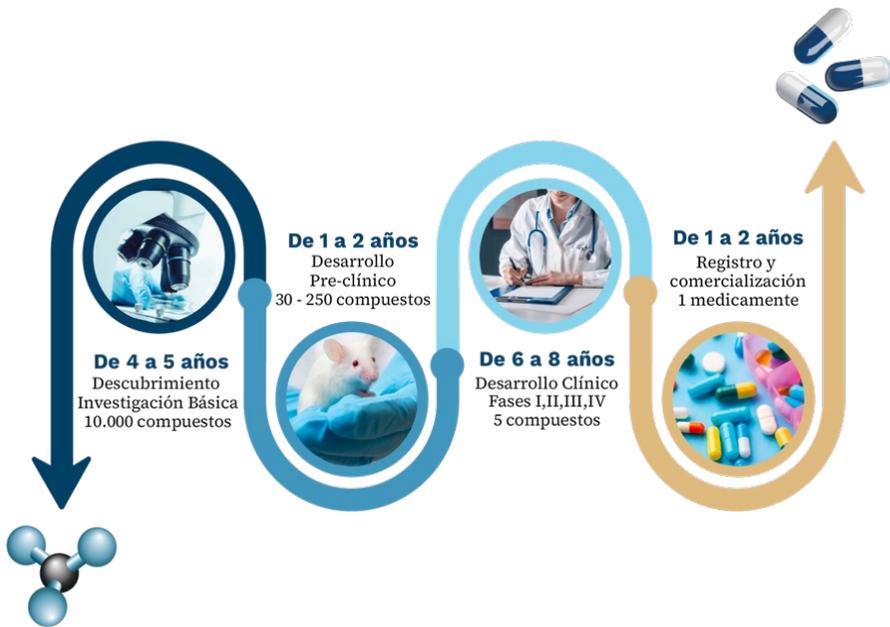


Imagen 4. Etapas del desarrollo de un medicamento.

1.5.1.4. Ensayos clínicos

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

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

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

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

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

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

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

La farmacovigilancia es considerada como la fase IV, y ayuda a determinar y detectar las posibles reacciones adversas poco frecuentes, que normalmente no son detectadas en las etapas clínicas. La FDA o la entidad competente de cada país solicita a los profesionales sanitarios que notifiquen dichas reacciones por medio de su programa MedWatch (Programa de

información de seguridad y notificación de eventos adversos) u otro dependiendo del país y el ente regulador.

1.6. Formas farmacéuticas

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



Imagen 5. Ejemplos de formas farmacéuticas.

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

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

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

En cada forma farmacéutica se encuentra una dosis efectiva de un principio activo o también llamado base (*remedium cardinale*), el cual pro-

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

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

En cuanto a la concentración de los medicamentos es fundamental reconocer que los mismo dependerán del estado físico en el cual se encuentren. Puesto que los medicamentos en estado sólido se presentan en concentraciones en gramos (g), miligramos (mg), microgramos (ug), o unidades internacionales (UI). Y en el caso de las formulaciones líquidas, su concentración se representa en cantidad de sólido disuelto o disperso en una cantidad de líquido y se representa en gramos/litro (g/l), miligramos/mililitro (mg/ml).

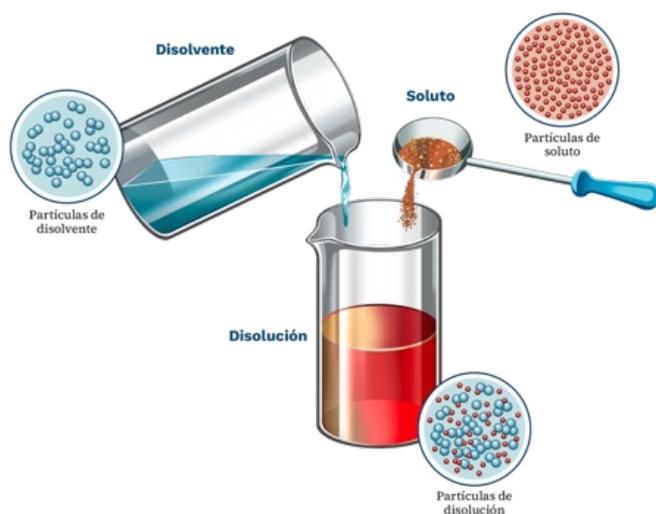


Imagen 6. Representación de formulaciones líquidas.

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

1.6.1. Formas farmacéuticas sólidas

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

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

1.6.1.1. Comprimidos

Se los obtiene por compresión de uno o varios principios activos juntamente con los excipientes, se mezclan los componentes y se comprimen en punzones o moldes específicos. Estas formulaciones presentan una forma, peso, dureza, desintegración y tamaño variable; y se clasifican en: no recubiertos, recubiertos, efervescentes, masticables, gastro resistentes, vaginales, de liberación modificada, sublinguales, y mucoadhesivos (1-5).

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

1.6.1.2. Gránulos

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

1.6.1.3. Cápsulas

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

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

1.6.1.4. Supositorios

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

1.6.2. Formas farmacéuticas semisólidas

1.6.2.1. Chips

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

suelen ser administrados por vía oral. Por ejemplo: Periochip® (Digluconato de clorhexidina) (4,9).

1.6.2.2. Pastas

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

1.6.2.3. Cremas

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

1.6.2.4. Ungüentos

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

1.6.2.5. Gel

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

1.6.3. Formas farmacéuticas líquidas

Las formas farmacéuticas líquidas presentan ventajas sobre las preparaciones sólidas puesto que su acción farmacológica es más rápida, debido a que el fármaco no tiene problemas de disgregación o disolución a nivel digestivo por lo que su absorción es rápida. Sin embargo, estas formulaciones no están protegidas frente a los jugos gástricos, el pH intestinal, la luz solar, por lo que requieren medidas adicionales de protección como los frascos ámbar; estas formulaciones son comúnmente de uso pediátrico (2,4,9).

1.6.3.1. Soluciones

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

- **Jarabes:** solución líquida viscosa que contiene una elevada concentración de carbohidratos (sacarosa, sorbitol, etc.) En la cual los principios activos y excipientes están completamente disueltos. Usualmente son empleados cuando los fármacos presentan un sabor desagradable.
- **Gotas:** solución líquida en la que el principio activo se encuentra concentrada ; y es diseñada para ser administrada en bajas dosificaciones, permitiendo el ajuste posológico según el requerimiento del paciente neonato de preferencia.
- **Inyectables:** es una forma farmacéutica estéril, con pH adecuado que posee uno o más principios activos disueltos en forma homogénea en un excipiente apropiado. Normalmente son administrados por vía muscular, intramuscular, intravenosa, con la ayuda de jeringas.
- **Vial:** envase estéril que contiene un medicamento, generalmente se presenta en polvo seco liofilizado, y para ser administrarlo se debe agregar una solución líquida.
- **Colirios:** preparación de uso exclusivamente oftálmico, debe ser estéril, transparente, isotónica y con un pH neutral.
- **Colutorios:** conocidos también como enjuagues bucales empleados para la desinfección de la cavidad oral, y la prevención o tratamiento de enfermedades periodontales, como la gingivitis, periodontitis entre otras.
- **Gargarismos:** soluciones constituidas principalmente por agua y su administración suele ser bucofaríngea, estas preparaciones no se ingieren si no únicamente son usados para enjuagar y hacer gárgaras, se usan para tratar enfermedades como aftas y estomatitis.

1.6.3.2. Suspensiones

Son preparaciones farmacéuticas que presenta dos etapas: una externa líquida, y una interna sólida (principio activo). Se pueden administrar por

vía oral, dérmica, oftálmica, ò inyectable. Ejemplo más característico de estas formulaciones a nivel odontológico son los antibióticos de uso pediátrico (1,5).

1.6.3.3. Emulsiones

Son formulaciones heterogéneas constituidas por líquidos que no se mezclan entre sí. Comúnmente elaborados a partir de una fase grasa, una fase acuosa y un emulgente. Hay emulsiones oleo-acuosas y viceversa, y pueden ser líquidas o semisólidas. Se pueden administrar por vía oral, cutánea, o inyectable (3).

1.6.4. Formas farmacéuticas gaseosas

1.6.4.1. Aerosoles

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

1.6.4.2. Nebulizadores

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

1.6.5. Otras formas farmacéuticas especiales

1.6.5.1. Parches

Son formulaciones elaboradas por elementos plásticos o celulósicas que se administran por vía transdérmica y están constituidas por tres capas que permiten liberar el fármaco de forma controlada (1-6).

1.6.5.2. Implantes

Son dispositivos de tamaño pequeño, estériles, que liberan el principio activo en un tiempo prolongado y suelen ser introducidos bajo la piel, como los anticonceptivos.



1.6.5.3. Films o películas mucoadhesivas

Esta forma farmacéutica es relativamente nueva y aún se encuentra en estudio, por lo que existen pocas presentaciones en el mercado. Se suelen administrar por vía oral o vaginal, entre sus componentes encontramos polímeros hidrosolubles, y plastificantes (12); al ser una forma farmacéutica que se puede usar a nivel oral, diversos estudios han desarrollado películas mucoadhesivas de uso oral, por ejemplo: los films de extracto de propóleo para tratar las úlceras aftosas, los films de domperidona (antiemético) (13). También se puede administrar anestésicos tales como lidocaína por medio de los films (14,15).

Las películas mucoadhesivas son formas farmacéuticas de dosificación retentivas que liberan el medicamento en un sustrato biológico. El desarrollo de películas bucales mucoadhesivas es una opción terapéutica prometedora que presentaría enormes ventajas sobre otras formulaciones (16,18).

1.7. Vías de administración

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

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

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

1.7.1. Vía de administración enteral

1.7.1.1. Vía oral

Es considerada la vía de administración más utilizada por su facilidad de administración, la cual permite suministrar comprimidos, cápsulas, jarabes, entre otras formulaciones. sin embargo el efecto farmacológico no es inmediato y puede manifestarse entre 30 a 60 minutos posterior a la administración (1).

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

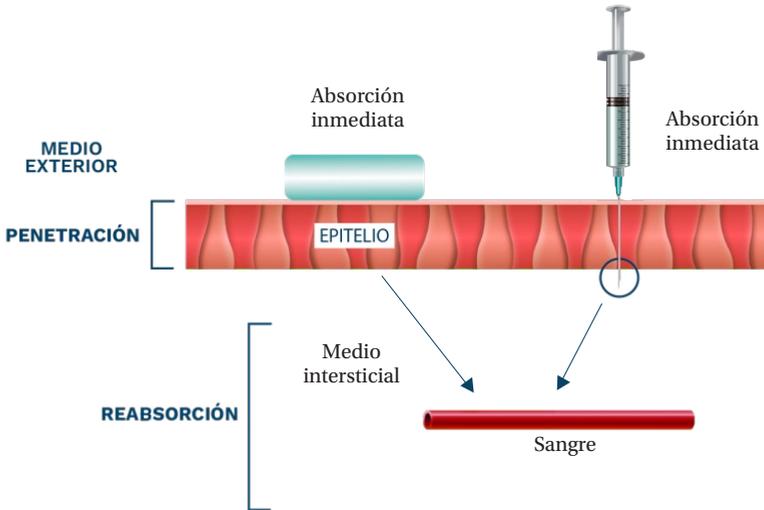


Imagen 11. Administración de medicamentos.

- **Vía oral con deglución**

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

- El fármaco entra por la cavidad oral, continuando su paso por el esófago, hasta llegar al estómago. En el estómago se produce la digestión y posteriormente el vaciamiento gástrico al intestino delgado.
- El intestino delgado constituye la zona de absorción y el fármaco lo realiza por medio de las microvellosidades intestinales, para posteriormente dirigirse al torrente sanguíneo por medio de los plexos venosos mesentéricos.
- Con ayuda del sistema porta-hepático, el fármaco llega al hígado, en donde se produce el metabolismo, llamado también “eliminación presistémica”. La eliminación presistémica se define como el grupo de reacciones bioquímicas que modifican (biotransforman) la estructura química del fármaco. Dichas modificaciones pueden llegar a formar metabolitos activos e inactivos.
- El fármaco continúa su camino por las venas de la parte superior del hígado hacia la vena cava y después se dirige hacia el corazón.
- Dentro del corazón, en la aurícula derecha, el fármaco sigue por medio de la válvula tricúspidea hacia el ventrículo derecho; mientras se da la conocida diástole. Mediante la arteria pulmonar llega a los pulmones. Retorna al corazón, hacia la aurícula izquierda por medio de la vena pulmonar. Sigue su trayecto por medio de la válvula mitral hacia el ventrículo izquierdo, al finalizar, cuando se da la sístole, se va por la arteria aorta a circulación general.

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

- **Vía oral sin deglución**

Esta vía de administración presenta una ventaja muy importante en comparación con la vía oral con deglución. En esta vía el fármaco no sufre de eliminación presistémica, ni la inactivación enzimática, debido a que el fármaco

se absorbe a nivel de la mucosa oral (1,8). Existe diferentes alternativas de administración oral sin deglución descritas a continuación:

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

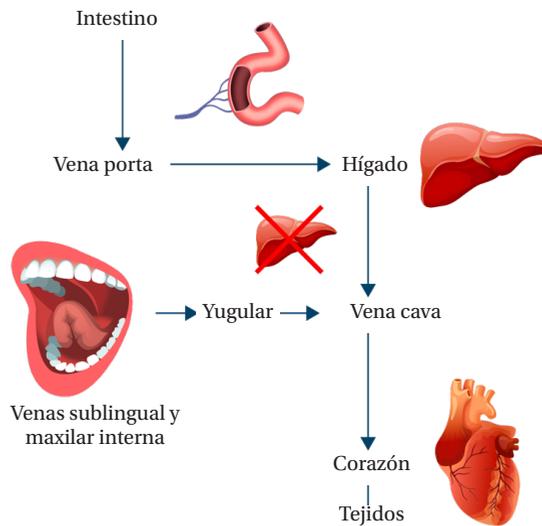


Imagen 12. Vías de administración de medicamentos.

1.7.1.2. Vía rectal

Esta vía suele ser utilizada para formas farmacéuticas específicas, y cuando las otras vías de administración no se puedan utilizar.

- **Tópica:** es utilizada para administrar en forma de supositorio y enema (1,4).
- **Supositorios:** poseen una acción irregular local o sistémica. Una vez insertado el supositorio se absorbe en los plexos hemorroidales (infe-

rior, medio o superior). Si el supositorio es absorbido por el plexo hemorroidal superior, el fármaco sigue por el hígado, por lo que sufriría eliminación presistémica, mientras que si la absorción es por el plexo hemorroidal medio o inferior, continua por los llamados plexos venosos ílfacos, luego por la vena porta, y finalmente al corazón.

- **Por inyección:** se suelen utilizar para la administración de anestésicos por infiltración.

1.7.2. Vía de administración parenteral

Para esta forma de administración se necesitan técnicas específicas, las cuales se dividen en administración por inyección, y tópica (1,3,5).

1.7.2.1. Adminsitración por inyección

- **Extravasular**

Subcutánea: esta vía es la más empleada para la administración de anticonceptivos y medicamentos en pacientes sistemáticamente comprometidos como la insulina en diabéticos, de anticonceptivos y la heparina, pacientes anticoagulados, etc. La aguja se posiciona a 45° encima de la piel.

Intradérmica: generalmente es utilizada para realizar pruebas inmunológicas. La aguja se debe colocar a un ángulo de 15° sobre el sitio a inyectar.

Intramuscular: se debe colocar a la aguja en un ángulo de 90° sobre la zona muscular a inyectarse (generalmente el glúteo o el deltoides).

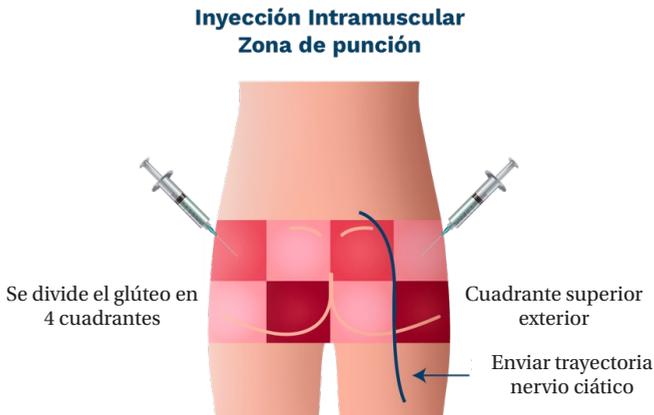


Imagen 13. Administración intramuscular de medicamentos músculo glúteo.

Intrapleural: se aplica sobre la membrana que recubre a los pulmones.

Intrarraquídea (epidural): se utiliza para administrar anestésicos en la parte lumbar, inhibe la sensación de la cintura a los pies.

Transdérmica: ayuda para aplicar medicamentos en forma de parche que se absorbe en la piel.

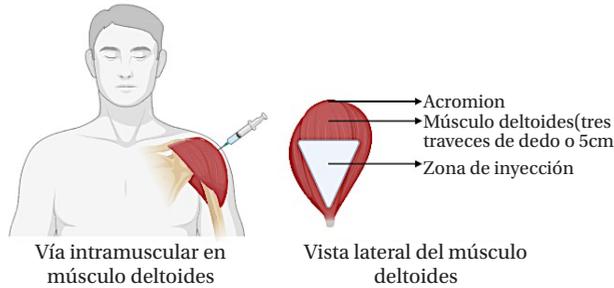


Imagen 14. Administración intramuscular de medicamentos en músculo deltoides.

- **Intravascular**

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

Intravenosa: se coloca el fármaco directamente en la vena, con ayuda de agujas o sondas. Esta vía tiene una entrada inmediata del medicamento al sistema circulatorio y por ende una acción instantánea.

Intraarterial: se administra el fármaco directamente en la arteria, especialmente en la radial, humeral y femoral.

Intracardiaca: se administra dentro del corazón por medio de una aguja específica en el cuarto espacio intercostal, esta vía de administración se usa para aplicar adrenalina en una situación de emergencia.

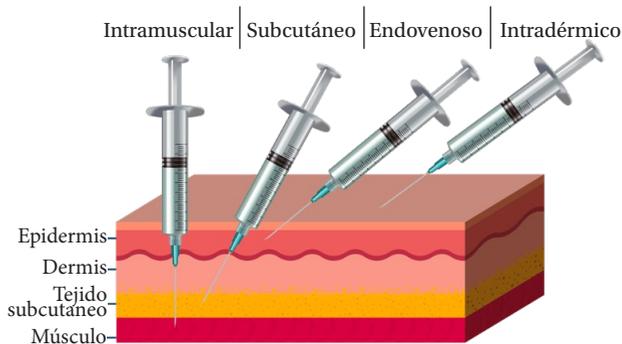


Imagen 15. Dirección de la aguja de algunas vías de administración.

1.7.2.2. Aplicación tópica

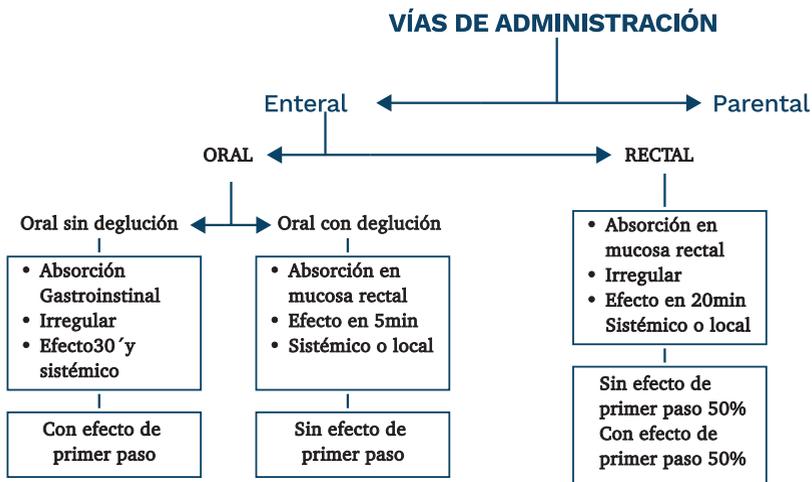
- **En la piel**

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

En las mucosas:

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

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



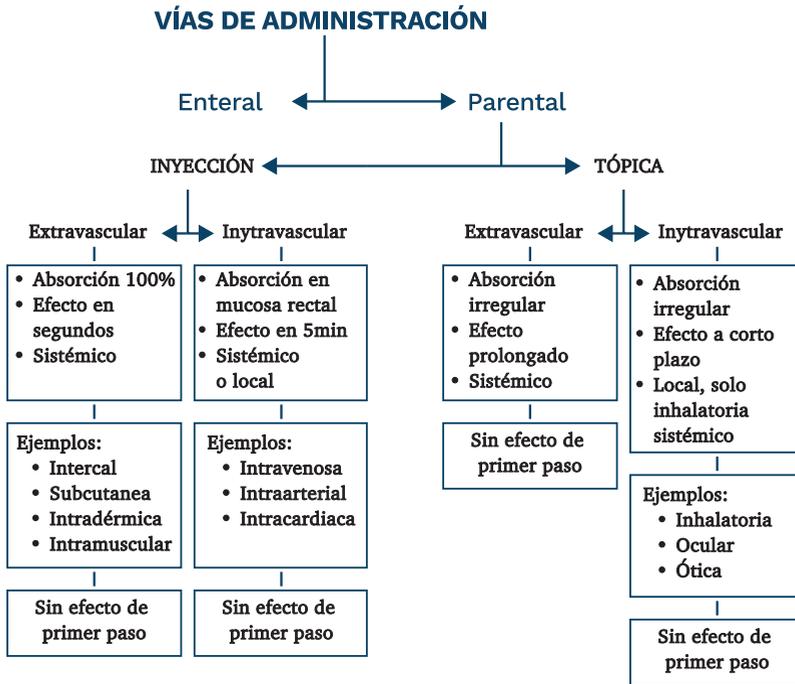


Imagen 16. Vías de administración.

1.8. Farmacocinética

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

Algunos autores nombran que antes de la absorción es necesario que haya una liberación del fármaco de su formulación, y así llegar a una concentración óptima en el organismo. Pero en la mayoría de los textos farmacológicos no se la considera muy relevante a la liberación (5,9).

1.8.1. Transferencia de fármacos mediante membranas celulares

Desde que el medicamento entra en el organismo, hasta que está fuera de éste, debe atravesar diversas barreras biológicas para llegar al lugar de acción y luego al de excreción. Dicho procedimiento se lo denomina translo-

cación o transferencia de fármacos, y está presente en todas las fases de la farmacocinética (1,6).

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

1.8.1.1. Transporte pasivo

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

Difusión simple

Es el proceso de transporte mayormente usado por los medicamentos, por el cual el medicamento pasa directamente por la membrana celular, aquí los compuestos de tipo liposolubles se difunden rápida y fácilmente en las membranas de las células, por el contrario, los componentes hidrosolubles, y ciertos tipos de iones necesitarán de canales específicos constituidos por proteínas transmembranales que permitan su paso. El grado de ionización de un fármaco depende de su liposolubilidad. Por ello, los fármacos no ionizados normalmente son liposolubles y se absorben con facilidad por difusión simple, por el contrario los fármacos ionizados son hidrosolubles y difunden mal por la bicapa fosfolipídica. Debido a que la mayor parte de fármacos en solución están ionizados y no ionizados, es revelante conocer el grado de ionización en diversas divisiones del cuerpo para conocer el grado de absorción. De forma que, el pH presente en la zona corporal en donde está el fármaco, su característica natural (ácido o base), y el pKa fármaco, influyen en el grado de ionización(1,10).

Difusión facilitada

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

1.8.1.2. Transporte activo

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

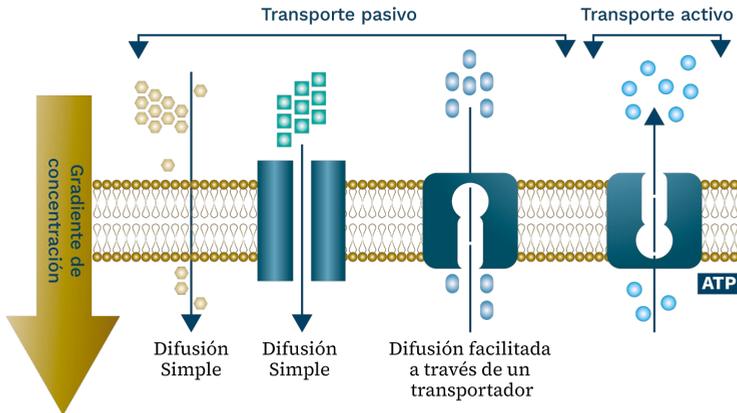


Imagen 17. Transporte activo y pasivo por medio de las membranas celulares (1,4).

1.8.1.3. Otras clases de transporte

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

Endocitosis, exocitosis y transcitosis

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

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

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

Pinocitosis

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

Endocitosis mediada por receptores

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

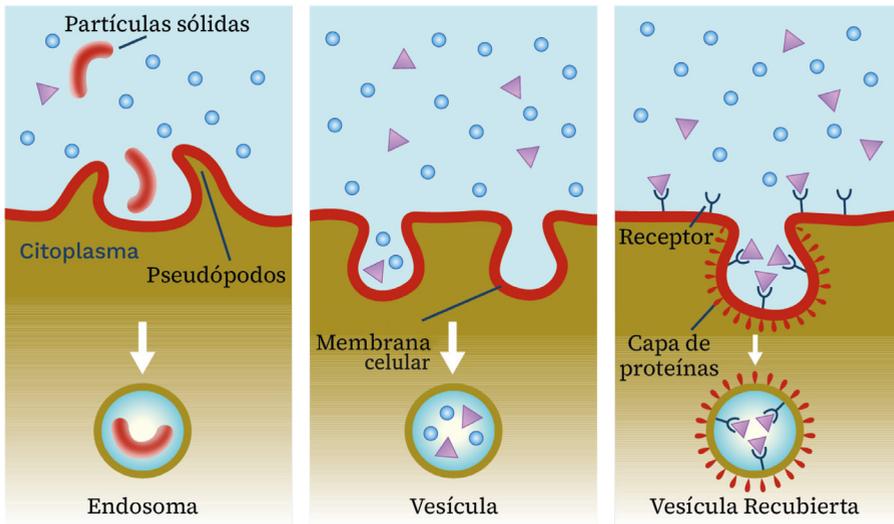


Imagen 18. Tipos de transporte celular.

1.8.2. Etapas de la farmacocinética

1.8.2.1. Absorción

Es el primer paso de la farmacocinética, en donde el fármaco se transporta desde su lugar de administración, hasta el torrente sanguíneo. La cantidad de fármaco administrado (dependiendo de la vía), será menor a la cantidad inicialmente administrada cuando llega a la circulación sanguínea. La can-

cantidad de fármaco que llega inalterado al torrente sanguíneo se conoce como biodisponibilidad, y suele expresar en porcentajes (1,4,9). Es importante mencionar que los fármacos administrados por vía intravenosa no presentan absorción inicial puesto que el fármaco va directamente a torrente sanguíneo.

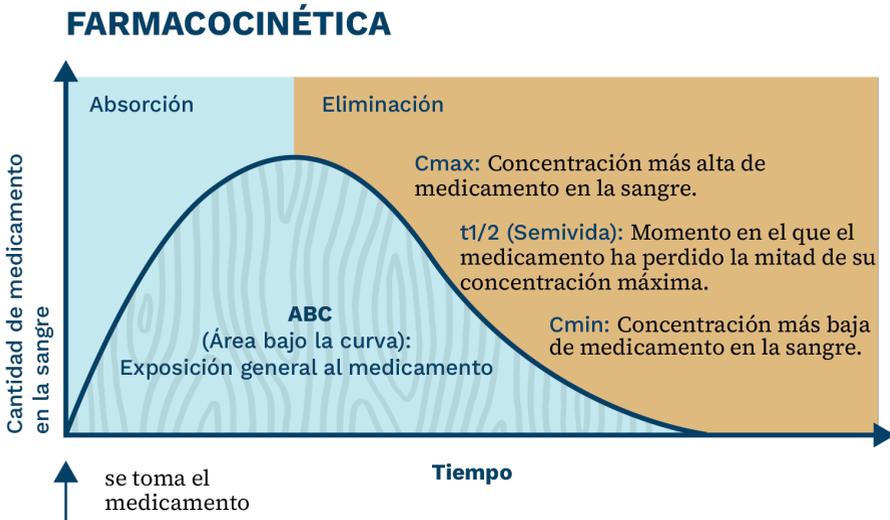


Imagen 19. Transcurso de las concentraciones plasmáticas de un medicamento temporalmente.

- **Factores que afectan la absorción**

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

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

Factores fisiológicos: edad, variantes genéticas.

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

Vías de administración

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

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

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

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

1.8.2.2. Distribución

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

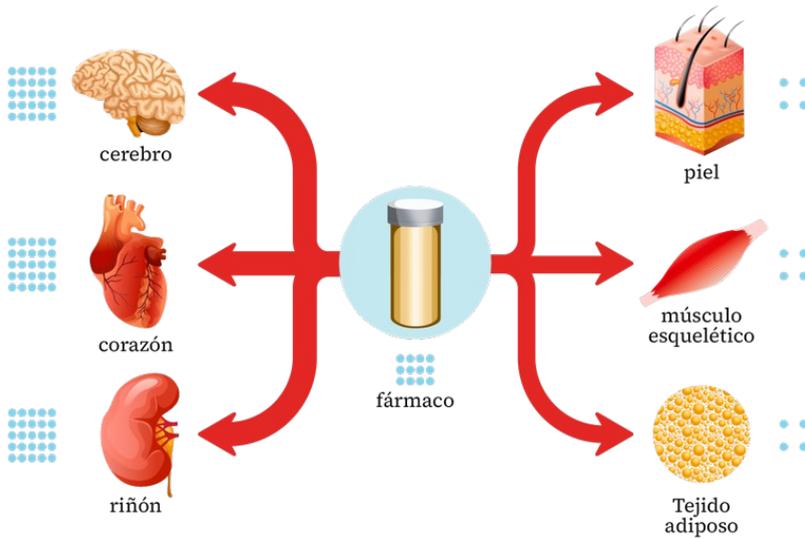


Imagen 20. Distribución de los fármacos.

Factores que afectan la distribución de los fármacos

- **Grado de unión o adhesión a las proteínas plasmáticas**

Los fármacos para distribuirse lo hacen mediante la unión a proteínas plasmáticas o de forma libre. Los medicamentos se unen a las proteínas plasmáticas (generalmente a la albúmina). Este proceso de unión es reversible y saturable, porque las proteínas cuentan con sitios específicos de unión. La unión fármaco/proteína es importante cuando existe una unión mayor al 80%, como en el caso de los antiinflamatorios no esteroideos, los anticoagulantes, los hipoglucemiantes, entre otros fármacos (1,2,4,9). La mayor parte del fármaco que se une a las proteínas plasmáticas no tiene capacidad de atravesar las membranas biológicas, porque tienen un tamaño molecular considerable, y por ello no se biotransforman, ni eliminan, y mucho menos proporcionan el efecto farmacológico deseado, entonces la unión del fármaco con las proteínas plasmáticas tiende a convertirse en un reservorio temporal. Por otro lado, la porción que no se une a las proteínas plasmáticas se distribuye ampliamente en todo el organismo, hasta la célula diana, lugar en donde se dará el efecto farmacológico (2,10).

La saturación de los lugares de unión fármaco/proteína se da por la elevada concentración farmacológica, por ello se distribuyen veloz-

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

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

Imagen 21. Porcentaje de unión de algunos fármacos a las proteínas del plasma (9).

- **Flujo sanguíneo**

El flujo sanguíneo en cada tejido es diferente por el gasto cardíaco de los órganos que se da de forma desigual. Por ello, los fármacos se dis-

tribuyen de mejor manera en los órganos que presentan mejor vascularización.

- **Permeabilidad capilar**

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

- **Volumen de distribución (Vd)**

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

1.8.2.3. Metabolismo o biotransformación

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

Biotransformación enzimática

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

Etapa I

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

Las enzimas que dependen del CYP 450 son importantes cuando hablamos de interacciones farmacológicas, puesto que ciertos fármacos como el pentobarbital, tienen la capacidad de promover la producción de enzimas, proceso conocido como inducción enzimática, provocando un aumento del metabolismo de otros medicamentos administrados en conjunto, reduciendo así las concentraciones plasmáticas y por ende la acción farmacológica del otro fármaco. Es importante considerar que los fármacos pueden ser inductores o inhibidores enzimáticos, y alterar la respuesta del fármaco, especialmente cuando se administran de forma conjunta (1,4,9,10).

Etapa II

La mayor parte de los metabolitos que son formados en la etapa anterior se mezclan con componentes endógenos para obtener sustancias sin acciones farmacológicas, con propiedades hidrosolubles. Las reacciones de conjugación son las más comunes en la etapa II del metabolismo, y entre la más usada está la glucoronidación, la cual es regulada por la glucuroniltransferasa. En los recién nacidos la glucoronidación tiende a ser deficiente, por ello se vuelven vulnerables a medicamentos como el cloranfenicol (antibiótico), el cual puede acumularse pu-

diendo llegar a consecuencias mortales. Factores fisiopatológicos que desequilibran el metabolismo, como la edad, sexo, nutrición, o enfermedades sistémicas influye en el proceso metabólico y muchas de las veces alteran el mismo (1,2,9,10).

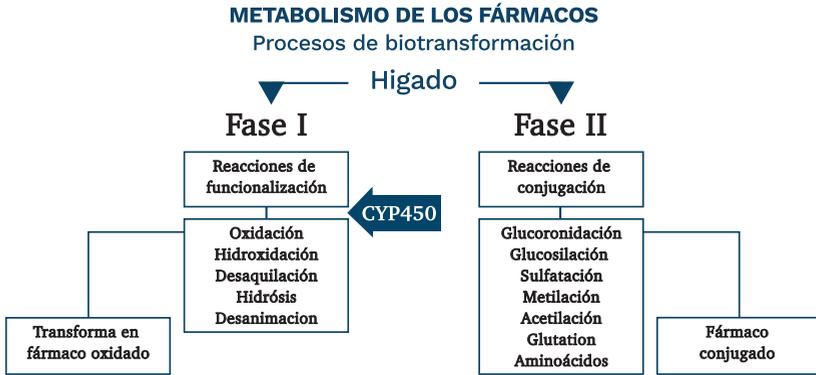


Imagen 22. Metabolismo de los fármacos.

1.8.2.4. Excreción

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

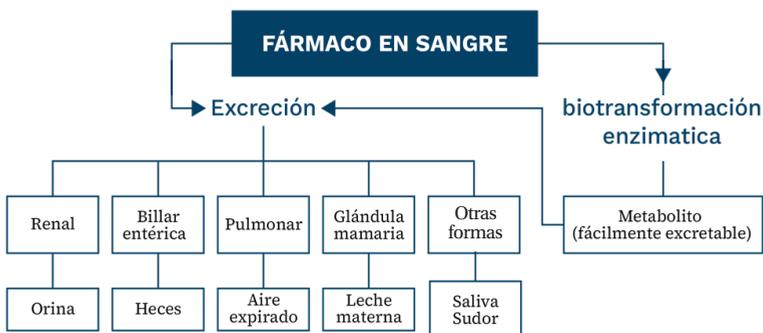


Imagen 23. Vías de excreción.

Excreción renal

Es la forma más común de eliminación de los medicamentos y sus metabolitos, produciéndose específicamente en la nefrona (unidad anatómo-fun-

cional del riñón). La nefrona presenta en su estructura: cápsula de Bowman, capilares de tipo glomerulares, túbulos contorneados (proximal y distal), y el asa de Henle. En la cápsula de Bowman y los túbulos contorneados se produce la eliminación de los medicamentos, a través de la difusión simple, secreción de tipo activa y reabsorción de tipo pasiva (2, 9,10).

Filtración en los glomérulos: cuando algunos medicamentos no se encuentran adheridos a proteínas plasmáticas, presentan un tamaño molecular reducido y tienden a ser hidrosolubles, excretándose por filtración glomerular.

Secreción activa: algunos fármacos son excretados por secreción activa desde el torrente sanguíneo hasta la liberación de la orina, normalmente en el túbulo proximal. Este proceso se lleva a cabo por transporte activo con gasto de energía, y se obtiene por medio de dos mecanismos: uno destinado para iones y otro para cationes.

Reabsorción pasiva: otros fármacos son reabsorbidos en la orina por el túbulo distal, y retornan al torrente sanguíneo luego de ser eliminados por filtración en los glomérulos o por secreción de tipo tubular. La reabsorción se vuelve más fácil cuando el medicamento y los metabolitos son disueltos en grasas o aceites y no se encuentran ionizados. Entonces, el pH de la orina y el tipo de fármaco (ácido o base), permite definir si tal compuesto será excretado o reabsorbido.

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

Excreción de tipo biliar

Proceso de eliminación de medicamentos y sus respectivos metabolitos, producidos dentro del hígado. Esto se da por transporte activo de cationes y aniones que van al intestino, aquí las sustancias químicas podrían ser excretadas por medio de las heces fecales, o reabsorbidas al intestino, retornando a sangre, para después ser excretadas a nivel renal. El hígado elimina a los metabolitos que son conjugados con el ácido glucurónico, sin embargo, se ve alterado el proceso debido a que, al momento de secretarse bilis hacia el

intestino, las glucoronidasas pertenecientes al intestino delgado, realizan la hidrolización del enlace conjugado y se vuelve el fármaco natural, este es reabsorbido en esta altura. Todo este proceso se llama circulación entero-hepática (2, 4,9,11).

1.9. Farmacodinamia

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

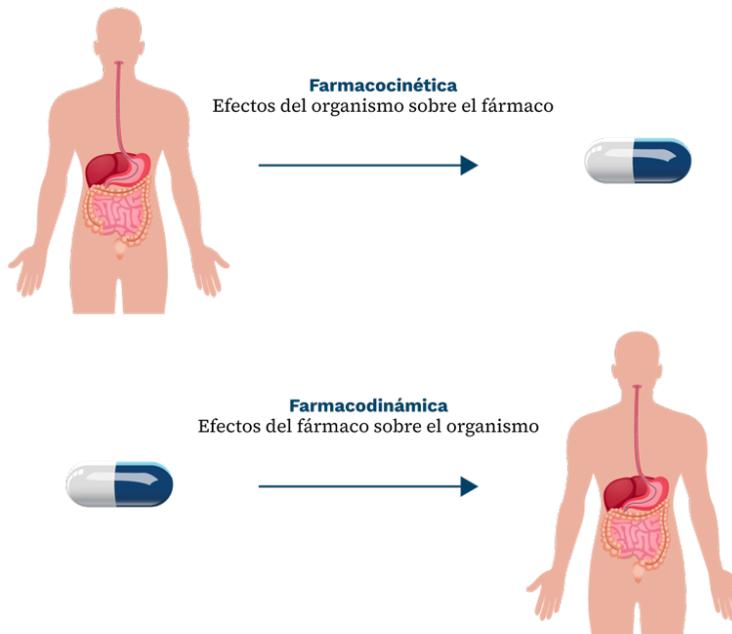


Imagen 24. Farmacocinética y farmacodinamia.

Los medicamentos requieren adherencia o unión a macromoléculas de tipo proteicas para cumplir su acción farmacológica, estas proteínas normalmente se encuentran en la superficie de la membrana celular o adentro de ella y se las conocen como receptores celulares. La relación fármaco-receptor se produce por medio de enlaces químicos de tipo no covalente. Este enlace es reversible, por ello cuando el efecto biológico es producido por la relación fármaco-receptor, se separan. Existen otros tipos de

enlaces que también participan en la unión fármaco-receptor, entre estos las interacciones electrostáticas, puentes de hidrógeno, o fuerzas de *Van der Waals*. Por el contrario, hay fármacos que se adhieren a receptores por medio de enlaces covalentes (fuertes e irreversibles), produciendo efectos prolongados (2,9-10).

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

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

1.9.1. Clases de receptores y mecanismos de transducción

Según su mecanismo (2,4,10):

1.9.1.1. Acoplados a las proteínas G

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

1.9.1.2. Receptores adaptados a los canales iónicos

La membrana celular tiene canales iónicos, los cuales se encargan de controlar el flujo de iones por medio de ella (5, 9). Las actividades de dichos canales son reguladas por ligandos endógenos o por la administración de medicamentos. Los receptores ionotrópicos, son receptores instaurados en el canal iónico, y si se activa, genera una modificación en el canal, haciéndolo que se abra y permita un flujo facilitado de los iones. Este procedimiento sucede en los receptores que son para algunos neurotransmisores, como por

ejemplo el colinérgico nicotínico, que al momento que se activa por medio de la acetilcolina o por algunos medicamentos colinérgicos, generan influjo de sodio en la parte interna de la célula, produciendo un mecanismo posterior sináptico de tipo excitatorio (PPSE), un incremento en la concentración interna de la célula de calcio, y el encogimiento del músculo esquelético. Es de relevancia saber que en ciertas ocasiones las actividades que realiza el canal iónico son controladas por la adhesión del medicamento a lugares específicos de la forma de dicho canal (7).

1.9.1.3. Receptores unidos a enzimas

Ciertas actividades enzimáticas transmembranales están determinadas por un ligando interno. Tales moléculas actúan como receptores de algunas hormonas y determinantes del crecimiento (2,5,9). Las enzimas se considerarán puntos relevantes de la actividad de ciertos medicamentos, debido a que podrían cambiar la función por medio de procesos de inhibición, activación, o produciendo un sustrato falso. Siempre el efecto farmacológico estará determinado por la actividad de la enzima alteradora. Los fármacos que tienen capacidad para inhibir las enzimas son el ácido acetil salicílico, ketorolaco, ibuprofeno, entre otros. Estos medicamentos inhiben de manera irreversible a la ciclooxigenasa, produciendo una modificación en la enzima, inhibiendo la producción de prostaglandinas y tromboxanos. Por medio de este mecanismo se presenta la actividad analgésica, antipirética y antiinflamatoria. La actividad de muchos quimioterápicos se centra en la inhibición enzimática de bacterias, virus, hongos o parásitos especiales. Por ejemplo, las sulfonamidas inhiben la dihidropteroatosintasa, y el trimetoprim bloquea la dihidrofolato reductasa. En el caso de los antibióticos betalactámicos y cefalosporinas suelen inhibir la transpeptidación y por ende la síntesis de pared celular. Determinados fármacos realizan actividades como un sustrato falso, generando un resultado con menos potencial que el sustrato original enzimático, e incluso uno inactivo (1,3, 9,11).

1.9.1.4. Receptores adaptados a proteínas de transporte

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

1.9.1.5. Receptores intracelulares

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

1.9.2. Interacción o relación fármaco-receptor

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

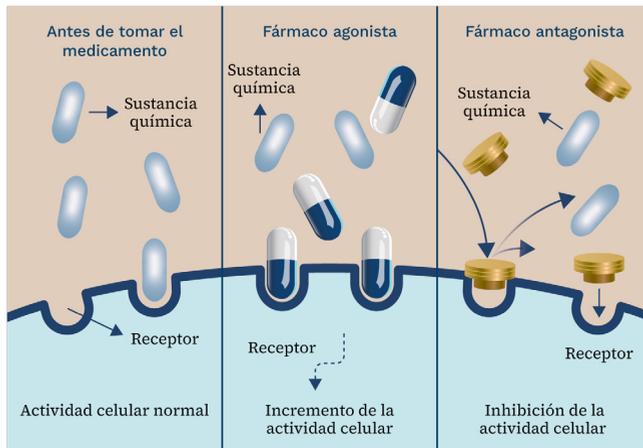


Imagen 25. Fármaco agonista y antagonista (1).

Ciertos medicamentos que poseen solo afinidad, y no actividad intrínseca (no generan respuesta farmacológica) y se los llama antagonistas. Estos son usados para inhibir o minorar la respuesta que envían los agonistas. El llamado antagonismo de los fármacos se presenta solo cuando el agonista y el antagonista tienen capacidad de afinidad por un receptor igual, en donde

se vuelven antagonistas competitivos, pero existen también los antagonistas no competitivos. Los antagonistas son reversibles cuando la unión que se da con el receptor de forma transitoria, pero si es permanente el antagonista es irreversible. Los agonistas y antagonistas son útiles para tratar patologías fisiológicas (9,10).

1.9.3. Factores que podrían llegar a modificar el efecto farmacológico

1.9.3.1. Peso y altura

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

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

$$\text{Dosis} = \frac{(\text{dosis media mg})}{(70 \text{ kg})} \times \text{Peso del paciente kg}$$

1.9.3.2. Edad

Tanto en neonatos, niños, adultos y ancianos, las dosis deben ser diferenciadas, los extremos de las edades influyen en la respuesta del fármaco, puesto que órganos inmaduros u órganos debilitados alteran los procesos de farmacocinética y farmacodinamia.

1.9.3.3. Genética

La farmacocinética y farmacodinamia son prácticamente lo mismo en todas las personas, sin embargo, es común que estos procesos varíen en ciertas personas que presentan efectos inusuales y diferentes. Las respuestas pueden presentarse con una elevada sensibilidad de la célula diana a bajas dosis farmacológicas, o, por lo contrario, insensibilidad a dosis altas, tales respuestas se llaman idiosincrásicas. Dichas respuestas idiosincrásicas se

definen como cambios o modificaciones en la genética de ciertas proteínas u enzimas responsables de los procesos de farmacocinética (2,10).

1.9.3.4. Sexo

Las mujeres suelen presentar una menor estatura y peso corporal en comparación con los hombres, por ello la respuesta final del fármaco varía, además, hay que tener en cuenta los cambios hormonales producidos durante etapas como el embarazo que alteran la farmacocinética (3).

1.9.3.5. Factores ambientales

El contacto con insecticidas, humo de cigarrillo, la contaminación ambiental, exposición a carcinógenos, etc., pueden alterar la respuesta del fármaco.

1.9.3.6. Patologías

La administración de fármacos en pacientes comprometidos sistemáticamente puede modificar el efecto farmacológico, puesto que la funcionalidad de algunos órganos está alterada, incluso pueden llegar a presentarse reacciones adversas o toxicidad. Patologías tales como insuficiencia renal o hepática.

1.9.3.7. Factores psicológicos

Las creencias, actitudes del paciente, confianza, son factores psicológicos que también pueden modificar la respuesta final del fármaco.

1.9.3.8. Vías de administración, forma farmacéutica y dosis

Aspectos descritos previamente.

1.9.3.9. Otros factores

Los errores en el cálculo de dosis; falta de compromiso del paciente para su administración correcta; si el medicamento se consume con el estómago vacío o no; el fenómeno de tolerancia (respuesta disminuida de la persona frente al fármaco por su uso repetitivo) y la disminución o aumento de las proteínas plasmáticas influyen en la respuesta final del fármaco(10).

1.10. Interacciones farmacológicas

La administración simultánea de más de un medicamento al mismo tiempo o con cierta anterioridad tiende a desencadenar una respuesta perjudicial

para el paciente, esta situación es conocida como interacción farmacológica. Dicha respuesta puede sumar, potenciar o disminuir el efecto farmacológico. Las interacciones farmacológicas pueden darse a nivel de la farmacocinética (afectando la ADME) o farmacodinamia, produciendo sinergismo o antagonismo (11,12).

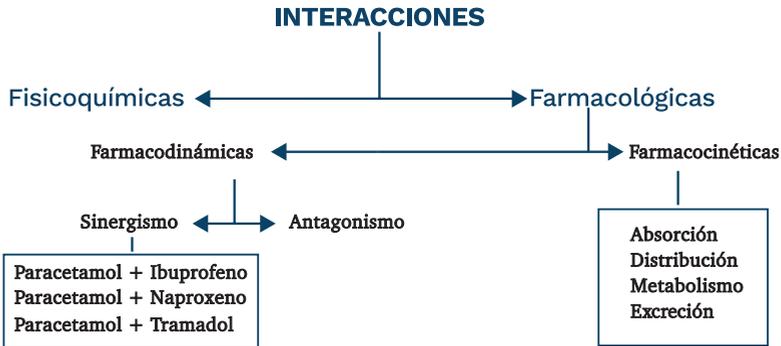


Imagen 26. Tipo de interacciones medicamentosas.

1.10.1. Sinergia y antagonismo

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

1.10.2. Interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas

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

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

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

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

1.11. Reacciones adversas medicamentosas (RAM)

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

1.11.1 Tipos de reacciones adversas a medicamentos

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

1.11.1.1. Según Rawlins y Thompson:

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

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

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

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

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

Tipo E: este tipo de reacciones aparecen posteriormente a una suspensión inmediata del medicamento, tales reacciones se pueden evitar con una disminución de la dosis progresivamente, hasta llegar a una supresión total de éste, como sucede con el uso de corticoides.

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

1.11.2. Reacciones adversas a medicamentos a nivel oral

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

1.11.2.1. Alteraciones en las glándulas salivales

Xerostomía: es conocida comúnmente como boca seca, puesto que produce dicha sensación, y los principales causantes son los medicamentos. Hay una gran variedad de mecanismos por lo que los fármacos

producen la xerostomía, uno de ellos es la acción anticolinérgica o simpaticomimética. Entre los medicamentos que ocasionan xerostomía encontramos a los antidepresivos, antipsicóticos, antihipertensivos, antihistamínicos, antiarrítmicos, etc (3,21,22).

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

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

1.11.2.2. Alteraciones del gusto

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

1.11.2.3. Alteraciones de la mucosa oral

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

1.11.2.4. Pigmentaciones

Algunos medicamentos tienen la capacidad de producir tinciones dentales tanto intrínsecas como extrínsecas. Las extrínsecas se encuentran en la superficie de la pieza dental y pueden ser eliminadas. Un ejemplo de un fármaco que puede causar las tinciones de este tipo es la clorhexidina. Por

otro lado, las tinciones intrínsecas se encuentran en la parte interna de las piezas dentales, siendo muy complejas de eliminar. Dichas manchas se presentan por la ingesta de medicamentos durante el período de calcificación del diente. Como ejemplos podemos mencionar a las tetraciclinas o el flúor (7,8,22).

1.11.2.5. Lengua vellosa

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

1.11.2.6. Agrandamiento gingival

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

1.11.2.7. Halitosis

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

1.11.2.8. Osteonecrosis

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

1.11.2.9. Sialometaplasia necrosante

Se produce esta RAM por la inyección de un vasoconstrictor (anestésicos locales), esta inflamación necrosante afecta a las glándulas salivales menores del paladar duro. Es de tipo benigno y se suele curar entre 4 a 10 semanas. Normalmente se presenta como una úlcera crateriforme, puede causar dolor o ser asintomática (22).

1.11.2.10. Infecciones oportunistas

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

1.11.2.11. Diátesis hemorrágica

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

1.12. Categorías de riesgo en el embarazo según la FDA

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

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

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

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

Categoría D: los reportes en humanos evidencian riesgo fetal, teniendo en cuenta que en ciertos momentos amenazantes en lo que no se puede usar fármacos de mayor seguridad, los beneficios de estos po-

drían llegar a hacer aceptables a sus riesgos, por lo que es importante evaluar riesgo-beneficio.

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

Categoría	Seguridad	Descripción	Fármacos de uso frecuente
Categoría A	Estudios controlados no han demostrado riesgo.	Estudios adecuados en embarazadas no han demostrado riesgo para el feto durante el primer trimestre, y tampoco hay evidencia de riesgo en el resto del embarazo. Son remotas las posibilidades de daño fetal.	Ácido fólico, hidróxido de aluminio, hidróxido de magnesio, sulfato ferroso, Vit. B1, B12, B6, C; (Vit. A es categoría A pero en altas dosis es X).
Categoría B	No hay riesgos descritos para el feto humano.	Estudios en animales no han demostrado riesgo teratógeno; no hay estudios controlados en mujeres embarazadas o bien los estudios en animales han mostrado efectos secundarios no confirmados en mujeres embarazadas. Generalmente, se acepta el uso de estos medicamentos.	Amoxicilina/Ac. Clavulánico, ampicilina/sulbactam, cefalosporinas, cimetidina, eritromicina, clindamicina, clotrimazol, metronidazol, nitrofurantoina, insulina, ranitidina, dimenhidrinato, cetirizina, (ketoprofeno, es B 1er y 2do T; D en el 3er T).
Categoría C	No puede descartarse riesgo fetal.	Estudios sobre animales han mostrado efectos secundarios fetales (teratógenos, embriocidas u otros), sin que existan estudios controlados en mujeres gestantes; o no se dispone de estudios en animales ni en mujeres. Estos fármacos se utilizarán solo e caso de que los beneficios superen a los potenciales riesgos fetales.	Amikacina, gentamicina, ciprofloxacina, isoniazida, ambroxol, dexametasona, dextrometorfano (codeína C 1er y 2do T; D 3er T, y en dosis prolongadas); diclofenaco, ketorolaco; (celecoxib y naproxeno C 1er y 2do T; D 3er T ó altas dosis); (captopril C 1er T; d 2do y 3er T).

Categoría D	Hay indicios de riesgo fetal	A veces los posibles beneficios del fármaco pueden ser aceptables a pesar del tiempo (por ejemplo, si el fármaco se requiere para tratar una enfermedad que amenaza la vida, o una enfermedad grave para lo que no pueden usar otros fármacos más seguros)	Alprazolam, diazepam, carbamazepina, estreptomina, fenitoína, fenobarbital.
Categoría X	Contraindicados en el embarazo	Tanto los estudios en animales como en humanos han puesto de manifiesto evidentes riesgos para el feto que superan claramente cualquier beneficio.	Atorvastatina, clomifeno, anticonceptivos orales combinados y hormonoterapia de reemplazo, desogestrel, etinilestradiol, dihidroergotamina, isotretinoína, warfarina, vitamina A en altas dosis.

Imagen 27. Categorías de riesgo en el embarazo (10,11).

1.13. Prescripción médica

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

1.13.1. Estructura de una receta médica

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

A. Encabezado de la receta o ficha profesional

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

B. Cuerpo de la receta

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

C. Fecha de expedición

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

D. Ficha del paciente

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

E. Prescripción

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

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

Nombre genérico del medicamento: o también llamado denominación común internacional (DCI), siempre se debe colocar el nombre genérico, demostrando que el profesional conoce del principio activo, y para que de esta forma el paciente pueda conseguir el medicamento, así sea con otro nombre comercial.

Nombre comercial del medicamento: se debe colocar obligatoriamente si el medicamento recetado no presenta un nombre genérico establecido, pero es opcional.

Concentración: la misma debe estar en mg, g, o mg/ml.

Presentación: se indica la forma farmacéutica

Cantidad: descrita en números y letras de lo que se receta.

F. Indicaciones al paciente

Aquí se explica detalladamente las técnicas de aplicación o administración dependiendo de la vía de administración elegida, la frecuencia de dosificación, si se debe consumir o no con alimentos el fármaco, si se puede o no consumir alcohol durante el tratamiento, entre otras indicaciones que el profesional considere importantes.

Vía de administración: es de suma relevancia que el profesional especifique la vía de administración, puesto que muchos medicamentos pueden ser aplicados por diferentes vías.

Dosis: en esta parte se tiene que tomar en cuenta los rangos de dosis en donde está el efecto farmacológico y las diferentes presentaciones de los fármacos.

G. Refrendo (firma)

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

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

- Ficha profesional:** Includes the professional's name, profession (Odontólogo), university (Universidad Católica de Cuenca), identification number (Cl.Prof: 060708051), address (Av. Sur y calle Arupo, Cuenca- Ecuador), and contact information (Tel: 2809564 Cel: 099539541). It also features an illustration of a dental arch.
- Fecha de expedición:** Date of issuance: 20 de septiembre del 2021.
- Ficha del paciente:** Patient information: Nombre del paciente: Sebastián Rengel, Edad: 5 años, Sexo: M.
- Superinscripción:** The 'Rp' (Recipe) section.
- Prescripción:** The prescribed medication: - Amoxicilina, 400mg/5ml, suspensión oral 100 ml #1 (uno).
- Indicaciones:** Instructions for use: - Amoxicilina, tomar 3,9 ml, cada 8 horas por 7 días.
- Refrendo:** The signature of the professional, labeled as 'Firma'.

Imagen 28. Ejemplo de una receta médica

1.13.2 Cálculo de dosis

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

1.13.2.1 Regla de tres

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

(Cantidad conocida) A = B (Cantidades conocidas)

(Cantidad conocida) C = ¿X? (Cantidad que se buscan)

$$X = \frac{B \text{ (Cantidades conocidas)} \cdot C \text{ (Cantidad conocida)}}{A \text{ (Cantidad conocida)}}$$

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

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

Otro aspecto importante a considerar, son las dosis:

Dosis/día: es la cantidad total del fármaco que se debe administrar en un día. Ejemplo: Amoxicilina para niños: 50 mg/kg peso/ día

Dosis/por cada toma: es la cantidad de medicamento que se debería administrar en un tiempo específico. Ejemplo: Ibuprofeno para niños: 5-10 mg/ kg peso/dosis



Ejemplos de ejercicios de cálculos de dosis.**Ejemplo 1**

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

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

Como primer paso, procedemos a calcular los miligramos diarios:

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

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

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

$$\begin{array}{ll} A = B & 200\text{mg} = 5\text{ml} \\ C = \text{¿}X\text{?} & 180\text{mg} = X\text{ml} \end{array}$$

$$X = \frac{C \cdot B}{A} \quad X \text{ ml} = \frac{180\text{mg} \cdot 5\text{ml}}{200\text{mg}}$$

Entonces, multiplicamos 180mg por 5ml, y dividimos para 200mg; obteniendo un resultado de 4,5 ml. Y como ya sabemos que el medicamento requiere administración por 3 días, multiplicamos 4,5ml por 3 tomas, obteniendo que la niña debe consumir un total de 13,5ml; es decir una sola suspensión, porque el volumen total del frasco es de 15ml.

Si recetáramos, quedaría así:

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

Indicaciones: Azitromicina, (nombre comercial opcional), tomar 4,5ml; cada 24 horas, por 3 días.

1.13.2.2 Cálculo de dosis con fórmula

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

$$\text{Dosis(mL)} = \frac{\text{Dosis x Peso (Kg) x mL}}{\text{mg}}$$

Imagen 29. Fórmula cálculo de ml de fármaco.

Ejemplo 2

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

$$\text{Dosis(mL)} = \frac{50\text{mg/kg/día} \times 14\text{kg} \times 5\text{mL}}{250\text{mg}}$$

$$\text{Dosis(mL)} = 14 \text{ ml día} / 3 \text{ tomas} = 4,7 \text{ ml/día}$$

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

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

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

Si recetamos:

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

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

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

Referencias bibliográficas

1. Rang H., Ritter J., Flower R., Henderson G. Rang y Dale Farmacología. 8ª ed. Barcelona; 2016.
2. Espinosa Meléndez, M.T. Farmacología y Terapéutica en Odontología, Fundamentos y guía práctica. 1ª ed. México: Editorial Medica Panamericana; 2012.
3. Boyer M. Matemáticas para enfermeras. Guía de bolsillo para cálculo de dosis y preparación de medicamentos. 3ª ed. México: Manual Moderno; 2013.
4. Lorenzo-Fernández P, Moreno González A, Leza Cerro J, Lizasoain Hernández I, Moro Sánchez M, Portolés Pérez A. Farmacología Básica y Clínica. 19ª ed. México: Editorial Medica Panamericana; 2018.
5. Katzung B. Farmacología Básica y Clínica. 14ª ed. México: McGraw-Hill; 2019.
6. Weinberg M, Froum S. Fármacos en Odontología: guía de Prescripción. 1ª ed. México: Manual Moderno; 2014.
7. Florez J. Farmacología Humana. 6ª ed. Madrid: Elsevier Masson; 2013.
8. Velásquez, O. Manual de Terapéutica Odontológica. 3ª ed. Medellín: Editorial Health Book's; 2017.
9. Brunton L, Lazo J, Parker K. Goodman y Gilman-Las bases Farmacológicas de la terapéutica. 11ª ed. México: McGraw-Hill Interamericana; 2007.
10. Whalen K. Farmacología. 7ª ed. Barcelona: Wolters Kluwer; 2019.
11. Brenner G, Stevens C. Farmacología básica. 5ª ed. Barcelona: Elsevier; 2019.
12. Montenegro-Nicolini M, Morales JO. Overview and Future Potential of Buccal Mucoadhesive Films as Drug Delivery Systems for Biologics. AAPS PharmSciTech. 2016;18(1):3-14.

13. Eleftheriadis GK, Monou PK, Bouropoulos N, Boetker J, Rantanen J, Jacobsen J, et al. Fabrication of Mucoadhesive Buccal Films for Local Administration of Ketoprofen and Lidocaine Hydrochloride by Combining Fused Deposition Modeling and Inkjet Printing. *J Pharm Sci.* 2020;109(9):2757-66.
14. Uddin MN, Allon A, Roni MA, Kouzi S. Overview and Future Potential of Fast Dissolving Buccal Films as Drug Delivery System for Vaccines. *J Pharm Pharm Sci.* 2019;22(1):388-406.
15. Arafa MG, Ghalwash D, El-Kersh DM, Elmazar MM. Propolis-based niosomes as oromuco-adhesive films: A randomized clinical trial of a therapeutic drug delivery platform for the treatment of oral recurrent aphthous ulcers. *Sci Rep.* 2018;8(1):18056.
16. Morales JO, McConville JT. Manufacture, and characterization of mucoadhesive buccal films. *Eur J Pharm Biopharm.* 2011;77(2):187-99.
17. Zayed GM, Rasoul SA, Ibrahim MA, Saddik MS, Alshora DH. *In vitro* and *in vivo* characterization of domperidone-loaded fast dissolving buccal films. *Saudi Pharm J.* 2020;28(3):266-273.
18. Prezotti FG, Siedle I, Boni FI, Chorilli M, Müller I, Cury BSF. Mucoadhesive films based on gellan gum/pectin blends as potential platform for buccal drug delivery. *Pharmaceutical Development and Technology.* 2019;25(2):159-67.
19. Velez-León, E.M.; Vargas, K.L.; Cuenca-León, K.; Acurio-Vargas, C.; Zumba, A.; Pacheco-Quito, E.M. Ambulatory Sedation for Dental Procedures-Case of Cuenca, Ecuador. *Children (Basel).* 2022; 9(11):1618.
20. Morón Rodríguez F. *Farmacología general.* 1ª ed. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2002.
21. Guzmán Tellez MA, Palencia Díaz R. *Manual de terapéutica odontológica.* 1ª ed. Bogotá: Editorial Pontificia Universidad Javeriana; 2019.
22. Bascones-Martínez A, Muñoz-Corcuera M, Bascones-Ilundain C. Reacciones adversas a medicamentos en la cavidad oral [Side effects of drugs on the oral cavity]. *Med Clin (Barc).* 2015;144(3):126-31.

23. Montané E, Santesmases J. Adverse drug reactions. *Med Clin (Barc)*. 2020;154(5):178-184.
24. Zabalegui Y. A. Administración de medicamentos y cálculo de dosis. 2ª ed. Barcelona: Elsevier Masson; 2014.
25. Organización Mundial de la Salud. Programa de acción sobre medicamentos esenciales. Guía de la buena prescripción. 2020.
26. Velásquez, O. *Pediadosis: Dosis de medicamentos en pediatría*. 9ª ed. Medellín: Editorial Health Book's; 2018.



Capítulo 2



Antimicrobianos



2.1. Conceptos generales

El hombre desde sus inicios ha indagado las maneras de luchar contra microorganismos que causan procesos infecciosos utilizando de manera rudimentaria, aceites, plantas en alguna herida o lesión. El primer uso conocido de los antimicrobianos fue en la China hace más de 2500 años, descubrieron las propiedades terapéuticas de la soja mohosa, utilizándola para curar furúnculos, ántrax o infecciones similares (1,2).

En la actualidad gracias a las medidas de higiene como la purificación del agua que bebemos, el baño personal, la limpieza del lugar que habitamos, la asepsia de frutas/vegetales y por supuesto, uso de sustancias químicas destinadas al manejo de enfermedades que causan infección, han mejorado en gran medida la lucha contra los microorganismos. Una gran parte de las especies microbianas con las que ha interactuado el ser humano, son indispensables para su existencia, como, por ejemplo, las que procesan nuestra comida, o las que son nutritivas-probióticas. Recalcando que, de todas las especies microbianas, solo un reducido porcentaje son perjudiciales para el ser humano (3,4).

El desarrollo de la farmacología antimicrobiana marcó un hito tanto en la medicina como en el avance de nuestra sociedad, ya que facilitó el manejo de las infecciones, las cuales eran la principal causa de muerte. La definición de antibiótico, actualmente nombrado “antimicrobiano”, fue otorgado por el bioquímico Abraham Waksman en el año de 1941; y hace referencia a “sustancias que destruyen los microorganismos o evitan su multiplicación”, en otras palabras, estas sustancias pueden ser bactericidas o bacteriostáticas (5).

Como en otros descubrimientos clave en el campo médico, la evolución y avance en el desarrollo de nuevos medicamentos empezó con la observación y estudio del medio ambiente, ya que el extracto de ciertas plantas y hongos, presentan componentes activos con fines medicinales para tratar infecciosas microbianas (6).

Desde el comienzo, se ratificó que ciertas sustancias generadas por microorganismos específicos evitaban el desarrollo de otras especies microbianas. Sin embargo, dichas sustancias resultaban muy tóxicas para usarlas en el ser humano, provocando el retraso en la terapéutica (por ejemplo, el

alcaloide fenazínico “Piocianina” producido por la bacteria Gram negativa *Pseudomonas aeruginosa*). Los precursores en este campo por sentido común infirieron que, si cierto colorante se adhería al germen, podría valer como elemento potencial para destruir dicha bacteria, debido a la selectividad. Basado en estos fundamentos, Paul Ehrlich sintetizó el salvarsán, una sustancia arsenical que sirve para tratar enfermedades infecciosas como la sífilis (1,5).

La observación inicial del actual “efecto antimicrobiano” fue ejecutada por el químico francés Louis Pasteur, en el siglo XIX. Pasteur descubrió que ciertas bacterias saprofitas eran capaces de eliminar microorganismos causantes del ántrax. En el año de 1928, el médico Alexander Fleming, descubrió, de manera fortuita, la penicilina. Fleming observó que el hongo *Penicillium notatum*, contaminó a sus cultivos de *Staphylococcus aureus*, destruyendo a los microorganismos cultivados, ratificando la teoría de la antibioterapia (un microorganismo tiene la capacidad de destruir a otros). Esta sustancia demostró su eficacia frente a determinadas bacterias, como la causante de la Blenorragia o algunas productoras de sepsis y/o meningitis (7,8).

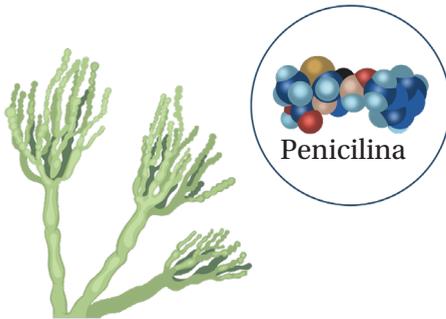


Figura 1. *Penicillium notatum* y molécula de penicilina.

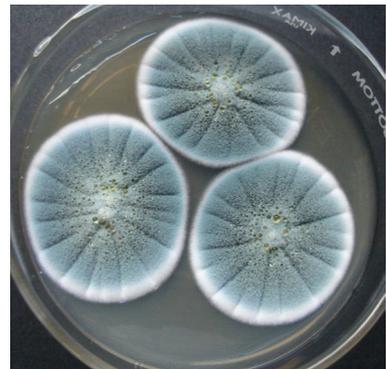


Figura 2. Cultivo de *Penicillium notatum*.

El hito anteriormente mencionado permitió el desarrollo de diversas sustancias antibacterianas generados a partir de microorganismos. En 1940; los primeros en usar la penicilina en seres humanos fueron Ernst Chain y Howard Florey, siendo un momento histórico dentro de la medici-

na. El uso de antibióticos ha cambiado drásticamente el panorama de las enfermedades infecciosas desde 1950. Las enfermedades que alguna vez fueron las principales causas de muerte, como la neumonía, la tuberculosis y la sepsis, ahora son menos peligrosas (2,5).

La implementación de agentes antimicrobianos dentro del ámbito quirúrgico ha significado un antes y un después, ya que ha dado paso a la ejecución de cirugías de alta complejidad, evitando un excesivo riesgo de infección. Los antimicrobianos han sido utilizados para tratar y prevenir infecciones por hongos, virus y organismos unicelulares como los protozoos. En la actualidad, se conocen medicamentos para el tratamiento de una variedad de virus, por citar algunos de ellos: varicela-zóster, el hepatitis C o el VIH (virus de la inmunodeficiencia humana), pero hay muchas otras infecciones de origen viral las cuales no tienen tratamientos efectivos pero que sin duda se están desarrollando (4,7).

Los agentes antimicrobianos también podrían definirse como una sustancia generada por otros microorganismos o sintetizada de manera química, que en concentraciones leves tiene la capacidad de inhibir y/o causar lisis microbiana evitando efectos adversos que puedan resultar tóxicos para el individuo. Aunque existan diferentes definiciones y diferencias entre unas y otras, al momento de la práctica clínica, el uso del término “agente antimicrobiano” se usa de igual forma para hacer referencia a medicamentos implementados para tratar patologías infecciosas. Por último, para hablar de fármacos que tienen una acción determinada sobre hongos, virus, parásitos o bacterias, se utilizan nomenclaturas como antifúngico, antivírico, antiparasitario y antibacteriano respectivamente (9,10).

Es importante mencionar una situación que va de la mano con los antimicrobianos, la resistencia a los antimicrobianos (RAM), la misma que se produce cuando microorganismos infecciosos dejan de responder a los fármacos comúnmente utilizados, dificultando su tratamiento e incrementando la probabilidad de propagación y aparición de enfermedades más graves o incluso la muerte. Los antibióticos y otros medicamentos antimicrobianos pueden volverse ineficaces cuando las bacterias desarrollan resistencia a ellos. Esto puede conducir a infecciones más complejas y casi imposibles de tratar (5,9).

2.2. Estructura celular bacteriana

Las bacterias son células procariotas, es decir células que carecen de un núcleo definido; su estructura organizacional es bastante simple, sin embargo, posee todo lo necesario para mantenerse vivas. Estas estructuras se pueden clasificar en dos grupos: obligadas o esenciales, es decir que siempre la célula bacteriana va a tener estas estructuras debido a que su función es indispensable para mantener viable a la bacteria, y las estructuras facultativas o no esenciales para la vida de la bacteria, es decir que las bacterias pueden tenerlas o pueden carecer de ellas y eso no afecta ni en la integridad ni en la funcionalidad de las bacterias (6,7,11).

En general, la amplia diversidad de bacterias se clasifica utilizando la técnica de tinción de Gram, la cual divide a la mayoría de las bacterias en dos grupos principales: grampositivas y gramnegativas. Esta clasificación se basa en un método de tinción diferencial desarrollado Hans Gram, un bacteriólogo danés. La tinción de Gram nos permite observar una estructura diferente entre los dos grupos de bacterias, basándose en la cantidad de enlaces cruzados y el grosor de capa rígida llamada pared celular (8,12).

Con algunas excepciones, esta pared bacteriana viene compuesta principalmente por un material llamado peptidoglucano o mureína, que tiene una estructura diferente a las paredes celulares de las plantas y los hongos. Si bien la pared celular en las bacterias gramnegativas es de menor tamaño, desempeña un papel crucial en la integridad de la bacteria al asegurar que permanezca constante e impida la lisis en situaciones de baja concentración osmótica. La pared actúa como una estructura que protege la existencia celular y evita su estallido, debido a la gran presión osmótica dentro de la bacteria en sí. La presión interna de las bacterias grampositivas supera de 3 a 5 veces a las bacterias gramnegativas. Es por esto que cualquier tipo de abstención en su desarrollo o daño de la pared celular logra ser fatal para dicha célula (5,12).

Las bacterias grampositivas poseen una sola pared, más gruesa constituida por peptidoglucano, ácidos teicoicos y lipoteicoicos, mientras que las gramnegativas poseen también una sola pared, constituida sólo por peptidoglucano, pero es más delgada y se encuentra entre la membrana interna y externa (6,8).

La diferencia de la pared entre los dos grupos de bacterianos, es justamente en lo que se establece la tinción de Gram, porque el colorante se va a quedar fijado más fácilmente en las bacterias con pared más gruesa (grampositivas) introduciéndose profundamente en su pared, la cual se puede observar en el microscopio de color morado, mientras que en las gramnegativas se observan de color rosado (7).

Otra manera de clasificar a las bacterias es por su disposición con el oxígeno y su manera de utilizarlo. Propiamente son los radicales del oxígeno los que afectan a las membranas dañando su estructura y como consecuencia una disfunción importante en su funcionamiento. Por este motivo algunas bacterias desarrollaron en su metabolismo la manera de neutralizar los efectos tóxicos de los radicales del oxígeno, como las enzimas superóxido dismutasa, catalasa y NAD (nicotinamida adenina dinucleótido) oxidasa (7,12).

En base a esto se define a las bacterias más comunes en cavidad oral, dependiendo de sus necesidades con el oxígeno, en anaerobias facultativas o anaerobias estrictas o simplemente anaerobias. En donde, las anaerobias facultativas son aquellas que pueden metabolizar los radicales del oxígeno y cambiar a otros compuestos inofensivos para su supervivencia, en otras palabras, pueden vivir en presencia del oxígeno, y también en su ausencia; en cambio, las anaerobias estrictas son aquellas que solamente pueden vivir en ausencia del oxígeno, porque carecen de las enzimas para sobrevivir en presencia del oxígeno (8,12).

2.3. Mecanismos de patogenicidad bacteriana

Las bacterias tienen diversas maneras para poder ingresar e invadir nuestros diferentes ambientes y hábitats, teniendo en cuenta que el ser humano posee barreras físicas que impiden el ingreso, y aunque hubieran ingresado las bacterias se encuentran con los elementos de la inmunidad innata y adquirida(7,12).

Es por ese motivo que poseen de manera estructural o con la capacidad de producir enzimas para evitar estas defensas e incluso a nuestra microbiota que también impide el ingreso de las mismas. A estos mecanismos se les conoce como factores de virulencia, y son propios de cada

especie debido a que vienen en su genoma con la información y capacidad de producirlos (7,8).

Dentro de los factores de virulencia más conocidos que forman parte de los estructurales se encuentra la cápsula, que entre sus varias funciones está la de proteger a la bacteria de la fagocitosis, además que impide que los antibióticos ejerzan su acción sobre las estructuras diana; e incluso les sirve como reserva de nutrientes en condiciones adversas. Otra estructura son las fimbrias, incluso hay fimbrias específicas debido a que sus estructuras proteicas se han codificado de manera específica para un receptor, que puede estar en otras bacterias o sobre la superficie de nuestras células (12).

Los factores de virulencia enzimáticos son también bastantes comunes, la información para producir estas enzimas puede estar en el ADN cromosómico de cada especie bacteriana, sin embargo, hay algunas que pueden venir en plásmidos. Estas enzimas pueden ser liberadas hacia el exterior lo que se las denomina Exotoxina, y las que se encuentran en la parte estructural que no se liberan hacia afuera, pero se encuentran de manera constante en la bacteria, y se denomina Endotoxina, muy conocida los LPS (lipopolisacáridos) que se encuentran en las bacterias gram negativas (6,12).

Tanto las bacterias gram positivas como las gram negativas pueden producir exotoxinas; muchas de las cuales son citolíticas, otras actúan sobre receptores específicos que inician reacciones tóxicas, debido a que pueden afectar una estructura celular o inhibir los mecanismos de transporte y señales intracelulares (12).

2.4. Microbiota de la cavidad oral

La microbiota oral, es una comunidad diversa de microorganismos que colonizan la cavidad oral. Esta población microbiana incluye bacterias, virus, hongos y otros microorganismos, y su equilibrio es crucial para el mantenimiento de la salud oral. Desempeña un papel fundamental en la protección contra patógenos, la digestión de alimentos y la modulación del sistema inmunológico local.

En la cavidad bucal, existe una población microbiana excepcionalmente abundante que, en términos relativos, iguala o supera a la de otras

áreas, como el intestino. La composición de esta población varía según la ubicación específica evaluada, ya sea la mucosa oral, la superficie lingual y gingival, los dientes, los surcos gingivodentales o la saliva. Esta población muestra una notable diversidad de especies, superando las mil variedades. En la mucosa superficial, las bacterias aerobias, como los *Streptococos* del grupo viridans, *Neisserias*, *Lactobacilos* y *Corinebacterias*, son predominantes. En áreas privadas de oxígeno, como los surcos gingivodentales y las criptas amigdalares, se encuentran numerosas bacterias anaerobias estrictas, como *Peptostreptococcus*, *Bacteroides*, *Fusobacterias* y *Lactobacilos*. En casos de escasa higiene bucal, la presencia de protozoos es poco frecuente. Cuando *Streptococcus mutans* predomina en esta biopelícula, se produce una acidificación local intensa, lo que, combinado con otros factores, facilita la formación de caries (1,12).

Filo bacteriano	Géneros	Morfología y tinción Gram	Respiración oxidativa	Patógenos en infecciones dentales
<i>Bacteroidetes</i>	- <i>Bacteroides</i> - <i>Tannerella</i> - <i>Prebotella</i> - <i>Porphyromonas</i> - <i>Capnocytophaga</i>	BGN BGN BGN BGN BGN	Anaerobios Anaerobios Anaerobios Anaerobios Anaerobios	- <i>Porphyromonas gingivales</i> - <i>Tannerella forsythia</i>
<i>Spirochaetes</i>	- <i>Treponema</i>	Espiroquetas GN	Anaerobios	- <i>Toponema denticola</i>
<i>Synergistes</i>	- <i>Synergistes</i> - <i>Desulfovibrio</i>	BGN	Anaerobios	
<i>Proteobacterias</i>	- <i>Campylobacter</i> - <i>Haemophilus</i> - <i>Aggregatibacter</i> - <i>Kingella</i> - <i>Eikenella</i> - <i>Neisseria</i>	BGN Cocobacilos GN Cocobacilos GN Cocobacilos GN Cocobacilos GN Cocos GN	Anaerobios Aerobios facultativos o anaerobios Capnófilos Aerobios Anaerobios facultativos Aerobios o microaerófilos	- <i>Aggregatibacter actinomycetemcomytans</i>
<i>Firmicutes</i>	- <i>Streptococcus</i> - <i>Gemella</i> - <i>Enterococcus</i> - <i>Micrococcus</i> - <i>Lactobacillus</i> - <i>Peptostreptococcus</i> - <i>Veillonella</i>	CGP CGP CGP CGP BGP CGP CGN	Aerobios o facultativos Aerobios o facultativos Aerobios o facultativos Aerobios o facultativos Aerobios o facultativos Anaerobios Anaerobios	- <i>Streptococcus mutans</i>
<i>Actinobacterias</i>	- <i>Bifidobacterium</i> - <i>Propionibacterium</i> - <i>Corynebacterium</i> - <i>Actinomyces</i> - <i>Rohtia</i>	BGP BGP CGP BGP BGP	Anaerobios Anaerobios Anaerobios facultativos Anaerobios facultativos Anaerobios facultativos	- <i>Actinomyces isarelii</i>
<i>Fusobacteria</i>	- <i>Fusobacterium</i>	BGN	Anaerobios	- <i>Fusobacterium nucleatum</i>

Tabla 1.1 Microorganismos de la microbiota oral. Abreviaturas: GP, Gram+; GN, Gram- (7,13).

2.5. Clasificación de los antibióticos

Los antibióticos van a actuar sobre las estructuras obligadas o esenciales de las bacterias y en los procesos que son vitales para las bacterias; entonces cuando los antibióticos actúan induciendo a una muerte precipitada de éstas, se le denomina al antibiótico como bactericida. Pero si lentamente desestabilizan sus procesos metabólicos o reproductivos lo que, de esta manera inhibe su reproducción, se denomina al antibiótico como bacteriostático. Los antibióticos y sus grupos actúan preferentemente como bactericidas o bacteriostáticos, sin embargo, según la concentración que llegue a alcanzar en el foco infeccioso o de su tendencia por la diana de un microorganismo determinado, un mismo antibiótico puede actuar como bactericida o bacteriostático (4,5,14).

El espectro de los antibióticos se puede clasificar tomando en cuenta el número de bacterias sobre las que el fármaco ejerce acción bactericida o bacteriostática, así tenemos (5,7):

Antibióticos de espectro amplio: logran ejercer su actividad sobre una amplia gama de bacterias, inhibiendo el desarrollo de dos o muchas más especies tanto contra bacterias grampositivas como gramnegativas, aerobias y anaerobias.

Antibióticos de espectro intermedio: pueden actuar ante una cantidad más reducida de bacterias. En este grupo se encuentra la mayor parte de antibióticos.

Antibióticos de espectro reducido: solo pueden afectar pocas bacterias, como los glucopéptidos.

2.6. Mecanismos de acción

Los antibióticos generalmente actúan en las estructuras obligadas debido a que, si éstas se afectan o se destruyen, como consecuencia puede haber una destrucción letal de la bacteria, o si el antibiótico actúa sobre algún proceso metabólico vital para la bacteria, entonces puede impedir sus mecanismos metabólicos y/o su proliferación. La pared celular o pared bacteriana, la membrana plasmática o citoplasmática, los ribosomas y el ADN/ARN son las mencionadas estructuras obligadas y como proceso metabólico impor-

tante se considera a la síntesis citoplasmática de ácido fólico (15,16).

En base a esto tenemos los siguientes mecanismos de acción:

- Inhibición de la síntesis de la pared celular.
- Inhibición de la síntesis de proteínas.
- Inhibición de las funciones de la membrana citoplasmática.
- Inhibición de los ácidos nucleicos.
- Inhibición de los procesos metabólicos principales o esenciales (Ácido fólico).

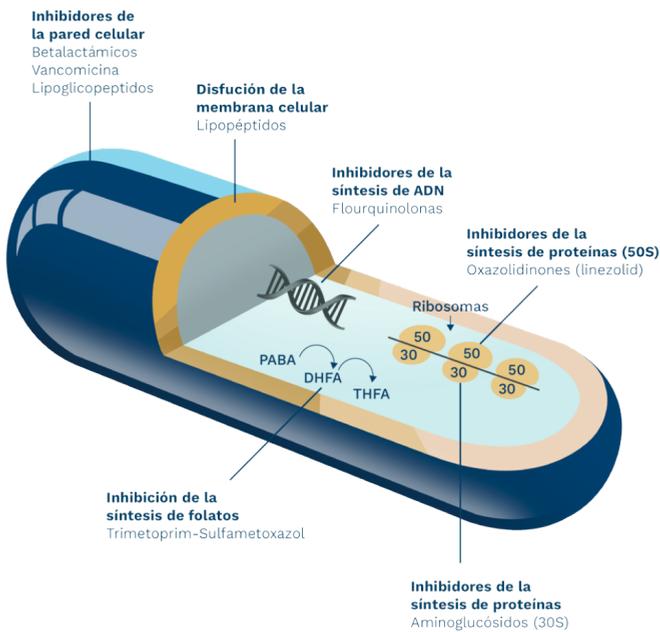


Figura 3. Mecanismos de acción de los antibióticos (16).

2.6.1. Antibióticos que actúan inhibiendo la síntesis de la pared celular

Una de las funciones de la pared celular es mantener la integridad de la célula bacteriana, aunque no todos los fármacos que actúan a nivel de la pared hacen lo mismo, sin embargo, se llega a la lisis de la bacteria.

Esta clase de antibióticos usualmente tienen propiedades bactericidas: β -lactámicos, fosfomicina, glucopéptidos, cicloserina, bacitracina, y ciertos antituberculosos (etambutol, isoniazida, y pirazinamida). Todas las

especies bacterianas tienen una pared externa celular resistente (exceptuando a los micoplasmas), la cual cubre en su totalidad la membrana celular citoplasmática(6,17).

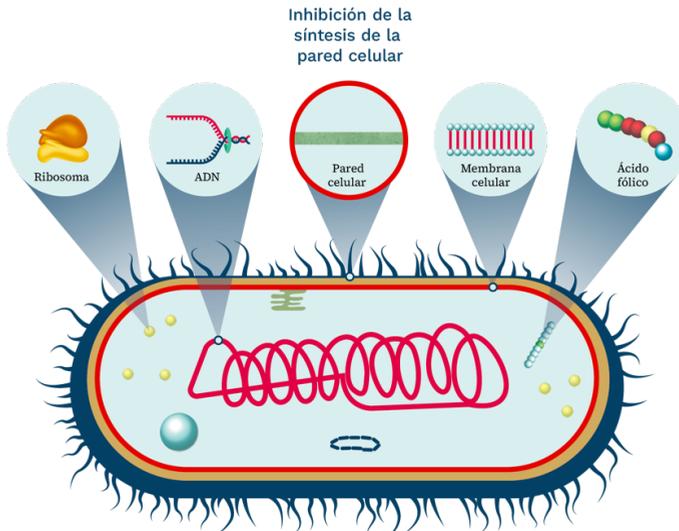


Figura 4. Mecanismo de acción de los betalactámicos sobre la pared celular (16).

Los antibióticos que actúan sobre la pared celular pueden inhibir su síntesis al bloquear la transpeptidación, el cual es un proceso necesario para la formación de la pared celular. Estos antibióticos también consiguen activar autolisinas bacterianas endógenas, que son enzimas que pueden llegar a destruir la pared celular. Hay que tener en consideración que el crecimiento bacteriano ocurre en etapas o fases: fase de latencia, fase de crecimiento exponencial, fase estacionaria y fase de muerte. Para que los betalactámicos obtengan un el efecto deseado se debe administrar en la fase de crecimiento exponencial en dónde los microorganismos realizan la síntesis de los componentes de la pared bacteriana (12,16).

2.6.2. Antibióticos que actúan alterando la función de membrana celular

Al igual que en todas las células vivas, las bacterias tienen una membrana biológica que separa su contenido celular del entorno circundante. En el caso de las bacterias, esta membrana citoplasmática actúa como una barrera que las separa del ambiente externo. Está compuesta por una variedad de

elementos, como proteínas, ácidos nucleicos, lípidos y otros componentes presentes en su entorno. Las bacterias grampositivas tienen una sola membrana plasmática o citoplásmica. En contraste, las bacterias gramnegativas se caracterizan por tener dos membranas: una membrana externa y una membrana citoplásmica interna. El espacio entre estas dos membranas en las bacterias gramnegativas se conoce como periplasma o espacio periplásmico. En el periplasma se encuentran estructuras importantes como la pared celular, proteínas y lípidos (7,12,18).

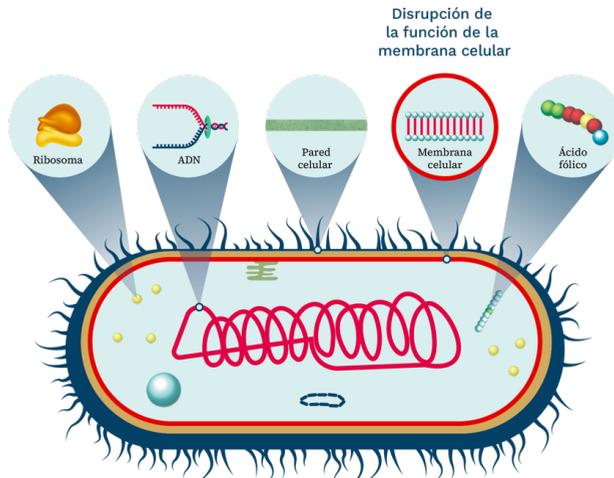


Figura 5. Inhibición de la función de la membrana celular de las bacterias (16).

Toda célula va a depender de la membrana citoplasmática, debido a que participa de manera activa en mecanismos de transporte activo y difusión, permitiendo que el medio celular interno se constituya. Los componentes que interactúan con esta membrana pueden llegar a modificar la permeabilidad, causando la salida de sustancias necesarias para la supervivencia bacteriana como los iones potasio, o dar paso a varios elementos que en concentraciones elevadas alteran el metabolismo habitual de la bacteria. Los antibióticos que alteran funciones de la membrana celular poseen propiedades bactericidas, incluso en aquellas bacterias con nula actividad, y llegan a tener un elevado nivel de toxicidad sobre las células del ser humano, al tener en común ciertos compuestos de la membrana citoplásmica (19).

Los antimicrobianos englobados en este grupo son: las polimixinas, los lipopéptidos (daptomicina), y los ionóforos como la gramicidina (20).

2.6.3. Antibióticos que actúan inhibiendo la síntesis de proteínas

La síntesis de proteínas es uno de los mecanismos que con más frecuencia se afecta, y su inhibición específica se produce gracias a la divergencia que tienen los ribosomas de eucariotas y procariotas en su estructura. Las bacterias poseen ribosomas que están constituidos por 2 subunidades (30S y 50S), poseen ARN de tipo ribosómico y variadas proteínas llamadas S (pequeña, en la subunidad 30S) o L (grande, en la subunidad 50S). Las bacterias producen proteínas que van a formar parte de alguna estructura, ya sea obligada o facultativa; o pueden producir proteínas con actividad enzimática, por eso es un punto clave para la acción de antibióticos. Dentro de la estructura bacteriana, varios elementos son sitios que permiten el enlace con los antibióticos como es el caso de las oxazolidinonas con ciertos nucleótidos, las tetraciclinas con proteínas específicas S o el cloranfenicol con proteínas L (8,19).

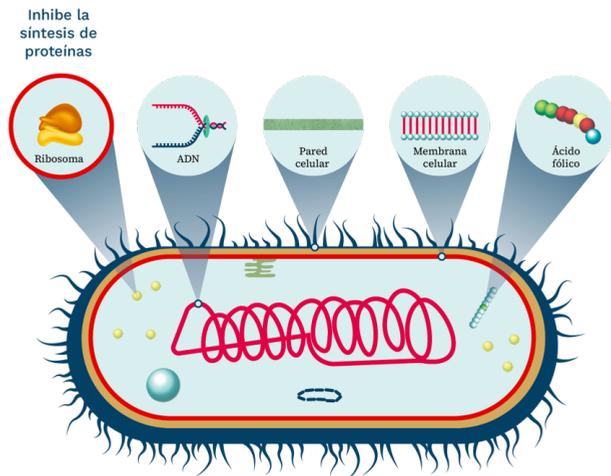


Figura 6. Inhibición de la síntesis de proteínas en los ribosomas (16).

Los antibióticos que inhabilitan la síntesis proteica generalmente poseen acción bacteriostática, excepto los aminoglucósidos que tienen actividad bactericida. Las concentraciones del antibiótico y el microorganismo atacado determinarán si la acción es bactericida o bacteriostática. Este grupo de antibióticos está conformado por las tetraciclinas, aminoglucósidos, cloranfenicol, macrólidos, lincosamidas, cetólidos, estreptograminas isoxazolidinonas, y otros como el ácido fusídico, mupirocina y la nitrofurantóina (5,20).

2.6.4. Antibióticos que actúan inhibiendo la síntesis o función de ácidos nucleicos

Hay dos tipos de ácidos nucleicos: el ADN (ácido desoxirribonucleico) y el ARN (ácido ribonucleico), si bien estructuralmente están constituidos por las mismas moléculas (bases nitrogenadas, grupo fosfato y un azúcar); poseen características que los diferencian. El ARN es monocatenario y tiene como base nitrogenada al Uracilo en lugar de la Timina, mientras que el ADN es bicatenario y tiene las cuatro bases nitrogenadas Adenina, Guanina, Citosina y Timina. Ambos tienen funciones diferentes, pero se conjugan bastante bien para la replicación, transcripción y traducción genética de la bacteria (19,21).

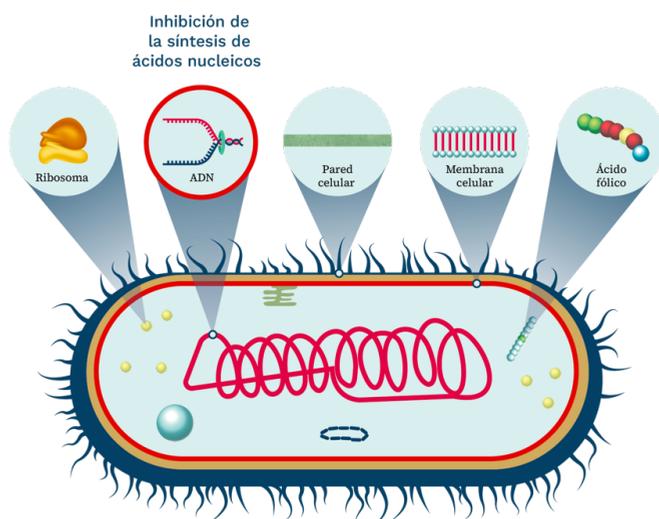


Figura 7. Inhibición de la duplicación o transcripción del ADN (16).

La bacteria no posee núcleo definido, pero sí posee un cromosoma constituido de ADN, el mismo que se encuentra dispuesto en el citoplasma, en él se encuentra toda la información que necesita para replicarse y mantenerse viva. El ARN, a su vez se divide en tres tipos: ARNt (ARN de transferencia), ARNr (ARN ribosomal) y ARNm (ARN mensajero), cada uno con una función específica; en estas funciones ya sean inhibiendo o bloqueando es dónde actúan los antibióticos (6,22).

La inactivación de los ácidos nucleicos por parte de estos antibióticos se logra por 3 mecanismos: 1) evitando la transcripción, 2) por inter-

posición en la replicación del ácido desoxirribonucleico o ADN y 3) por inhibición en la formación de metabolitos primarios. Entre los antibióticos que cumplen este mecanismo están: las quinolonas, nitrofuranos, cloroquina, metronidazol, rifampicina. La función de las quinolonas es inhibir la replicación del ADN; la rifampicina en cambio se adhiere a la subunidad B de la ARN-polimerasa, evitando el desarrollo de la enzima mencionada y del mecanismo que empieza la transcripción, así mismo lo hace la actinomicina D (17).

2.6.5. Antibióticos que actúan inhibiendo la síntesis de metabolitos primarios o esenciales

Las sulfamidas y las diaminopirimidinas (trimetoprima, metotrexato y pirimetamina) evitan la producción de metabolitos primarios. Al emparejarse a las enzimas que actúan sobre los metabolitos, se inicia una competencia entre estos últimos y el antibiótico. El mecanismo de las sulfonamidas es inhibir la síntesis del ácido fólico, y como consecuencia se inhibe la síntesis de ácidos nucleicos al ser un metabolito esencial para la formación de éstos (4).

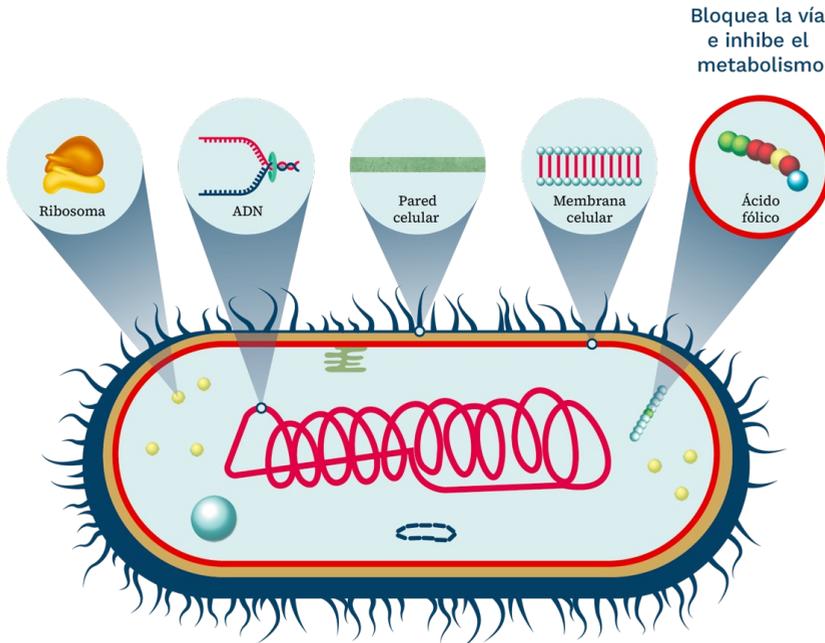


Figura 8. Bloquea la vía e inhibe el metabolismo de ácido fólico (16).

Fármacos que alteran la síntesis de la pared celular	Penicilinas	Efectivos sobre cocos G+.
	Cefalosporinas	Actividad más extendida según la generación.
	Carbapenémicos	Antibiótico de amplio espectro.
	Monobactámicos	Actividad sobre bacilos G-aerobios.
	Vancomicina	Actividad sobre cocos G+ resistentes a las penicilinas.
	β -lactámicos con inhibidores de las betalactamasas	Actividad mejor sobre estafilococos productores de β -lactamasa y otros microorganismos.
	Isoniacida	Actúa sobre <i>M. tuberculosis</i> .
Fármacos inhibidores de síntesis de proteínas	Tetraciclinas (ribosoma 30S)	Actúan sobre cocos G, Chlamydia, Mycoplasma, Rickettsia.
	Aminoglucósidos (ribosoma 30S)	Antibiótico de amplio espectro.
	Cloranfenicol (ribosoma 50S)	Es de amplio espectro, actualmente no se utiliza de manera frecuente.
	Macrólidos (ribosoma 50S)	Son bacteriostáticos de amplio espectro.
Fármacos inhiben la síntesis de ácidos nucleicos	Rifampicina	
	Quinolonas (ácido nalidíxico y otras)	Buena actividad sobre bacterias G+ y G- las más nuevas sobre G+.
	Metrodinazol	Acción sobre anaerobios y parásitos.
Fármacos que compiten metabólicamente o antimetabolitos	Sulfamidas	Acción sobre Nocardia Chlamydia, algunos protozoos.
	Trimetoprima	Se utiliza asociada a sulfametoxazol.

Tabla 1. Resumen de los fármacos y los sitios de acción (1,4,5,16).

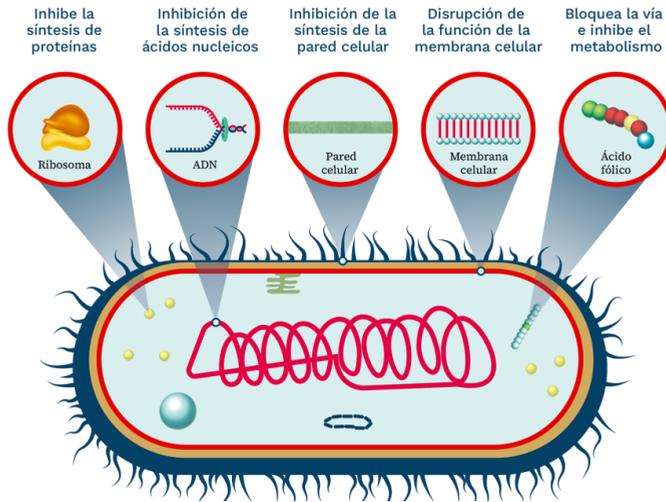


Figura 9. Resumen de todos los sitios de acción de los antibióticos (16).

2.7. Selección del antibiótico

La selección del antibiótico depende estrictamente de la naturaleza del microorganismo infectante, de sus patrones de sensibilidad, resistencia y algunos aspectos relacionados con el paciente, como son la presencia de alergias, comorbilidad, expectativa de recibir antibióticos, experiencia previa, si presentan alguna enfermedad sistémica o estado fisiológico específico, edad del paciente y si consumen otro tipo de fármaco. En la elección del antimicrobiano, deben tomarse en cuenta los siguientes componentes que forman parte de la llamada triada de Goodwin (5,6):

Sistema biológico: Son las características propias del organismo que se encuentra invadido por los microorganismos que lo afectan, como son la edad, sexo y estado de salud.

Agente patógeno: Hace referencia a los microorganismos causantes de los procesos infecciosos a nivel oral, lo que hace necesario correlacionar el espectro antimicrobiano de un fármaco con el microbioma prevalente en una condición diagnóstica. De esta forma, se puede prescribir un agente antimicrobiano eficaz.

Medicamento: Su selección debe incluir los microorganismos causantes de enfermedades, para lo cual es fundamental conocer la etiología

de la enfermedad y las propiedades del agente antimicrobiano a utilizar. Una mala prescripción puede conducir al fracaso del tratamiento y a posibles resistencias bacterianas.

Los fármacos antimicrobianos interactúan tanto con el patógeno como con el huésped o sistema biológico al que se administra, dando lugar a una interacción entre estos tres factores que debe tomarse en cuenta a la hora de prescribir un medicamento antimicrobiano (23,24).

2.8. Uso incorrecto de los antibióticos

En el área de la salud, incluyendo la odontológica, la prescripción de los antibióticos ha tomado una gran importancia en las últimas décadas debido al incremento considerable de la resistencia bacteriana, la misma que conlleva a fallas en el tratamiento farmacológico. En la actualidad el uso desmedido de antibióticos ha dejado menos alternativas terapéuticas para el tratamiento antimicrobiano, esto se debe en muchos de los casos a la automedicación, a la prescripción inadecuada de fármacos, o a una posología incorrecta (24,25).

Por estas razones es imprescindible realizar una correcta prescripción antibiótica, para esto el profesional deberá evaluar con detenimiento varias condiciones previas en el área clínica para determinar cuál será el mejor medicamento para el paciente (26,27).

2.8.1. Mecanismos de resistencia bacteriana frente a los antibióticos

La resistencia bacteriana son los mecanismos por los cuales las bacterias pueden inhibir la acción de los antibióticos, es decir, tienen maneras de bloquear los mecanismos de acción de los mismos. Se define a la resistencia como “el proceso por el cual un microorganismo de determinada especie puede vivir en concentraciones de antimicrobianos que destruirían a otro de la misma especie”(7).

Estos mecanismos de resistencia pueden darse de manera natural y de manera adquirida. La resistencia natural puede deberse por la ausencia del sitio de acción del antibiótico, por ejemplo, algunas bacterias carecen de pared celular, como son los micoplasmas (7,8).

En cambio, la resistencia adquirida, puede darse de manera espontánea en la duplicación de su ADN de forma espontánea (proceso natural), y la manera más común es que sea por transmisión de material genético, que puede ser por 4 tipos de transmisión: conjugación, transformación, transducción y transposición (7,8,12).

Los tipos de mecanismos moleculares de resistencia más importantes son: inactivación enzimática, alteraciones en el sitio blanco y alteraciones de la permeabilidad (28).

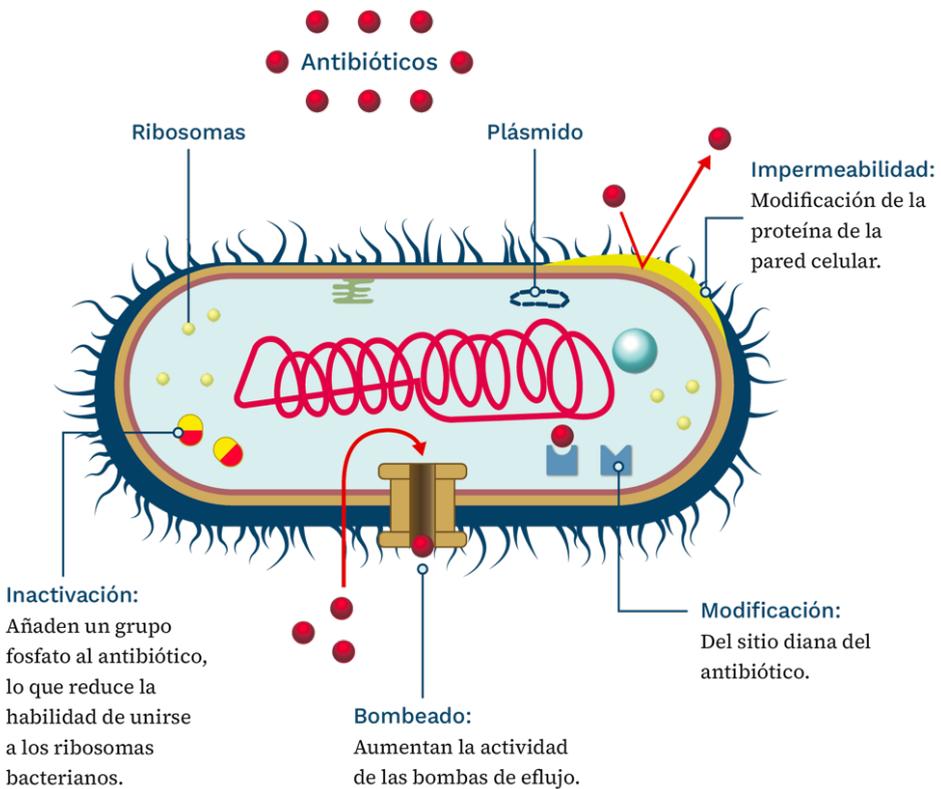


Figura 10. Mecanismos de resistencia bacteriana a los antibióticos. Se produce por una modificación genética, que puede influir en la estructura y fisiología bacteriana, lo que permite alterar el sitio diana de los fármacos (16).

Familia de Antibióticos	Mecanismo de acción	Mecanismo de resistencia
Betalactámicos	Interfiere en las últimas fases de la síntesis del peptidoglicano, componente necesario en la formación de la pared bacteriana	Betalactamasas: enzimas que se caracterizan por hidrolizar el enlace amida del núcleo betalactámico, inactivando de esta manera el antibiótico
Quinolonas	Inhibe la acción de las topoisomerasas y de la ADN girasa bacterianas	Mutaciones puntuales que generan el cambio de aminoácidos en la enzima blanco del antibiótico. Sistemas de expulsión. Presencia de genes plasmídicos de resistencia antibiótica
Tetraciclinas	Se unen al ribosoma bacteriano, inhibiendo la síntesis de proteínas	Presencia de bombas de eflujo específicas para tetraciclinas.
Macrólidos	Se unen a la subunidad 50S de los ribosomas, de esta manera se inhibe la síntesis de proteínas.	Modificación del sitio diana de acción del antibiótico.

Tabla 1.2 Principales mecanismos de resistencia en base a los mecanismos de acción (19).

Como mencionados previamente los antibióticos constituyen uno de los grupos más importantes en las prescripciones a nivel odontológico. A continuación, desglosamos cada grupo de antibióticos con sus características (19):

2.9. Antibióticos β -lactámicos

Los antibióticos β -lactámicos son uno de los grupos más relevantes en la práctica clínica, ya que son los fármacos de primera elección para el tratamiento de muchas infecciones. El descubrimiento de este grupo de antibióticos se debe a Alexander Fleming, en 1929 describió una sustancia activa segregada por el hongo *Penicillium notatum* que provocaba la destrucción de bacterias (29,30).

Dos décadas después en la ciudad de Cagliari, Italia, Giuseppe Brotzu logró el aislamiento de una sustancia activa de otro hongo, *Cephalosporium acremonium*, lo cual dio origen a las cefalosporinas, las cuales conforman otra gran familia dentro de los antibióticos betalactámicos (30,31).

Esta familia de antibióticos está definida químicamente porque dentro de su estructura presentan un anillo betalactámico. Este anillo que poseen estos antibióticos define su mecanismo de acción (inhabilitan la formación de la pared bacteriana), su potencial tóxico reducido (interviene sobre la pared bacteriana, que no se puede encontrar en células animales eucariotas) y la forma general de resistencia (las betalactamasas). Por otro lado, la eficacia del antibiótico betalactámico se da por su enlace a diferentes radicales (generalmente a otros anillos) (29,31).

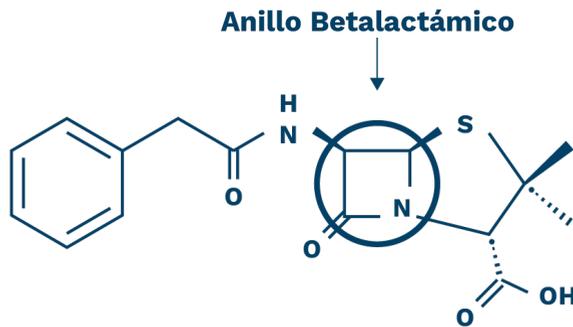


Figura 11. En el grupo de las penicilinas, el anillo β -lactámico se encuentra unido a un anillo tiazolidínico y una cadena lateral (16).

La unión de varias clases de cadenas lineales, en combinación con las características intrínsecas de esta estructura formada por los 2 anillos (nombrado núcleo), cambia las características de la sustancia resultante y es ahí cuando aparecen los distintos grupos de antibióticos β -lactámicos como por ejemplo las penicilinas, cefalosporinas, carbapenémicos, o monobactámicos (Figura 12). Dentro de cada grupo, los cambios estructurales químicos aparentemente insignificantes tienen el potencial de alterar las propiedades de los antibióticos, como el espectro, la resistencia a las betalactamasas, su afinidad por ciertos receptores, entre otras características (23,31).

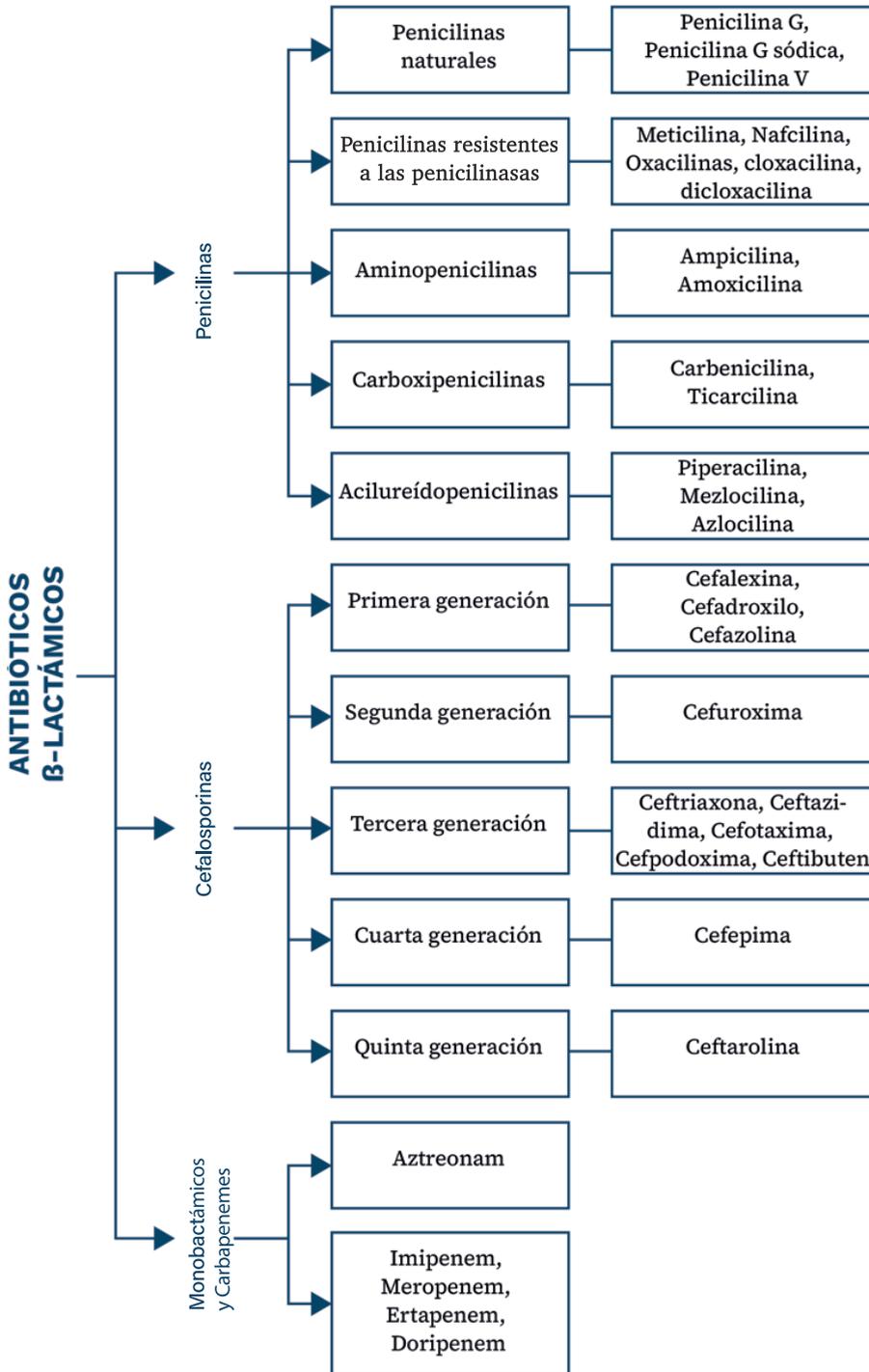


Figura 12. Clasificación de los antibióticos β -lactámicos (1,4,5).

Como ya se mencionó anteriormente, la pared de los microorganismos es una estructura que cubre a la mayoría de las bacterias (exceptuando los micoplasmas). Dicha pared se encuentra al exterior de la membrana citoplasmática y se encuentra compuesta por un polímero estructural conformado por aminoácidos y azúcares, denominado peptidoglicano, en el caso de las bacterias gram positivas posee además ácidos teicoicos y ácidos lipoteicoicos, es la estructura más externa pues está en contacto con el medio externo. En cambio, en el caso de las bacterias gram negativas la pared se encuentra entre la membrana externa e interna (también llamada citoplasmática), dispuesta en el espacio periplasmático y constituida solamente por peptidoglicano (12,26) (Figura 13).

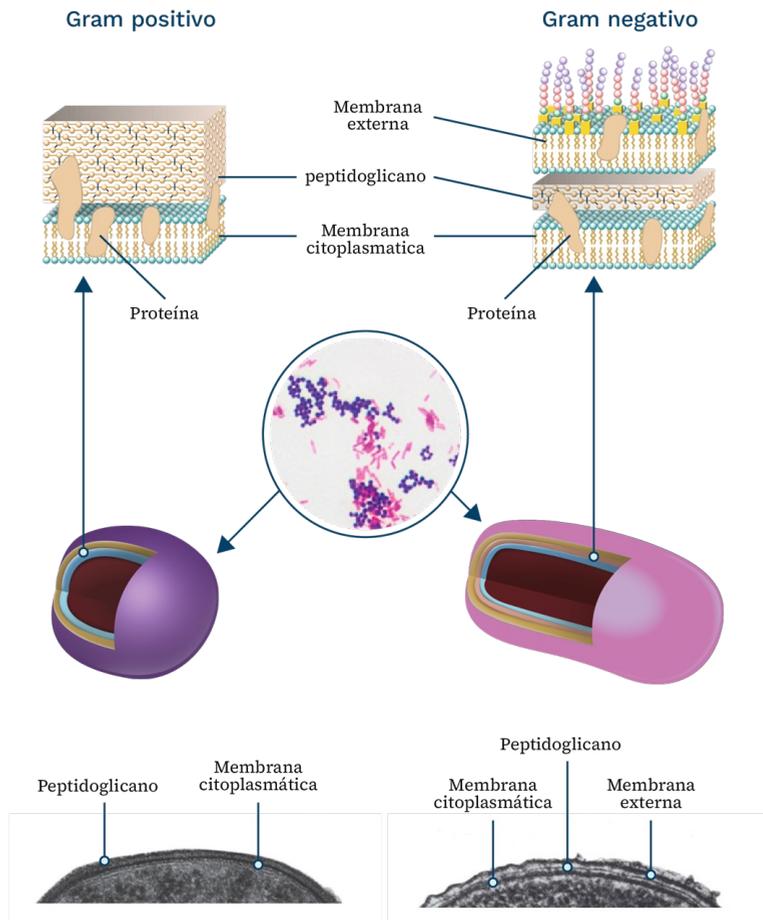


Figura 13. Diferencias estructurales entre las bacterias gram positivas y gram negativas (1).

Las penicilinas son el grupo más importante en cuanto al manejo de infecciones orales, y por ende de gran relevancia dentro de la odontología. Las penicilinas funcionan eficazmente en el tratamiento de bacterias que causan infección en el ámbito estomatognático, siempre que se decida el fármaco que corresponde a cada caso y se utilicen de manera correcta, por lo que se debe escoger adecuadamente su vía de administración, el tiempo de uso y la dosis del fármaco; a la par es necesario un seguimiento estricto al paciente que está siendo tratado con antibióticos, teniendo la certeza que el efecto terapéutico sea ideal, y optando por métodos operatorios adecuados que respalden el efecto de la penicilina, como por ejemplo: el drenado de un absceso periapical y el tratamiento del diente afectado junto a sus conductos radiculares, o en el caso de abscesos periodontales, en donde se debe drenar la infección, conjuntamente con el raspado y alisado de raíces que tengan defectos periodontales (4,32).

Todas las penicilinas poseen alergia cruzada; es decir, que si un paciente tiene reacción alérgica a una de ellas no se puede aplicar ninguna otra penicilina ni otro β -lactámico, a excepción de una administración hospitalaria y con un propósito irrefutable (1,30,31).

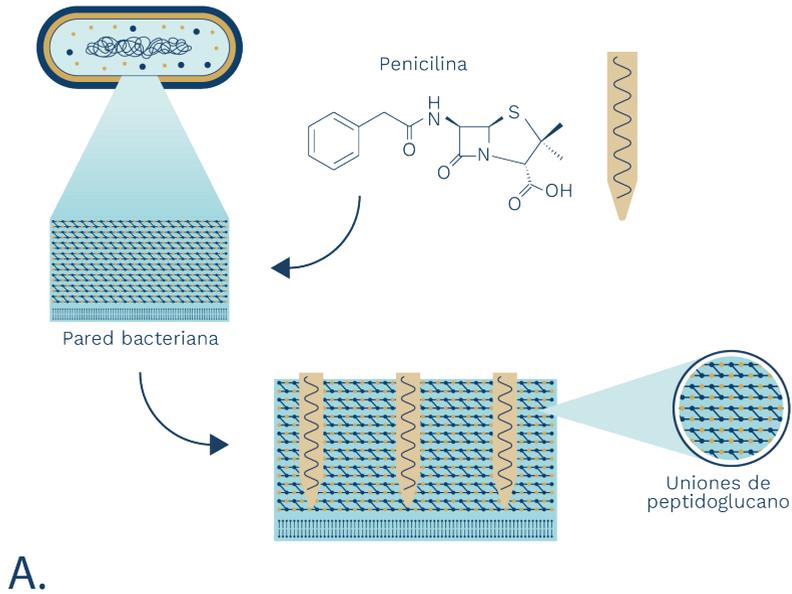
2.9.1. Mecanismo de acción

Los antibióticos β -lactámicos tienen la capacidad de bloquear la síntesis y la unión cruzada del peptidoglucano, una estructura fundamental que brinda estabilidad a la pared celular de las bacterias. Al interferir con estos procesos, los betalactámicos comprometen la integridad de la bacteria y la vuelven más vulnerable a la lisis y a los mecanismos de defensa del organismo (7).

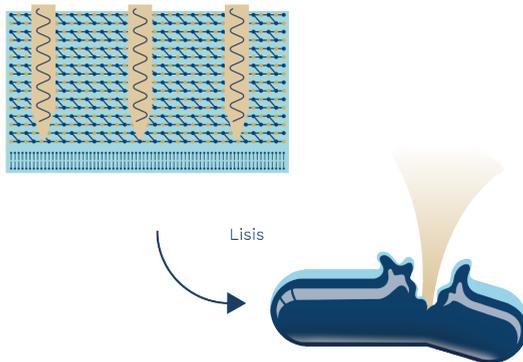
El proceso de síntesis de la pared bacteriana consta de tres etapas distintas: la etapa citoplasmática, el transporte a través de la membrana citoplasmática y la organización final de la estructura del peptidoglucano. Los antibióticos, en particular los betalactámicos, tienen mayor influencia en la última etapa, donde ejercen su acción al interferir con la correcta organización y formación del peptidoglucano (16,33).

Las bacterias poseen en la superficie de la membrana enzimas conocidas como proteínas fijadoras de penicilina (PBP), transpeptidasas, carboxipeptidasas, y endopeptidasas, las cuales son precursores del peptidoglucano, permitiendo ensamblarse y de esta manera ir entrelazándose entre

ellos para dar origen a la pared. Los betalactámicos se unen a las PBP bloqueando de esta manera la formación de la pared bacteriana lo que conlleva la lisis bacteriana (Figura 14) (25,33).



A.



B.

Figura 14. A. Penicilina ingresando en la pared bacteriana para fijarse en las PBP. B. Bloquea las uniones de peptidoglucano lo que origina que no pueda formarse la pared bacteriana conduciendo a una lisis de la bacteria (1).



2.9.2. Farmacocinética y farmacodinamia

Los betalactámicos se pueden administrar por vía oral o parenteral. Inicialmente las penicilinas naturales eran de administración parenteral, puesto no eran estables en medio ácido, sin embargo, con el desarrollo de nuevos antibióticos en la actualidad muchos son estables en medio ácido y se puede administrar por vía oral, además presentan una buena absorción intestinal. Su distribución se da en todo el organismo, aunque su concentración difiere entre los distintos órganos (5,7,34).

Su concentración es mínima en ciertos órganos de complicado acceso (sistema nervioso central, próstata, globo ocular). No obstante, la penicilina posee niveles bajos de toxicidad, por lo que se podría exceder la concentración inhibitoria mínima (CIM), aumentando la dosis sin que el paciente llegará al punto de intoxicación, por lo tanto, podemos lograr un nivel terapéutico adecuado para bacterias menos susceptibles y lograr la posibilidad de llegar a lugares del organismo con poca afinidad por la penicilina (5,34).

La distribución de las penicilinas al líquido cefalorraquídeo se ve restringida por la barrera hematoencefálica, excepto cuando las meninges presentan inflamación. La penicilina, en cantidades elevadas, llega a causar convulsiones a nivel encefálico (3,5).

En cuanto a la unión a proteínas plasmáticas, las penicilinas de origen natural, como la penicilina G, se adhieren a estas proteínas en un 60%, mientras que la penicilina V lo hace en un 80%. En el caso de la amoxicilina y ampilina, la unión a proteínas plasmáticas es del 20%, y cuando se combinan con ácido clavulánico o sulbactam, la unión alcanza entre el 18% y el 38% respectivamente (17,33).

Las penicilinas tienen una vida media corta y se eliminan rápidamente por vía renal, principalmente mediante un proceso activo de secreción tubular que representa aproximadamente el 90% de la eliminación total, mientras que el 10% restante ocurre por filtración glomerular, un proceso pasivo de transferencia. Durante la eliminación activa, el probenecid puede competir con la penicilina, lo que retrasa su excreción (4).

2.9.3. Principales antibióticos β -lactámicos

A continuación, se describen los principales antibióticos β -lactámicos:

2.9.3.1. Aminopenicilinas

Las aminopenicilinas son antibióticos semisintéticos que presentan estabilidad en medio ácido, lo que les permite ser administrados por vía oral, aunque también se pueden administrar por vía intramuscular e intravenosa. Las aminopenicilinas son la ampicilina y la amoxicilina, la ampicilina fue la primera penicilina de amplio espectro, efectiva contra un amplio rango de bacterias, su administración es por vía oral y parenteral (4,15,33).

La amoxicilina aparece a partir del año 1962, mejorando notablemente tanto la absorción intestinal como su estabilidad en medio ácido, puesto que su administración se da por vía oral. En el grupo de penicilinas de amplio espectro también encontramos a las carboximetilpenicilinas (carbenicilina y ticarcilina) y las acilureidopenicilinas (mezlocilina, azlocilina y piperacilina) pero su manejo de la odontología es muy raro por lo que no se ampliará su información (4,35).

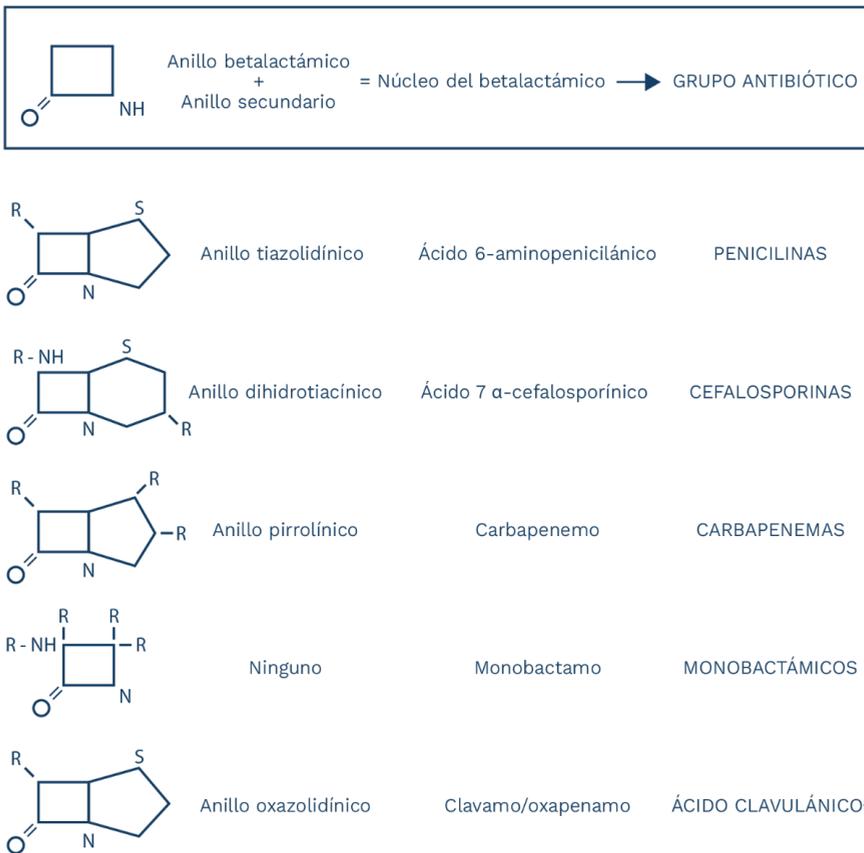


Figura 15. Principales grupos de Antibióticos β-lactámicos (39).

2.9.3.2. Penicilina G o bencilpenicilina

La penicilina G se administra por vía intravenosa e intramuscular por lo que su uso en la práctica odontológica no es de primera elección y solo se utilizará en el manejo de casos particulares. Su espectro logra abarcar a bacterias grampositivas (*Streptococcus* y *Enterococcus*), exceptuando a gran parte de los *Staphylococcus* generadores de penicilinasas, como el *S. aureus*, o bacterias que poseen proteínas fijadoras con mutación en sus cromosomas, haciéndolas resistentes a la penicilina. A continuación, se describen los tipos de Penicilinas G y su utilización (4,5,33):

- Las sales potásica y sódica son penicilinas G cuya acción es de forma instantánea. Raramente se usan en odontología debido a su tipo de administración, sin embargo, en infecciones grado moderado a severo, como la Angina de Ludwing, se emplea por vía intravenosa.
- La penicilina G procaínica, está constituida por penicilina G y un anestésico local (procaína), que permite disminuir el dolor o molestias a la hora de su administración. Es una penicilina con acción intermedia, que se caracteriza por liberarse de forma gradual en el cuerpo, y lo que prolonga su efecto terapéutico. Se suele utilizar en combinación con penicilinas de acción instantánea, como la penicilina sódica o potásica, con el fin de prolongar la duración del efecto terapéutico de la medicación.

La penicilina G benztatínica posee una acción prolongada; el organismo la absorbe con mucha lentitud, su administración conlleva mucho dolor, atacando solamente a bacterias muy susceptibles como la *Treponema pallidum*, los *Streptococcus pyogenes* y el β -hemolítico del grupo A en la fiebre reumática.

2.9.3.3. Penicilina V o fenoximetilpenicilina

Esta penicilina se administra por vía oral y tiene una mayor resistencia al ácido gástrico en comparación con la penicilina G. Esto la hace idónea para su consumo en situaciones en las que se busca evitar la vía intramuscular, especialmente en procesos infecciosos que no requieren concentraciones muy altas de medicación para inhibir el crecimiento bacteriano. Por ejemplo, se puede utilizar en patologías leves causadas por bacterias muy sensibles o como una alternativa en los niños (5,36,37).

En la práctica odontológica se emplean para manejar procesos infecciosos purulentos agudos localizados, cuando inicia una infección después de realizar exodoncias, en pericoronitis o en infecciones que afecten las glándulas salivales. La penicilina V, al igual que la amoxicilina, se administra por vía oral y tiene una biodisponibilidad del 50%. Sin embargo, se ha observado que la penicilina V presenta niveles de biodisponibilidad inferiores en comparación con la amoxicilina (4,17,33).

2.9.3.4. Isoxazolilpenicilinas

Las isoxazolilpenicilinas son un tipo de penicilinas semisintéticas que han sido modificadas para lograr resistencia a la hidrólisis causada por enzimas llamadas penicilinasas o penicilina β -lactamasas, especialmente producidas por estafilococos. Estas penicilinas son particularmente efectivas contra infecciones causadas por microorganismos resistentes a otras penicilinas. Tienen una alta eficacia contra *Staphylococcus aureus*, aunque son menos efectivas contra bacterias susceptibles a la penicilina G. Algunas isoxazolilpenicilinas como la oxacilina, floxacilina, cloxacilina y dicloxacilina se pueden administrar por vía oral, aunque no son de primera elección a nivel odontológico (4,29).

2.9.4. Efectos adversos de los antibióticos β -lactámicos

Los antibióticos de este grupo por lo general no presentan toxicidad, el margen de seguridad y ventana terapéutica es bastante amplio. Cuando se administra por vía parenteral el paciente podría presentar una inflamación de las paredes venosas (flebitis). En cambio, por vía oral se presentan trastornos gastrointestinales como diarrea después de consumir dosis elevadas. El efecto adverso más relevante de este grupo de antibióticos es la hipersensibilidad y puede presentarse con edema, urticaria, estrechamiento involuntario de los bronquios, reacciones exantemáticas de 2 o 3 días después de iniciada la terapia antibiótica, o hasta un cuadro grave de hipersensibilidad tipo 1 con shock anafiláctico. Diversos estudios reportan que de cada 100 pacientes que reciben penicilina, 7 a 10 presentaran hipersensibilidad. Además, aplicar penicilina en dosis elevadas y periodos de tiempo reducidos, por vía intravenosa, puede ocasionar convulsiones (5,38).

El tratamiento antibiótico de este tipo solamente debería suspenderse si existen síntomas anafilácticos (menor a 1 hora luego de la toma), o síntomas como urticaria, hipotensión, arritmia cardíaca, angioedema, ede-

ma laríngeo y/o broncoespasmo pasados 3 días desde la administración de penicilina. La incidencia de procesos alérgicos mediados por la IgE es a menudo sobrestimada: el shock anafiláctico se produce en 1 a 2 de cada 10.000 individuos expuestos (más común en personas entre 20 a 49 años). Por esto, únicamente una pequeña cifra de pacientes alérgicos a las penicilinas presenta realmente una alergia mediada por IgE (35).

2.9.5. Interacciones farmacológicas

La combinación de amoxicilina con eritromicina, otras penicilinas o tetraciclinas disminuye la capacidad del antibiótico para eliminar las bacterias debido a un efecto antagonista. Por lo tanto, es importante evitar la combinación de antibióticos que detienen el crecimiento bacteriano (bacteriostáticos) con aquellos que eliminan las bacterias (bactericidas) y actúan directamente sobre la multiplicación de los microorganismos patógenos.

Hay que tener en cuenta que el uso concomitante de penicilinas puede disminuir la eficacia de las píldoras anticonceptivas. Se enumeran algunas de las interacciones principales (35):

- El metotrexate compite con las penicilinas, de esta manera el riesgo de toxicidad es elevado. La toxicidad se presenta como leucopenia, trombocitopenia y úlceras cutáneas.
- En pacientes que reciben terapia de anticoagulación con heparina, la penicilina puede causar anticoagulación adicional con peligro de producir hemorragia.
- Cuando se consume “alopurinol” por parte de pacientes con artritis, la ampicilina puede incrementar la probabilidad de reacciones alérgicas como urticaria.
- Algunos fármacos extienden su vida media compitiendo con la penicilina por la excreción tubular renal. Estos incluyen probenecid, ácido acetil salicílico, sulfonamidas, fenilbutazona, diuréticos tiazídicos, indometacina, y furosemida.
- Las principales reacciones adversas que se pueden dar son: hipersensibilidad, anafilaxia, broncoespasmo, urticaria, exantema maculopapular, fiebre, eosinofilia y nefrotoxicidad.

2.10. Inhibidores de las β -lactamasas

Las β -lactamasas son enzimas que producen algunas bacterias como mecanismo de resistencia, destruyendo el anillo β -lactámico de los antibióticos de este tipo. Generalmente estas enzimas son utilizadas en su beneficio por competencia de nutrientes con otras bacterias, o por el nicho a establecerse; sin embargo, desde el uso masificado de los antibióticos y la selección natural empezaron a distribuirse por todas las poblaciones y en muchos tipos de infecciones. Las β -lactamasas pueden fácilmente transmitirse de una generación a otra, es decir de manera vertical, pero también de manera horizontal por medio de transposones o plásmidos, esto permite su fácil diseminación entre diferentes especies bacterianas (36-39).

Por lo tanto, la ciencia ha desarrollado los inhibidores de las β -lactamasas, y estas son: el ácido clavulánico, sulbactam, tazobactam, brobactam, avibactam, nacubactam y zidebactam, los cuales tienen la capacidad de inhibir las enzimas producidas por las bacterias que destruyen el anillo β -lactámico (Figura 16). Estos compuestos generalmente se presentan en conjunto con las penicilinas de amplio espectro, siendo las presentaciones más utilizadas en odontología, la amoxicilina más ácido clavulánico. En los últimos años, se ha investigado estos inhibidores en asociación con cefalosporinas (ceftazidima o ceftarolina), con el fin de incrementar su espectro antibacteriano contra enterobacterias multirresistentes (30,34,40,41).

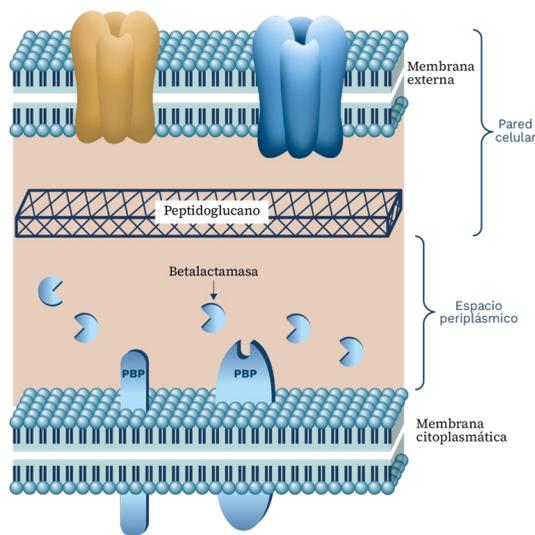


Figura 16. Acción de las betalactamasas (1,2).

2.10.1. Indicaciones terapéuticas

Se utilizan en combinación con penicilinas de amplio espectro, algunas como las preparaciones de amoxicilina que contienen ácido clavulánico, que en el tratamiento de abscesos difusos en odontología son eficaces; o ampicilina y sulbactam, contra la β -lactamasas de *S. aureus* y *H. influenzae* es activo, no activo contra *Serratia* y *Pseudomona*. Así mismo, se encuentra disponible una mezcla de ticarcilina y ácido clavulánico, que posee un espectro similar al imipenem para las especies de *S. aureus* y *Bacteroides*, pero diferente para *Pseudomonas* (5,35).

2.10.2. Mecanismo de acción

Los inhibidores, como ácido clavulánico, sulbactam, tazobactam, entre otros, de las β -lactamasas contienen un anillo β -lactámico en su composición química. No tienen ningún efecto antibacteriano por sí mismos (a excepción del sulbactam), sino más bien sirven para evitar su inactivación enzimática causada por microorganismos que produzcan β -lactamasas (15,17).

Los inhibidores de las β -lactamasas pueden actuar por cualquiera de estos 3 mecanismos: 1) unirse de manera irreversible a la β -lactamasa actuando de manera “suicida” debido a que en este proceso se autodestruyen; 2) pueden actuar de forma sinérgica con los antibióticos betalactámicos y tienen distintos grados de efectividad dependiendo las cepas bacterianas; y 3) ciertos inhibidores tienen actividad antimicrobiana por sí mismos como es el caso del sulbactam frente a *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, y ciertos tipos de *Acinetobacter* y *Burkholderia cepacia* (4,36,37).

Su farmacocinética y farmacodinamia está ligada al antibiótico que complementa a los inhibidores de las betalactamasas (amoxicilina, ampicilina).

2.10.3. Interacciones y contraindicaciones

Están contraindicados, si resulta alérgico (hipersensible) a la amoxicilina, ácido clavulánico, penicilina u otro excipiente. De igual manera, si con cualquier otro antibiótico en ocasiones ha presentado reacción alérgica grave (de hipersensibilidad) porque siempre están relacionados con uno (4,5,8).

2.11. Cefalosporinas

Las cefalosporinas son un grupo de antibióticos de tipo β -lactámicos, similares a las penicilinas, pero la diferencia se encuentra en su estructura química, puesto que el ácido 6-aminopenicilánico ha sido reemplazado por un ácido 7-aminocefalosporánico. En el año de 1948, el hongo *Cephalosporium acremonium* sirvió para que Brotzu obtenga el antibiótico cefalosporina (20,42).

Las cefalosporinas corresponden al conjunto de antibióticos β -lactámicos porque poseen estructuralmente un anillo de β -lactámico, además, tienen dos radicales y un anillo de dihidrotiazina. Las cefalosporinas se dividen en varias generaciones, existiendo de primera a quinta generación (Figura 17) (5,43):

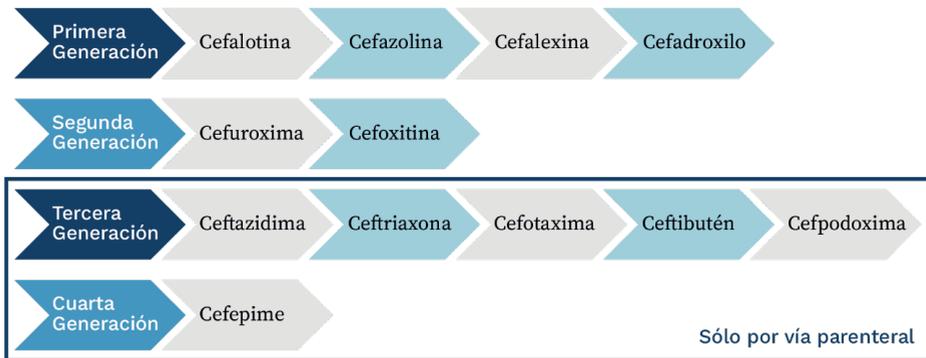


Figura 17. Clasificación de las cefalosporinas por su generación (16).

- **Primera generación:** Cefazolina, cefalotina, cefalexina, cefadroxi-
lo. La cefalotina es de los antagonistas de β -lactamasa más potentes. Son moderadamente activos contra bacterias gram-negativas y activos contra bacterias gram-positivas. Muchas bacterias anaeróbicas de la cavidad oral son sensibles. El conjunto de *Bacteroides fragilis* es re-nuente a estos fármacos.
- **Segunda generación:** Cefuroxima, cefoxitina, cefaclor, cefamandol, cefmetazol, cefonicida. En las bacterias Gram- tienen un rendimiento ligeramente mejor que las de tercera generación.

- Tercera generación: Cefotaxima, ceftriaxona, ceftazidima, cefdinir. Utilizado contra los cocos gram-positivos, siendo menos activo que los de primera generación, se suele usar de forma parenteral.
- **Cuarta generación:** Cefepime. Espectro más extenso y mejor actividad contra que la tercera generación, su uso es de forma parenteral.
- **Quinta generación:** Ceftarolina. Este antibiótico es aplicado para *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina.

2.11.1. Indicaciones terapéuticas

Los beneficios de las cefalosporinas son algo limitados en la rama de odontología ya que son antibióticos betalactámicos relacionados estructuralmente a las penicilinas, por consiguiente, su mecanismo de acción y toxicidad es similar. Generalmente, presentan mayor estabilidad frente a gérmenes productores de betalactamasa, aunque son mucho más tóxicas que las penicilinas y altamente costosas (44).

En pacientes que no pueden recibir penicilinas, las cefalosporinas pueden ser usadas como alternativa a las penicilinas, en una variedad de procesos infecciosos. Estas infecciones engloban aquellas causadas por *Staphylococcus* y *Streptococcus*. No existe cefalosporina activa contra los estos microorganismos: *Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina (isoxazolilpenicilina), *Clostridium difficile*, *Listeria monocytogenes*, y *Enterococcus* (5,42).

2.11.2. Mecanismo de acción

Inhiben la síntesis de la pared celular bacteriana, lo que lleva a la destrucción de los microorganismos, mecanismo que los comparten con todas las penicilinas (30,44).

2.11.3. Farmacocinética y farmacodinamia

Son administradas por vía oral y parenteral, por lo tanto, su absorción es variable, todas las cefalosporinas deben ser administradas parenteralmente, excepto cefalexina, cefadroxilo, cefradina, localalbef, cefacrol, cefuroxima axetilo, cefprozilo, cefixima, cefpodoxima proxetilo, ceftibuteno y cefdinir, debido a que para el tratamiento no llegan a concentraciones sistémicas y urinarias óptimas, debido a que, presentan una baja absorción oral. Estos antibióticos se propagan correctamente a la mayoría de los tejidos y líquidos corporales, incluidos el líquido ascítico, pleural y el tejido propio de la

próstata, inclusive algunos como la ceftriaxona, ceftazidima, cefuroxima y cefepima son capaces de alcanzar niveles terapéuticos en líquido cefalorraquídeo, usadas en meningitis bacteriana las cefalosporinas de tercera generación. De igual manera, traspasa la placenta y pasa a la leche materna. Pueden llegar a concentraciones elevadas en el líquido sinovial y el líquido del pericardio. La cefapirina y la cefamandol llegan a concentraciones elevadas en el tejido óseo (5,27,35).

La biotransformación de las cefalosporinas por parte del hospedador no es clínicamente significativa y su excreción se produce por vía renal mediante filtración glomerular y/o secreción tubular, alcanzando valores entre 200 a 2000 mg/ml y su regeneración en las primeras horas puede estar entre el 55 al 90% de la dosis. Los bloqueadores tubulares pueden aumentar significativamente las concentraciones séricas al disminuir la secreción tubular de la mayoría de cefalosporinas. El aumento de bilirrubina en sangre aumenta la excreción urinaria, lo que conduce a la disminución de la excreción de bilis. Las cefalosporinas que en su composición tienen un grupo acetilo en la posición R (cefalotina, cefapirina y cefotaxime) se desacetilan de manera hepática y sus metabolitos son menos activos biológicamente que las sustancias originales y también se excretan por los riñones (32,35).

2.11.4. Interacciones y contraindicaciones

Las cefalosporinas pueden tener interacción con una variedad de fármacos, por ejemplo, si se aplican en conjunto con otros betalactámicos, pueden resultar antagonistas mientras que si se combinan con aminoglucósidos tienen una acción sinérgica, pero no son compatibles en la misma presentación farmacéutica (5).

Los anticonceptivos de uso oral pueden reducir su eficacia si son administrados junto con cefalosporinas, por lo que es recomendable utilizar otro método anticonceptivo mientras dure el tratamiento con el antimicrobiano (35).

Su efecto nefrotóxico aumenta con diuréticos fuertes, como la furosemida o ácido etacrínico, y también cuando se consume probenecid o fenilbutazona, debido a que exista una competencia con estos fármacos por la excreción en los túbulos renales. El probenecid también puede prolongar la vida media biológica de los fármacos al interferir con la excreción renal (5,32,35).



Puede ocurrir neurotoxicidad con cefalosporinas en pacientes con insuficiencia renal. Son sinérgicos con fosfomicina y antagonistas de rifampicina, cloranfenicol y tetraciclina. La combinación de cefalosporinas con ciertos medicamentos puede aumentar el riesgo de sangrado porque alteran la coagulación de la sangre o la agregación plaquetaria. Los medicamentos que tienen este efecto cuando se administran junto con cefalosporinas incluyen: anticoagulantes orales como la warfarina porque potencian sus efectos farmacológicos, como lo demuestra un aumento en el tiempo de protrombina, medicamentos que reducen la viscosidad de la sangre como la cetoxifilina y medicamentos anticonvulsivos como el ácido valproico (34).

Las cefoxitina, cefotaxima y cefnítida pueden afectar la precisión de la medición de la creatinina mediante el método de Jaffe, lo que puede llevar a resultados falsos positivos. También, las cefalosporinas pueden influir en los resultados de las pruebas de laboratorio utilizadas en el diagnóstico de la diabetes, particularmente en las pruebas de reducción de sulfato de cobre, generando resultados falsos positivos. Sin embargo, esta interferencia solo ocurre cuando la concentración de cefalosporinas en la orina es superior a 600mg/l, lo cual generalmente ocurre en las primeras 4 horas después de la administración (5,34).

Cuando su dosis es alta durante largos períodos de tiempo se vuelven nefrotóxicos. Las cefalosporinas de tercera generación están asociadas con la colitis pseudomembranosa por *Clostridium difficile* en entornos hospitalarios. El cefamandol puede causar intolerancia al alcohol debido a una reacción llamada disulfiram, que provoca síntomas desagradables cuando se consume alcohol mientras se está tomando este medicamento. Esto se debe a la acumulación de acetaldehído en el cuerpo, lo cual puede provocar enrojecimiento facial, náuseas, vómitos, palpitaciones y malestar general. El cefamandol podría ocasionar sangrado por su efecto anti-vitamina K, dicho efecto secundario se puede contrarrestar con dosis de vitaminas (5,35).

2.12. Macrólidos

Los macrólidos son un grupo de antibióticos que presentan en su estructura química un anillo de lactona macrocíclico al que están unidos dos o más desoxiazúcares. El primer macrólido, la eritromicina fue obtenida de *Strep-*

tomyces erythreus en 1952. La clasificación de los macrólidos es: azitromicina, claritromicina y eritromicina (Figura 18) (34).

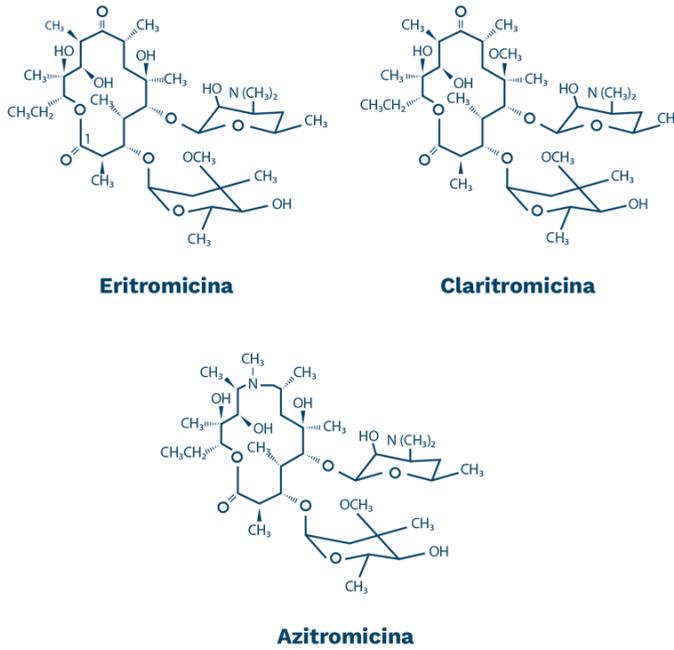


Figura 18. Estructura química de los macrólidos (16).

2.12.1. Indicaciones terapéuticas

Son los mejores antibióticos para combatir patologías infecciosas en donde no pueden utilizarse antibióticos b-lactámicos debido a que causan alergias en individuos hipersensibles, por lo tanto, son una alternativa cuando el paciente presenta hipersensibilidad a las penicilinas (5,34).

2.12.2. Mecanismo de acción

Los macrólidos, aminoglucósidos, tetraciclinas y cloranfenicol inhiben la síntesis de proteínas a nivel bacteriano, actuando sobre los ribosomas citoplasmáticos. Estos ribosomas difieren entre las células bacterianas y humanas, lo que les permite a los antibióticos ser selectivamente tóxicos para los microorganismos patógenos, evitando el daño las células del huésped. Estos antibióticos pueden afectar las subunidades 30S o 50S del ribosoma. Los macrólidos se enlazan de manera reversible a la subunidad 50S de microorganismos susceptibles, esto crea competencia por el sitio de unión. También, los macrólidos inhiben la síntesis de proteínas bacterianas al afectar el

ARN. Estos medicamentos son bases débiles y su actividad aumenta en un medio alcalino (5,6).

La acción de los macrólidos puede ser bactericida o bacteriostática, dependiendo de la concentración y del tipo de microorganismo al que van dirigidos. La azitromicina, en particular, aumenta la mortalidad bacteriana debido a su capacidad de concentrarse en las células fagocíticas (4,5,42).

2.12.3. Farmacocinética y Farmacodinamia

La eritromicina se distribuye ampliamente en los tejidos, excepto en el cerebro, y pudiendo llegar al líquido cefalorraquídeo. Tiene una alta concentración intracelular, por lo tanto, la concentración en los tejidos suele ser mayor que en la sangre. La eritromicina es hepatotóxica debido a su excreción biliar, especialmente en su forma de estolato, y su metabolismo en el hígado. La azitromicina no llega a metabolizarse, a diferencia de la claritromicina que lo hace a nivel hepático. La claritromicina tiene una vida media tres veces mayor que la eritromicina, y la azitromicina tiene una vida media de 8 a 16 veces más. La eritromicina y la azitromicina se excretan a través de la vía biliar, mientras que la claritromicina se excreta principalmente a través de la vía renal (5,6).

Durante el periodo de lactancia, se excreta la eritromicina de manera parcial en la leche materna, pero la Asociación Americana de Pediatría no la ha prohibido mientras se de este período porque al momento no existen informes de reacciones adversas en niños. Sin embargo, no está claro si es que la claritromicina y la azitromicina se eliminan de esta manera, por lo cual resulta mejor no administrarlas en lactantes (34,42).

2.12.4. Interacciones y contraindicaciones

El mecanismo principal de las interacciones farmacológicas radica en la capacidad que tienen los macrólidos para acoplarse a enzimas del citocromo P450, lo que interfiere con el metabolismo de otros fármacos y sustancias. Por lo tanto, conllevan el potencial de toxicidad debido a la acumulación de fármacos concomitantes que no se metabolizan normalmente. Al contrario, la coadministración de macrólidos con inductores del citocromo P450 como resultado concentraciones plasmáticas de antibióticos más bajas y provocó el fracaso del tratamiento. El cloranfenicol y la lincomicina son otros ejemplos de antibióticos que inhabilitan la síntesis de proteínas en la subunidad 50S. Debido a los sitios de unión superpuestos, existe resistencia

farmacológica y cruzada entre los compuestos que pertenecen a cualquiera de los tres grupos. Actualmente se tiene conocimiento que los macrólidos inhiben la glicoproteína P, la cual, es una bomba de flujo que se encuentra en las células eucariotas para regular y limitar la absorción de ciertos fármacos en el intestino. Este mecanismo explica por qué los macrólidos pueden aumentar las concentraciones séricas de algunos fármacos, como la digoxina (34).

Están contraindicados para pacientes en los que se sospeche alergia a los macrólidos. La administración conjunta de macrólidos con astemizol, cisaprida, pimizida o terfenadina está contraindicada debido al potencial de arritmias potencialmente mortales cuando estos medicamentos se administran concomitantemente con claritromicina o eritromicina (taquicardia ventricular, fibrilación ventricular, torsión). Este efecto puede deberse a la inhibición del metabolismo de estos fármacos por la eritromicina y la claritromicina (5,34).

2.13. Lincosamidas

La lincomicina es la primera lincosamida descubierta, y se obtuvo de una bacteria llamada *Streptomyces lincolnensis* encontrada en el suelo de Lincoln, Nebraska. Además de este antibiótico en el grupo también se encuentra la clindamicina, un derivado semisintético de la lincomicina que presenta un átomo de cloro en su estructura química, tiene un espectro de actividad antimicrobiana muy similar pero más potente, por lo que ha sustituido a la lincomicina en la práctica odontológica. Sin embargo, el uso indiscriminado de la clindamicina en odontología puede conllevar a resistencia bacteriana y restringir su efectividad en infecciones graves, como la mediastinitis torácica causada por abscesos dentales mal tratados (4,5).

2.13.1. Indicaciones terapéuticas

Las indicaciones de las lincomicinas están enfocadas para aquellos pacientes que tienen alergia a las penicilinas y las infecciones bacterianas no son inhibidas por los antibióticos de primera elección. Estos antimicrobianos son primariamente bacteriostáticos y su actividad bactericida depende de su concentración. El espectro de la clindamicina es comparable al de la lincomicina, que es muy similar al de la eritromicina y las penicilinas, aunque



posee mayor eficacia contra los anaerobios como *Fusobacterium nucleatum*, así también contra otras bacterias productoras de penicilinas como *Staphylococcus aureus*. La clindamicina es ventajosa para tratar infecciones graves de inicio oral o periodontal en donde se puede dar dosis de inicio y de mantenimiento (4,5,34).

2.13.2. Mecanismo de acción

Las lincosamidas actúan inhibiendo la síntesis de proteínas en las bacterias al enlazarse a la subunidad 50S del ribosoma bacteriano, específicamente se unen a la parte 23 de esta subunidad y evitan la replicación temprana de la cadena peptídica al inhibir la reacción de la transpeptidasa. Este mecanismo de acción imposibilita la producción de proteínas bacterianas y favorece a su efectividad en el tratamiento de infecciones (5,15,19).

2.13.3. Farmacocinética y Farmacodinamia

Las lincosamidas se administran por vía oral y se distribuye ampliamente en los tejidos, aunque no llegan al líquido cefalorraquídeo en cantidades significativas, ha mostrado eficacia en casos de meningitis. Es especialmente efectiva en el tratamiento de la periodontitis, ya que penetra en los abscesos y actúa en los tejidos infectados. La clindamicina se metaboliza en el hígado y se elimina principalmente a través de la bilis y en menor medida en la orina (4,5).

2.13.4. Interacciones y contraindicaciones

Poseen antagonismo con la eritromicina y aumentan la acción de los bloqueantes neuromusculares. Con los relajantes musculares incrementan el efecto miorrelajante. El riesgo de colitis pseudomembranosa junto a loperamida, caolina, pectina, se ve aumentado. Con los macrólidos y cloranfenicol se produce antagonismo.

Entre sus contraindicaciones tenemos (5):

- Antecedentes de hipersensibilidad a lincomicina o clindamicina.
- Administración concomitante con macrólidos como eritromicina.
- Este medicamento no es para uso en bebés (menores de 4 semanas de edad): contiene alcohol bencílico y tiene un riesgo de efectos secundarios graves en bebés, incluidos problemas respiratorios (síndrome de jadeo). Los niños menores de 3 años no deben usar este medicamento por más de una semana.

2.14. Quinolonas

Las quinolonas son antibióticos sintéticos de amplio espectro utilizados para tratar procesos infecciosos del tracto respiratorio, gastrointestinal, genital, urinario, además de infecciones en la piel, a nivel óseo o articular. Existen dos grupos de quinolonas: el primer grupo formado por el ácido nalidíxico desarrollado en 1962 y el ácido piperacínico sintetizado en 1973. El segundo grupo corresponde a las fluoroquinolonas, en la que se encuentra la ciprofloxacina, levofloxacina, moxifloxacina, norfloxacina y enoxacina (5,17).

2.14.1 Indicaciones terapéuticas

Estos antibióticos tienen un amplio espectro de acción y son efectivos contra bacterias gram-negativas. Sin embargo, algunas cepas han desarrollado resistencia a las fluoroquinolonas mediante diferentes mecanismos, como alterar la enzima ADN girasa (especialmente la topoisomerasa II), modificar la permeabilidad de las porinas en la pared celular o aumentar la actividad de la bomba de flujo para expulsar el antibiótico. Las quinolonas tienen la capacidad de ingresar a los leucocitos y macrófagos, lo que les permite combatir patógenos intracelulares (4,16,19).

2.14.2. Mecanismo de acción

Las quinolonas actúan interfiriendo la síntesis del ADN, lo que conlleva a la muerte de la bacteria, por esta razón se las considera bactericidas. Una vez que atraviesan la o las membranas y la pared bacteriana se unen e inhiben el ADN girasa bacteriana: Topoisomerasa II en bacterias Gram-negativas y Topoisomerasa IV en bacterias Gram-positivas, evitando tanto su replicación como transcripción (45).

2.14.3. Farmacocinética y Farmacodinamia

Las fluoroquinolonas se absorben eficientemente de manera oral, aunque su absorción puede ser afectada por la presencia de antiácidos que contienen aluminio, magnesio o calcio, suplementos de zinc o hierro, y productos con ácido cítrico. La distribución de estos antibióticos se da en los tejidos y fluidos corporales, se concentra en tejido óseo, riñones, pulmones y próstata. Las fluoroquinolonas se metabolizan principalmente a través de procesos de desmetilación, oxidación y conjugación, formando diferentes



metabolitos que combaten las bacterias. La eliminación de la mayoría de las quinolonas ocurre principalmente a través de los riñones, y cuando el paciente presenta insuficiencia renal se requiere un ajuste de la dosis del medicamento. Entre el 20 y 40% de ciprofloxacino, moxifloxacino, norfloxacino y ácido piperocólico se excretan en las heces. El moxifloxacino se metaboliza en el hígado y los pacientes con insuficiencia hepática no deben tomarlo. El moxifloxacino se metaboliza en el hígado y se evita administrarse a pacientes con insuficiencia a nivel del hígado (19,45).

2.14.4. Interacciones y contraindicaciones

El ácido nalidíxico desplaza la unión de los anticoagulantes a las proteínas plasmáticas e incrementa las probabilidades de hemorragia. La enoxacina también reduce la excreción de metabolitos del anticoagulante warfarina, lo que hace conveniente el control del tiempo de protrombina cuando se administra de forma concomitante. El uso de levofloxacina y enoxacina junto con antiinflamatorios no esteroideos (AINES) puede aumentar la probabilidad de irritación del sistema nervioso central durante las convulsiones. Otra interacción corresponde al uso con antibióticos betalactámicos que produce sinergia (33,45).

Todas las quinolonas causan trastornos gastrointestinales, generalmente leves y reversibles, con náuseas, vómitos, anorexia, dispepsia, dolor abdominal y diarrea. Las quinolonas pueden causar fotosensibilidad, por lo tanto, los pacientes que toman estos medicamentos deben evitar la exposición al sol (4,5).

2.15. Carbapenemes y Monobactámicos

Los antibióticos carbapenemes se definen por el hecho de que el anillo β -lactámico está unido a un anillo insaturado de 5 miembros y poseen un átomo de carbono en lugar del átomo de azufre típico de la penicilina. En este grupo se encuentran: Imipenem, Ertapenem, Meropenem y Doripenem (32).

En el caso de los monobactámicos, este tiene un efecto bactericida contra bacterias aerobias gram-negativas. El término monobactam deriva de la composición química y fuente microbiológica de estos antibióticos y su estructura se caracteriza por un solo anillo betalactámico. El único antibiótico de este grupo es el Aztreonam (4,5).

Dentro de la práctica odontológica, estos dos últimos grupos no se usan de rutina debido a que no son fármacos ni de primera ni de segunda elección, además de que su uso es intrahospitalario (5).

2.16. Tetraciclinas

La tetraciclina es un antibiótico obtenido a partir de *Streptomyces aureofaciens*, sin embargo, de la estructura tetracíclica se derivan por semisíntesis las tetraciclinas de segunda generación que es la minociclina y la doxiciclina; de estas la más usada en el área odontológica es la doxiciclina. Son antibióticos bacteriostáticos de muy amplio espectro que abarca bien tanto a las bacterias gram negativas y gram positivas (5, 19).

2.16.1 Mecanismo de acción

Una vez que atraviesan las membranas se unen fuertemente a la unidad 30S del ribosoma, lo que impide la entrada de aminoácidos específicos y con esto la síntesis de proteínas; sin embargo, su unión es reversible. Las tetraciclinas penetran las células eucariotas lo que les permite tener eficacia en bacterias intracelulares, no obstante, su afinidad por los ribosomas eucarióticos de 80S es muy baja, alrededor de 15 veces menor que los ribosomas bacterianos (12, 15, 19).

2.16.2 Indicaciones

Son muy utilizados en la enfermedad periodontal, no sólo por su efecto bacteriostático, si no también porque las tetraciclinas son inhibidores de las lipasas, proteasas y colagenasas, además de la regeneración de epitelios (19).

2.16.3 Contraindicaciones

Cuando hay hipersensibilidad a la Doxiciclina, o a cualquiera de sus excipientes o a otras tetraciclinas. Se debe evitar prescribir a niños menores de 8 años por pigmentación de los dientes, hipoplasias en el esmalte y retraso en el crecimiento del esqueleto. No se puede administrar a pacientes embarazadas, se encuentra clasificada en el grupo D por la FDA. Tampoco se puede administrar en la lactancia. En la insuficiencia hepática si se puede administrar debido a que una parte de la Doxiciclina se elimina por el tracto digestivo (5, 12, 15).



2.17. Antivirales

Los virus son definidos como agentes microscópicos acelulares que causan infección, poseen ADN o ARN rodeados de proteínas, y se replican únicamente dentro de una célula con vida (eucariota o procariota). Por lo tanto, son considerados parásitos intracelulares forzados y requieren de enzimas y macromoléculas de la célula huésped para replicarse. Aquella dependencia de las células huésped constituye un problema importante en el progreso de la terapia antiviral, lo que implica dificultad al bloquear la actividad viral sin alterar el metabolismo celular (Figura 19) (6,7) .

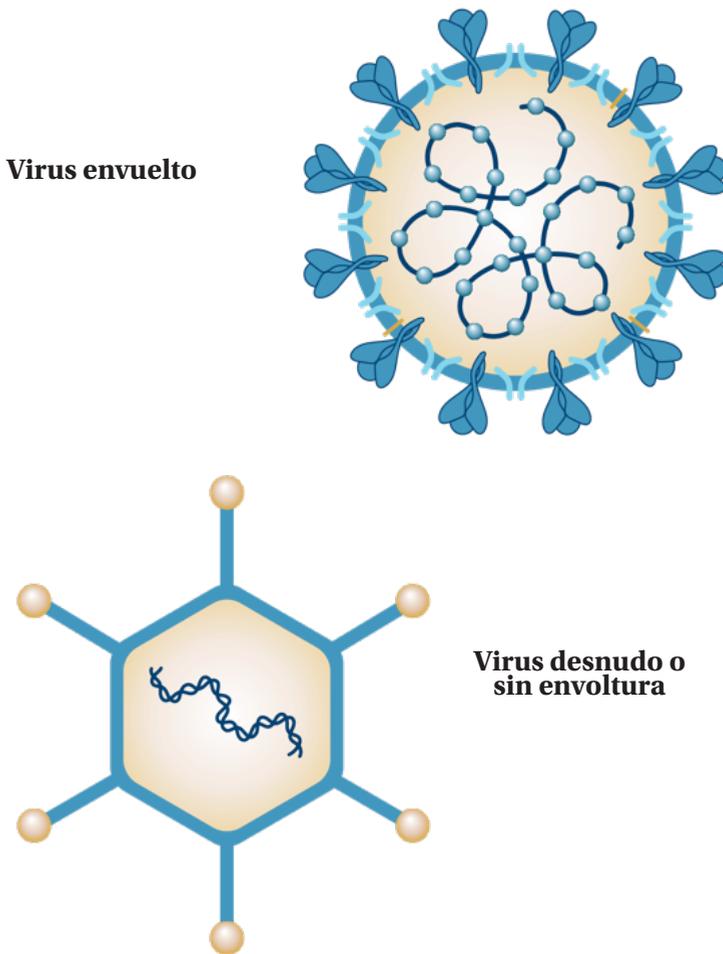
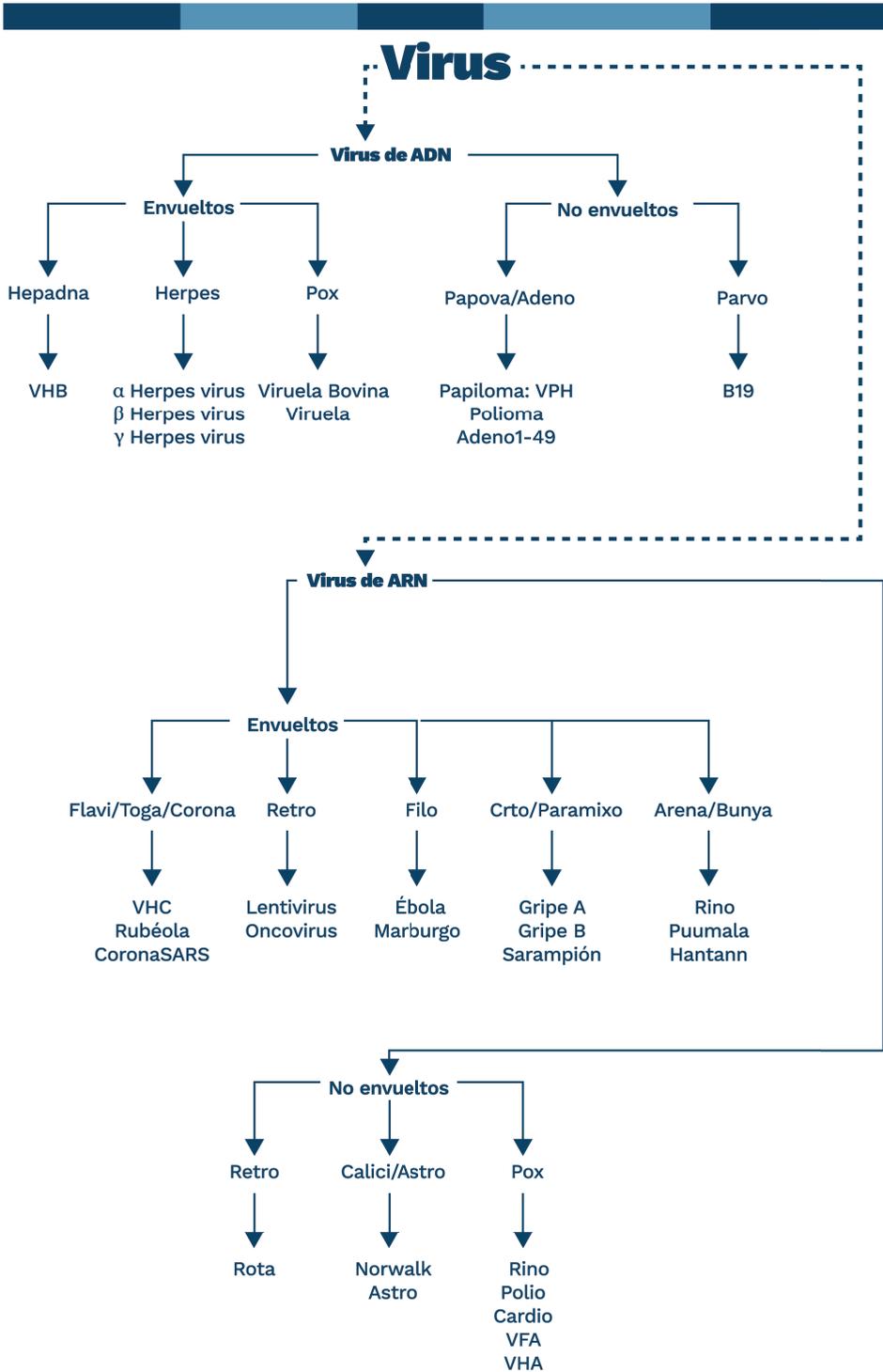


Figura 19. Tipos de virus: envueltos y sin envoltura o desnudos (12).



Cuadro 1. Clasificación de los virus en base a su genoma y si poseen o no envoltura.

Adaptado de Lamont (12).

Virus ARN	Tamaño(nm)	Virus ADN	Tamaño(nm)
Picornaviridae	27-30	Parvoviridae	21-26
Caliciviridae	35-40	Polyomaviridae	40-45
Astroviridae	28-30	Papillomaviridae	55
Flaviviridae	40-60	Adenoviridae	70-90
Togaviridae	60-70	Herpesviridae	160-300
Reoviridae	60-85	Poxvirida	140/260-220/450
Orthomyxoviridae	80-120	Virus con retrotranscriptasa	Tamaño(nm)
Coronaviridae	120-160	Hepadnaviridae	42-50
Paramyxoviridae	150-300	Retroviridae	80-100
Arenaviridae	50-300		
Filoviridae	80x660-800		

Cuadro 2. Clasificación por el tamaño y por su genoma. Adaptado de Prats y cols. (Libro de Microbiología y Parasitología médicas) (46). Nota: la terminación viridae significa que se refiere a la familia de virus.

Ante una perspectiva clínica, aquellos virus tienen una prioridad en las enfermedades infecciosas y es una de las principales causas de muerte dentro de la población pediátrica teniendo hasta un 80% de incidencia, especialmente en las enfermedades respiratorias y diarreas. La mejor manera para combatirlos es la inmunización mediante vacunas, sin embargo, es necesario contar con fármacos antivirales que no solo tengan efectos preventivos, sino que también tengan efectos directos en el tratamiento. Los medicamentos antivirales funcionan inhibiendo la entrada de virus, bloqueando las enzimas involucradas en la replicación o formación de virus y eliminando los virus de las células (Figura 20) (12).

La aplicación de los medicamentos antivirales comenzó en la década de 1950 con el avance de la tiosemicarbazona para combatir el poxvirus; pero no fue hasta 1962 que se introdujo el primer medicamento antivírico aprobado, la yodouridina (UDI). A partir de esto, se han utilizado varios compuestos con fines terapéuticos, que funcionan sobre diferentes dianas en el ciclo de replicación viral (5,19,47).

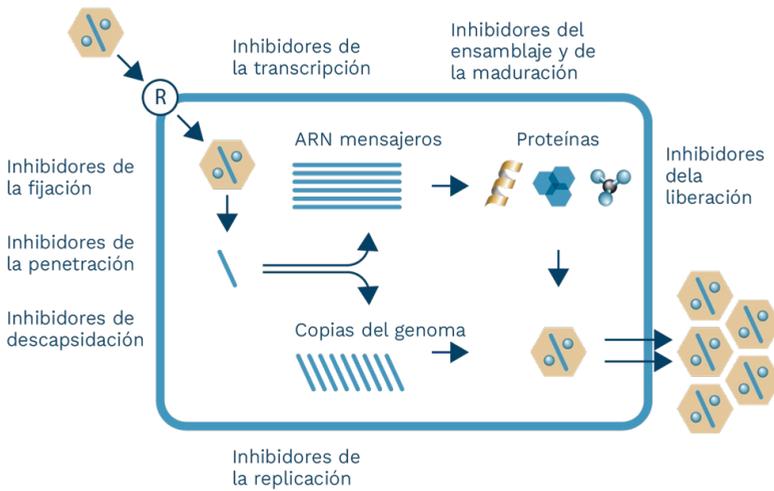


Figura 20. Mecanismos de acción de los antivirales (7).

2.17.1. Clasificación de los fármacos antivirales

Los antivirales se agrupan de acuerdo con el tipo de infecciones víricas a ser tratados, más no por mecanismo de acción; su punto de acción es en el ciclo de replicación del virus. Algunos puntos dianas del ciclo de replicación pueden ser susceptibles a uno o dos antivirales, mientras que muchos antivirales afectan a la replicación del genoma propiamente dicho principalmente (15,19).

Existen diversos mecanismos de replicación, que dependen del virus y de la naturaleza de su información genética, es decir ADN o ARN (19).

Los grupos de antivirales son:

- Para infecciones virales respiratorias
- Para infecciones virales hepáticas
- Para infecciones por herpesvirus
- Para VIH (antiretrovirales)

A pesar de la gran variedad de antivirales, solamente utilizaremos ciertos fármacos de este tipo, por lo que se consideran más prácticos y efectivos en patologías a nivel odontológico. Por lo tanto, el uso de antivirales está limitado al tratamiento de las infecciones causadas por herpes virus, sobre todo las infecciones que afectan especialmente a pacientes inmunosuprimidos (5,15,17).

2.17.1.1 Fármacos Anti-Herpésvirus

La familia herpesvirus, es un grupo de 8 tipos de virus que se encuentran agrupados en 3 subfamilias (19):

α -herpesvirus: Herpes simple (HSV-1 y HSV2), Herpes varicela zoster (VSV)

β -herpesvirus: Citomegalovirus (CMV) y Virus de la roseola (HSV 6 y 7)

γ -herpesvirus: Virus Epstein Barr (EBV), y Virus asociado al sarcoma de Kaposi (HSV-8)

Todos los herpesvirus son virus que poseen una envoltura y son virus de ADN. Sin embargo, los herpes virus más frecuentes en el área odontológica son los del grupo α -herpesvirus, por ser los más comunes y porque muchas veces tienen manifestaciones clínicas en la mucosa oral (17,19).

Todos los antivirales utilizados para tratar las infecciones por herpes virus inhiben la ADN polimerasa vírica y la replicación del ADN viral, a excepción del foscarnet. Recordemos que la replicación de un virus de ADN se realiza en el núcleo de la célula hospedadora, una vez que se encuentran ahí, toman las enzimas implicadas en la transcripción y duplicación del genoma viral, para realizar cientos de copias de un virus (Figura 21) (5,17).

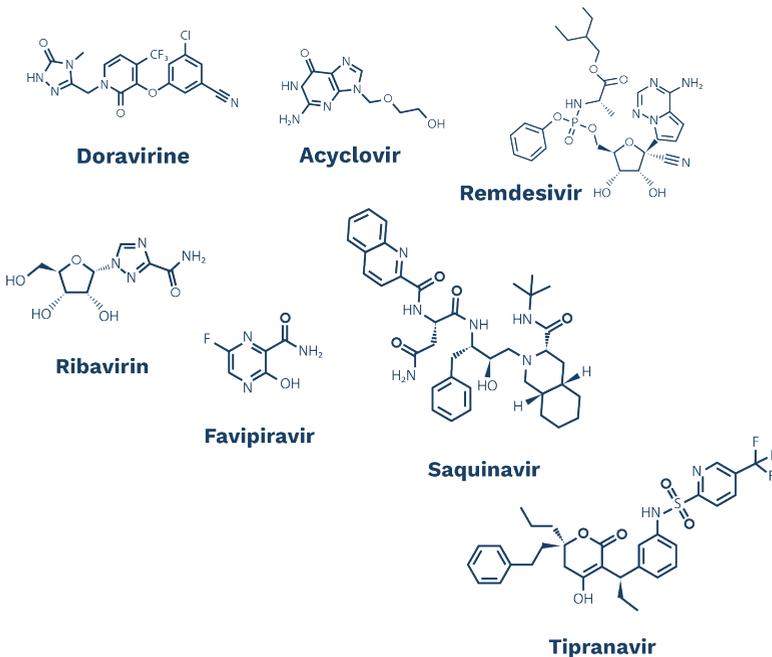


Figura 21. Estructura química de los fármacos antiherpésvirus (17).

2.17.2. Aciclovir y compuestos relacionados

2.17.2.1. Indicaciones terapéuticas

El aciclovir es ampliamente utilizado como el fármaco preferido para tratar diversas infecciones causadas por el herpes simple y el virus varicela zoster. Esto se debe a su alta eficacia en el tratamiento de estas enfermedades, su perfil de seguridad y la conveniencia de su administración. Se utiliza en infecciones primarias o recurrentes en las mucosas debidas al herpes simple (VHS-1 y VHS-2), el herpes zóster, la varicela en niños, adolescentes y adultos, muy utilizadas las formas farmacéuticas orales y tópicas; es eficaz para la prevención posterior a la exposición de la varicela y el herpes zóster (4,19).

El aciclovir no es terapéuticamente eficaz para la infección por CMV (citomagalovirus). En dosis altas es menos efectivo que el ganciclovir, pero reduce el riesgo de CMV en pacientes con trasplante de hígado y riñón (8,9). También posee efectividad sobre los herpes virus HSV 6 y 7. El valganciclovir tiene baja biodisponibilidad oral, pero IV supera hasta en 10 veces más (19).

El valaciclovir o el famciclovir, son utilizados por presentar mejor actividad frente al herpes zóster, además de poseer mejor biodisponibilidad por vía oral; su activación es por enzimas hepáticas o intestinales (5,17,19).

2.17.2.2. Mecanismo de acción del aciclovir

El aciclovir pertenece a una clase de medicamentos antivirales que bloquean la producción de ADN viral al inhibir una enzima llamada ADN polimerasa viral, la cual es activada por una enzima viral llamada timidina quinasa. El trifosfato de aciclovir, es la forma activa del medicamento, compite con la ADN polimerasa viral y, en menor medida, con la ADN polimerasa del huésped. Cuando el trifosfato de aciclovir se une a la cadena de ADN en crecimiento, forma un complejo con la ADN polimerasa viral, lo que resulta en la inactivación irreversible de la enzima (5,25,47).

2.17.2.3. Farmacocinética y farmacodinamia

El aciclovir se absorbe de manera lenta y parcial en el tracto gastrointestinal. Se distribuye ampliamente por todo el organismo, llegando a varios órganos y tejidos. Atraviesa la barrera placentaria y se acumula en la leche materna. Su metabolismo es complejo y se elimina principalmente a través de la orina. Tiene una vida media de alrededor de 2 horas, pero puede aumentar en

personas con insuficiencia renal. La absorción a través de la piel es limitada. En casos de insuficiencia renal, se requiere ajustar la dosis. En insuficiencia renal, se requiere ajuste de dosis (5,47).

2.17.2.4. Interacciones y contraindicaciones

El uso de este antiviral puede producir somnolencia y coma cuando se administra junto con zidovudina. También puede reducir el aclaramiento renal de otros fármacos que se excretan por vía renal como el metotrexato. El probenecid incrementa la vida media plasmática y los efectos tóxicos. Debe usarse con cautela en disfunción renal, deshidratación y trastornos neurológicos preexistentes (5,19).

2.17.3. Valaciclovir

Es un profármaco del aciclovir, que presenta una mejor biodisponibilidad oral que el Aciclovir (19,47).

2.17.3.1. Indicaciones terapéuticas

Se utiliza para tratar las mismas infecciones virales que el aciclovir. En el caso del herpes zóster en pacientes mayores de 65 años sin problemas inmunológicos, se ha demostrado que es más efectivo que el Aciclovir (5).

2.17.3.2. Mecanismo de acción

El valaciclovir es un profármaco del aciclovir, por lo que su mecanismo de acción y su actividad es igual a la del aciclovir (inhibe la síntesis de ADN y bloquea la replicación viral) (4,6).

2.17.3.3. Farmacocinética y farmacodinamia

El valaciclovir se absorbe rápidamente cuando se administra por vía oral, su biodisponibilidad oral es de 3 a 5 veces mayor que la del aciclovir. Al alcanzar la circulación sanguínea, se convierte en aciclovir y valina. A partir de ese punto, su comportamiento en el cuerpo es similar al del Aciclovir (5,19).

2.17.3.4. Interacciones y contraindicaciones

Se debe tener precaución al utilizar valaciclovir debido a posibles interacciones con medicamentos nefrotóxicos, compuestos organometálicos, medios de contraste yodados, metotrexato, pentamidina, foscarnet, ciclosporina y tacrolimús, especialmente en casos de insuficiencia renal. Además, la cimetidina y el probenecid pueden aumentar los niveles plasmáticos de

valaciclovir. Está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al aciclovir o valaciclovir (4,5).

2.17.4. Valganciclovir

Es un fármaco antiviral prescrito para el tratamiento de las infecciones por citomegalovirus, en particular la retinitis en individuos inmunodeprimidos como los afectados por el VIH. Está compuesto por ganciclovir y el aminoácido valina. Su modo de acción es similar al del ganciclovir, pero con la ventaja de que puede convertirse fácilmente en ganciclovir en el organismo por la acción de las esterasas que se encuentran en el hígado y los intestinos, especialmente cuando se toma por vía oral. En comparación con el ganciclovir, tiene una mayor biodisponibilidad (4,19).

2.17.4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de infecciones por citomegalovirus (CMV) en personas con VIH/SIDA o después de un trasplante de órganos. A menudo se usa a largo plazo, ya que solo suprime la infección en lugar de curarla (5).

2.17.4.2. Mecanismo de acción

El mecanismo de acción y la actividad del valganciclovir es igual al del ganciclovir ya que es un profármaco de este (5,15,17).

2.17.4.3. Farmacocinética y farmacodinamia

El valganciclovir posee una excelente biodisponibilidad oral entorno al 60%. Su absorción es mayor si se administra junto a la comida. Tras su absorción, se transforma completamente en ganciclovir y, prácticamente su metabolismo, difusión y eliminación son las de este último (4,17).

2.17.4.4. Interacciones y contraindicaciones

Los efectos secundarios más frecuentes son la disminución de los niveles de granulocitos, plaquetas y neutrófilos, así como anemia, fiebre, náuseas, vómitos, indigestión, diarrea y pérdida de apetito. Sin embargo, el efecto secundario más importante es la mielosupresión, que afecta a la capacidad de la médula ósea para producir células sanguíneas (19).

Aumenta la toxicidad de varios medicamentos como probenecid, micofenolato mofetilo, trimetoprima, dapsona, pentamidina, flucitosina, vincristina, vinblastina, adriamicina, amfotericina B, trimetoprima/sulfamidas análogas de nucleósidos e hidroxiiurea. Se debe tener precaución y



vigilar la aparición de neuropatía periférica en combinación con zalcitabina. También se reduce el aclaramiento renal en presencia de cidofovir y foscanet, que son análogos de nucleósidos. Se contraindica su uso en pacientes con hipersensibilidad al valganciclovir, ganciclovir, aciclovir o valaciclovir, así como durante la lactancia (5).

2.17.5. Famciclovir

El famciclovir es un medicamento antiviral utilizado para tratar diversas infecciones causadas por el virus del herpes, como el herpes zóster y el herpes genital. Actúa impidiendo la replicación del virus, lo que ayuda a reducir la duración de la enfermedad. Es similar a otros medicamentos antivirales como el aciclovir y el valaciclovir. Se considera un profármaco, ya que se convierte en su forma activa, llamada penciclovir (4,19).

2.17.5.1. Indicaciones terapéuticas

El famciclovir se utiliza en el tratamiento del herpes zóster, herpes genital y para prevenir recurrencias de infecciones por el virus del herpes simple. También se puede utilizar en pacientes con infecciones por el virus del herpes simple que estén infectados con el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) (5).

2.17.5.2. Mecanismo de acción

El famciclovir tiene una actividad antiviral muy similar a la del aciclovir, especialmente contra el virus del herpes simple tipo 1 (VHS-1), el virus del herpes simple tipo 2 (VHS-2) y el virus de la varicela-zóster (VVZ). Sin embargo, su actividad es menor contra el citomegalovirus (CMV) y el virus de Epstein-Barr (VEB). Es importante destacar que existe resistencia cruzada entre el aciclovir y el penciclovir (5,17).

2.17.5.3. Farmacocinética y farmacodinamia

El famciclovir, que es una versión modificada del penciclovir, se absorbe muy bien cuando se administra por vía oral. Aunque su tiempo de permanencia en el torrente sanguíneo es breve, las células del cuerpo retienen altas concentraciones del compuesto activo (penciclovir trifosfato) durante un período prolongado, lo que facilita su administración. El fármaco tiene un metabolismo hepático mínimo y alrededor del 70% de la dosis se elimina sin cambios a través de los riñones, por lo que es necesario ajustar la dosis en caso de tener problemas renales (5).

2.17.5.4. Interacciones y contraindicaciones

El probenecid aumenta los niveles de famciclovir en la sangre. El uso de raloxifeno puede reducir la formación del metabolito activo (penciclovir) al inhibir la enzima aldehído oxidasa. El famciclovir está contraindicado en pacientes que presenten hipersensibilidad al famciclovir o al penciclovir (5,15).

2.18. Antimicóticos

Los hongos son organismos unicelulares o pluricelulares con organización celular eucariota, pueden estar en formas filamentosas (hongos) o similares a levaduras. Los hongos filamentosos son organismos multicelulares cuya estructura principal es el micelio, que puede producir micelio o tejido en forma de talo. Por el contrario, los hongos de levadura son unicelulares y tienen estructuras similares a levaduras, pero también pueden formar pseudohifas (Figura 22). Los hongos pueden causar patologías en humanos a través de una variedad de mecanismos, las micosis más comunes son por *Candida*, *Aspergillus*, *Cryptococcus* y *Pneumocystis*. Dependiendo de la localización, los hongos se pueden dividir en superficiales, dérmicos, subcutáneos y profundos (5,7,12).

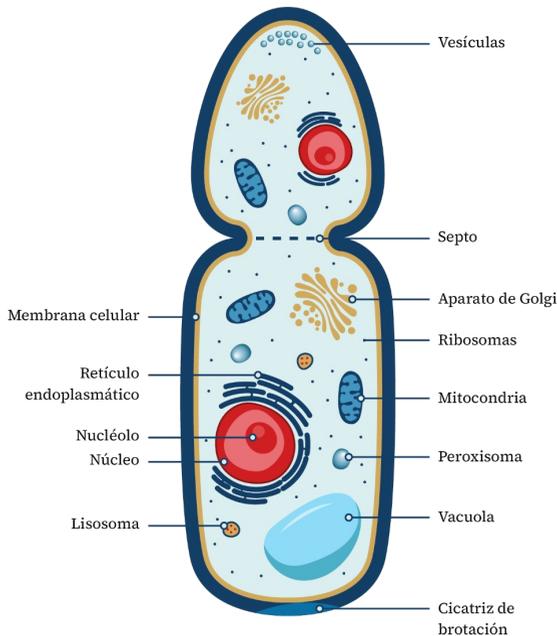


Figura 22. Estructura de la célula fúngica (12).

La periodicidad de infecciones fúngicas en los años ha aumentado significativamente, especialmente en receptores de trasplantes sometidos a cirugía invasiva, pacientes inmunodeprimidos, pacientes con cáncer, hemodiálisis y hospitalización a largo plazo, o en aquellos pacientes con terapia antimicrobiana de amplio espectro (5).

Algunos medicamentos antimicóticos, son medicinas relativamente nuevas. Los intentos científicos más antiguos para encontrar sustancias eficaces contra los hongos se aplicaron al estudio del benzinidazol en la década de 1940 y dieron sus frutos a partir de la década entre 1950 y 1960, que condujo al descubrimiento de la anfotericina B en 1955 y su uso en humanos por vía parenteral (4,17).

Desde entonces, se han descubierto muchas sustancias nuevas con propiedades antifúngicas, la mayoría se dan solo como tratamiento tópico (clotrimazol, miconazol o econazol, sin embargo, algunos han ganado importancia por su aplicación parenteral. Al menos ocho nuevos medicamentos han surgido a principios del siglo XXI, o están bajo investigación profunda, y se están explorando nuevos grupos que pueden conducir a la síntesis de agentes antifúngicos más efectivos (5).

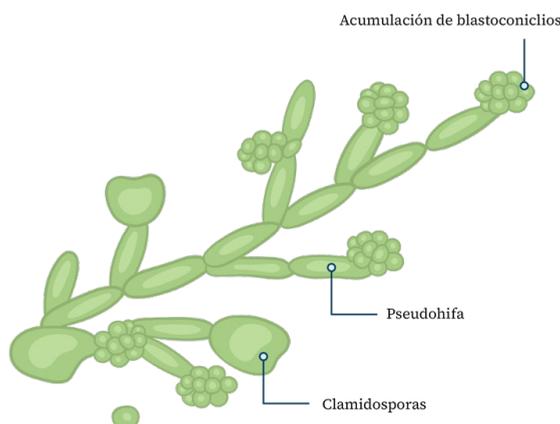


Figura 23. Estructuras fúngicas de las levaduras (17).

2.18.1 Clasificación de los antimicóticos

Los antimicóticos van a actuar sobre estructuras diana que se mantienen viables las células micóticas. De esta manera algunos fármacos van a actuar

afectando a la función de la membrana plasmática, de la pared celular, de los ribosomas, de los ácidos nucleicos, o la mitosis (5).

Estos fármacos actúan sobre estructuras específicas que son distintas a las células eucariotas animales. Por ejemplo, la membrana citoplásmica de los hongos contiene ergosterol en lugar de colesterol como los humanos, lo que brinda la oportunidad de atacar de forma selectiva a los hongos sin afectar las células humanas. Esta diferencia en la composición de la membrana es una de las bases del principio de toxicidad selectiva de estos fármacos. Así mismo, la pared está compuesta por quitina, mananos y glucanos lo que la hace diferente a la composición de la pared de las bacterias (5,7).

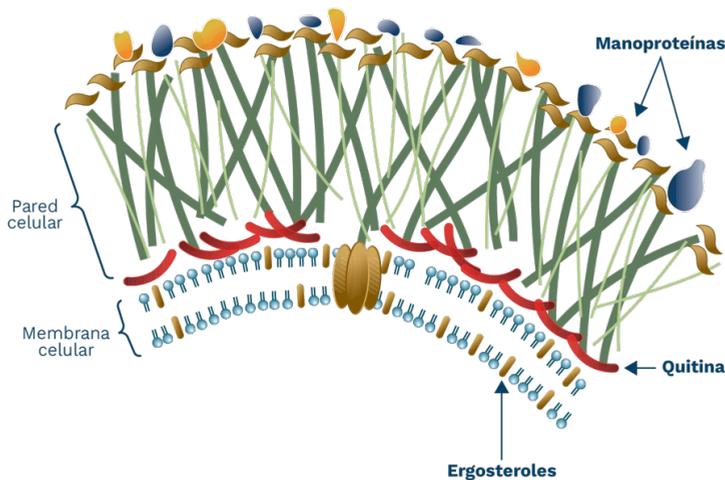
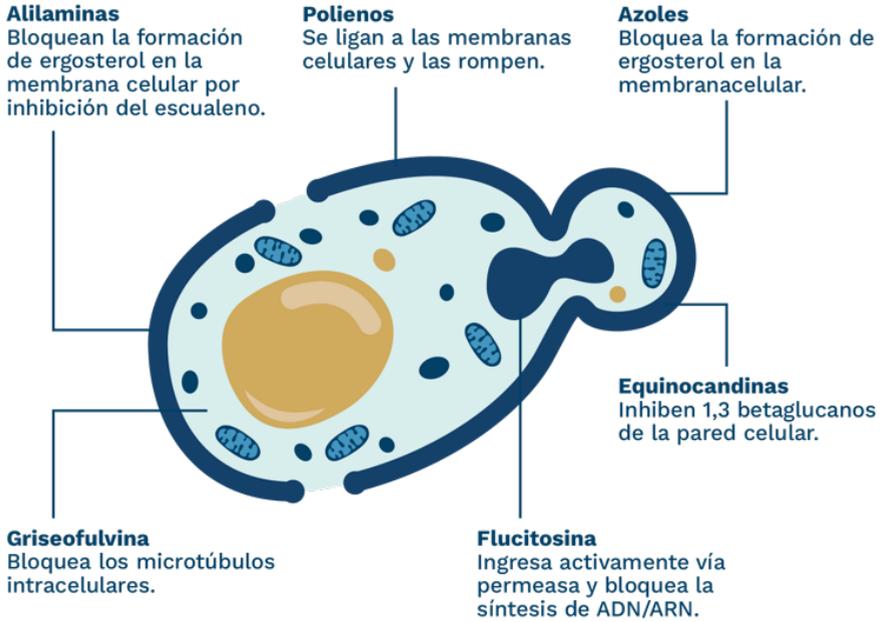


Figura 24. Estructura de la pared y membrana celular de la célula fúngica (5).

Los antimicóticos más utilizados en odontología son los polienos y los azoles, y sobre todo los que son de administración oral. Los azoles son un tipo de medicamentos antifúngicos que surgieron en los años sesenta y se dividen en imidazoles y triazoles según el número de átomos de nitrógeno en su anillo azólico (dos o tres, respectivamente). Estos fármacos actúan en la membrana citoplasmática, inhibiendo la síntesis de ergosterol, lo cual provoca alteraciones en la estructura y función de la membrana de los hongos. Dentro de los antimicóticos polienos se encuentra la nistatina, la cual es específica para las micosis ocasionadas por *Candida* (5,9).

A)



B)

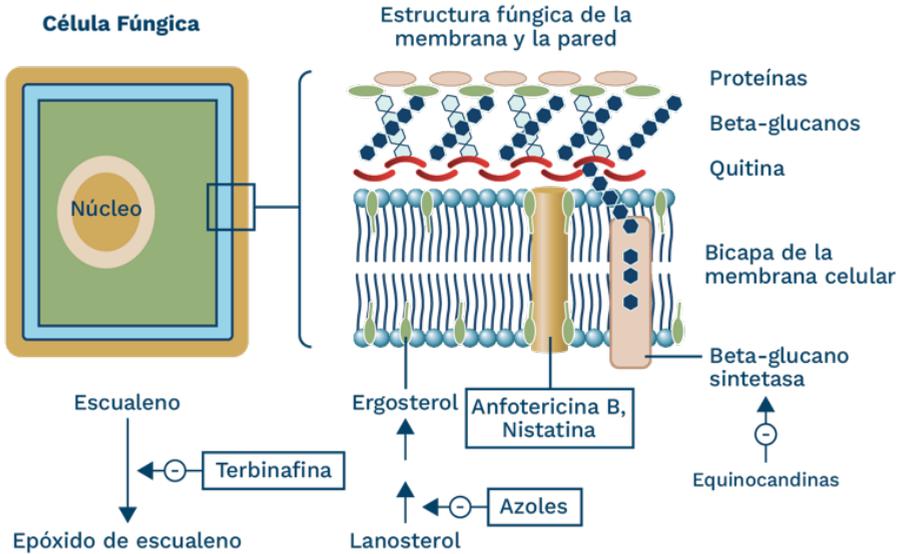


Figura 25. A) Sitios de acción de los diversos antifúngicos. B) Mecanismos de acción de los antifúngicos (5).

2.18.2. Nistatina

Al aplicarse sobre piel y mucosas no se absorbe, pero sí manifiesta una acción eficaz sobre la zona tratada por contacto con la levadura. Lleva a cabo su mecanismo de acción, fijándose al ergosterol de la membrana de los hongos sensibles, aumentando así su permeabilidad. De esta forma el hongo pierde elementos celulares (7,12).

2.18.2.1. Indicaciones terapéuticas

Se utiliza en el tratamiento de candidiasis por *Candida albicans* y en otras especies de *Candida*. Después del clotrimazol, es el antimicótico de segunda elección en candidiasis de la mucosa oral, se puede emplear en estomatitis subprotésica, candidiasis eritematosa y pseudomembranosa (5,7).

2.18.2.2. Mecanismo de acción

La nistatina tiene una mayor afinidad por el ergosterol, un esteroide presente en las membranas celulares de los hongos, en comparación con el colesterol, que es el esteroide presente en las membranas celulares humanas. Por lo general, tiene un efecto fungistático en el organismo, lo que significa que inhibe el crecimiento de los hongos, pero a concentraciones altas o contra organismos especialmente susceptibles, puede tener un efecto fungicida, es decir, eliminando a los hongos directamente. Es tóxica cuando se administra por vía parenteral, por esta razón su uso es tópico (4,17).

2.18.2.3. Farmacocinética y farmacodinamia

La nistatina se absorbe en muy pequeña cantidad a través del tracto gastrointestinal, por lo que su acción es principalmente local. Después de administrarse por vía oral, la mayor parte de la dosis de nistatina se elimina sin cambios a través de las heces. La nistatina no se absorbe a través de la piel intacta ni de las membranas mucosas (5).

2.18.2.4. Interacciones y contraindicaciones

La nistatina está contraindicada en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a alguno de los componentes de la fórmula o pacientes con alergia a antifúngicos poliénicos (17).

2.18.3. Azoles

Los antifúngicos tipo azoles son mucho más efectivos en el tratamiento de infecciones micóticas comparado con la nistatina. Son un grupo heterogé-

neo que poseen un anillo imidazólico libre unido por un enlace carbono-nitrógeno a otros anillos aromáticos. Existen dos categorías de antifúngicos azólicos, los imidazoles y los triazoles, que se diferencian por el número de átomos de nitrógeno en su estructura. Los triazoles son más efectivos que los imidazoles debido a su metabolismo más lento y su menor toxicidad para las células humanas (4,5).

Entre los imidazoles de relevancia en odontología tenemos: clotrimazol, ketoconazol, fluconazol, miconazol y el itraconazol(5,6).

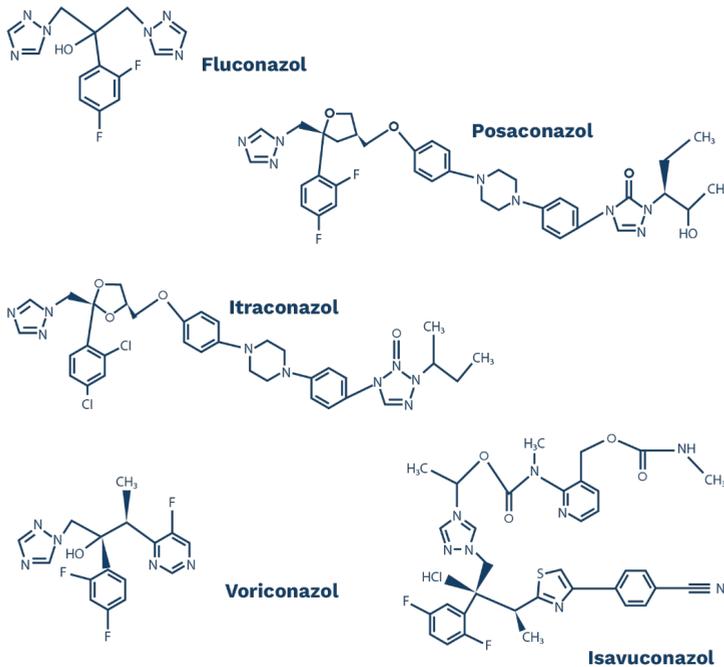


Figura 26. Estructuras químicas de algunos azoles (5).

2.18.3.1. Mecanismo de acción de los azoles

Los azólicos, al igual que los polienos, ejercen su acción al inhibir al lanosterol, que es el precursor del ergosterol. Esto interfiere en la síntesis adecuada de la membrana, así como en las reacciones de fosforilación oxidativa necesarias para la producción de energía. Como resultado de esta inhibición, se produce una alteración en la permeabilidad de la membrana del hongo y se acumulan compuestos no desmetilados, lo que impide el crecimiento de los hongos (50,51).

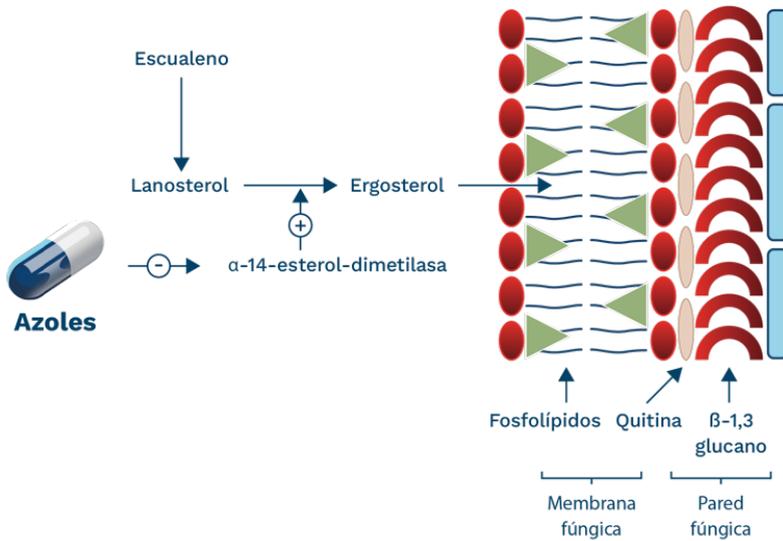


Figura 27. Mecanismo de acción de los azoles (7).

2.18.3.2. Indicaciones terapéuticas

Se utiliza para el tratamiento de candidiasis orales como terapia alternativa (5).

2.18.3.3. Farmacocinética y farmacodinamia

Los azoles en general tienen buena absorción oral, aunque puede haber comidas ricas en grasa pueden disminuir su absorción. Tienen un buen volumen de distribución, aunque las concentraciones plasmáticas suelen ser bajas. La vía de excreción principalmente es renal y biliar. El fluconazol tiene una absorción bastante alta, más del 90% en comparación a otros. Se difunde bien a través de los líquidos corporales y se elimina por vía renal, lo cual en pacientes con insuficiencia renal la dosis debe ser reducida al 50% (4,5).

Dentro de los azoles que se usan de manera tópica tenemos a: miconazol, cotrimoxazol y ketoconazol, los cuales se distribuyen bien de manera tópica, más no de manera sistémica (5).

2.18.3.4. Interacciones y contraindicaciones

El clotrimazol se debe usar con precaución en pacientes que hayan mostrado alguna hipersensibilidad a otros antimicóticos azólicos. El fluconazol y el itraconazol pueden inhibir la actividad enzimática de algunas isoenzimas hepáticas (5,50,51).

2.18.3.5. Resistencia antifúngica de los azoles

En los últimos años se ha podido observar que varios pacientes no responden a tratamientos antifúngicos por parte de las especies del género *Candida* (5,6).

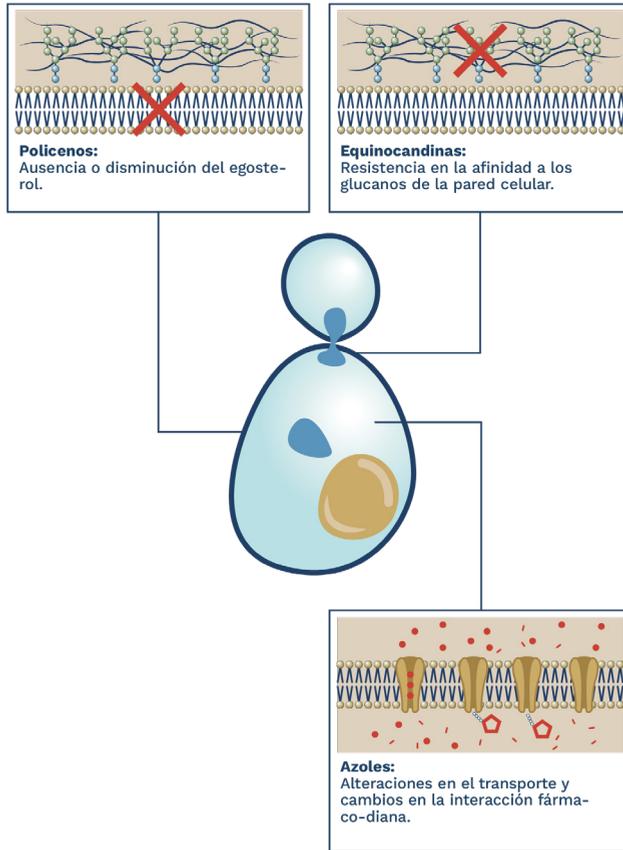


Figura 28. Mecanismos de resistencia a los antifúngicos (7).

La resistencia antifúngica se puede clasificar en dos tipos: resistencia microbiológica y resistencia clínica. La resistencia microbiológica ocurre cuando las levaduras pueden crecer a dosis normales de un antifúngico, pero solo pueden ser inhibidas a concentraciones más altas. Por otro lado, la resistencia clínica se presenta cuando la levadura patógena no puede ser inhibida incluso a dosis normales, y solo responde a concentraciones más altas que podrían ser peligrosas para el paciente (5,17).

La *Candida*, por ejemplo, puede desarrollar resistencia a los antifúngicos azólicos mediante dos mecanismos. El primero implica mutacio-

nes en la enzima, objetivo del antifúngico, lo que afecta la síntesis del ergosterol, una sustancia importante para la supervivencia del hongo. El segundo mecanismo implica la formación de barreras de permeabilidad o sistemas de bombeo que eliminan el antifúngico de las células, como cambios en las bombas de expulsión (5).

Además de lo anteriormente mencionado, también existen factores externos que favorecen a la resistencia de *Candida albicans*, como son los factores farmacológicos que están relacionados a la farmacocinética, farmacodinamia e interacción fármaco-fármaco. También factores relacionados al huésped sobre todo en pacientes inmunocomprometidos (17,52).

2.19. Antiparasitarios

Por su morbilidad y mortalidad, los padecimientos parasitarios constituyen un problema de salud pública, sin embargo, en el ámbito odontológico no se observan consultas por infecciones parasitarias, por lo cual, no se ampliará el tema (5).

En comparación con los antibióticos, la lista de medicamentos antiparasitarios es más limitada y muchos de ellos son de uso antiguo. Esto se debe tanto al tipo de células que se deben atacar como a los ciclos de vida de los parásitos, así como, a las condiciones sociales y ambientales que favorecen estas enfermedades y al costo de producción de los medicamentos. Gracias a los avances en genética, se ha obtenido conocimiento específico que permite utilizar estrategias de quimioterapia basadas en las sutiles diferencias entre las células parasitarias y las del huésped. Esto ha abierto nuevas posibilidades para el tratamiento de enfermedades parasitarias (17).

Entre los antiparasitarios utilizados a nivel odontológico encontramos al metronidazol (5).

2.19.1. Metronidazol

El metronidazol es un medicamento utilizado en odontología para tratar infecciones causadas por bacterias anaerobias y protozoos. Puede ser utilizado como una opción de tratamiento para la gingivitis ulcerosa necrosante, la enfermedad periodontal crónica y la angina de Vincent, administrado en conjunto con otros antibióticos para abarcar un espectro (53,54).



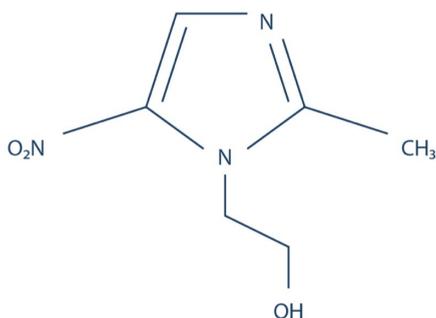


Figura 28. Fórmula química del metronidazol (1,5).

2.19.1.1. Indicaciones terapéuticas

Se utiliza para tratar procesos infecciosos peligrosos causados por bacterias anaerobias sensibles, en el caso de infecciones aerobias y anaerobias mixtas, se puede utilizar en combinación con agentes antibacterianos para infecciones bacterianas aerobias. Es muy efectivo para combatir infecciones agudas como pericoronitis, abscesos periapicales y gingivitis ulcerosa necrosante. El metronidazol en combinación con amoxicilina demostró ser efectivo contra *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, la bacteria que más se asocia con la periodontitis agresiva, además se usa como complemento del raspado y alisado radicular en el tratamiento de infecciones periodontales crónicas (4,5,26).

2.19.1.2. Mecanismo de acción

El metronidazol afecta a las proteínas de las bacterias anaerobias y también interfiere en la síntesis del ADN. Puede detener tanto el crecimiento de las células en reposo como de las células en división. Debido a su capacidad para unirse a las proteínas, el metronidazol es muy efectivo para combatir las infecciones y tiene una baja probabilidad de desarrollar resistencia (4,5).

2.19.1.3. Farmacocinética y farmacodinamia

El metronidazol alcanza su nivel más alto en la sangre alrededor de una hora y media después de tomarlo por vía oral, los alimentos no afectan su absorción. Se distribuye por todo el cuerpo, incluyendo la saliva, los abscesos cerebrales y hepáticos, el líquido pleural, la pared intestinal, la ascitis, la próstata y los testículos. También atraviesa la placenta, pero las concentraciones en el feto y el líquido amniótico son menores que en la sangre de la madre (4,17).

2.19.1.4. Interacciones y contraindicaciones

Estos medicamentos pueden causar efectos secundarios en el sistema digestivo, como náuseas y vómitos, y pueden tener contraindicaciones durante el embarazo. Se recomienda tomarlos con alimentos para reducir los malestares digestivos. Además, el metronidazol puede potenciar el efecto anticoagulante de la warfarina. Es importante destacar que, debido a los posibles efectos adversos en el embrión y el feto, estos medicamentos no se deben usar durante el primer trimestre del embarazo. Por lo tanto, se deben seguir las indicaciones médicas y tener precaución en su uso (17).

2.20. Antisépticos

Hasta finales del siglo XVIII no se conocían los microorganismos patógenos y se desconocían las razones por las que provocan enfermedades tanto en humanos como en animales. Sin embargo, en el siglo I d.C., Marco Terencio Varrón ya estaba convencido de la existencia de organismos que no podían verse a simple vista y que provocaban enfermedades por penetración por la boca y la nariz. A pesar de la falta de conocimiento sobre cómo se producen las enfermedades infecciosas, ya se usaban métodos de desinfección, que incluían métodos químicos, biológicos y físicos (55).

Los antisépticos son agentes que evitan la proliferación de microorganismos en tanto en mucosas como en piel. La palabra desinfectante se refiere a las sustancias antimicrobianas utilizadas en objetos inertes, como los instrumentos quirúrgicos. Algunas sustancias pueden desempeñar el papel de antisépticos y desinfectantes al mismo tiempo. Los antisépticos son preferibles a los antibióticos tópicos debido a su menor propensión a causar resistencia y dermatitis de contacto, especialmente con el uso seguido (56).

Los antisépticos y desinfectantes son agentes utilizados para reducir la patogenicidad de los microorganismos capaces de causar infecciones. Los antisépticos se usan como medicamentos en humanos o animales, mientras que los desinfectantes se usan en superficies u objetos inanimados. Los antisépticos se usan comúnmente en odontología como enjuagues bucales, medicamentos para el conducto radicular y productos para la higiene de las manos (5,6).



Es importante entender la diferencia entre los conceptos de esterilización, desinfección y antisepsia. La esterilización se basa en la eliminación total de los microorganismos viables, incluidos virus y esporas. Esto requiere la aplicación sostenida de altas temperaturas, productos químicos y/o radiación. Es el nivel más alto de limpieza que se puede alcanzar y es un requisito para la reutilización de instrumentos dentales, con el fin de evitar infecciones cruzadas en el entorno de la práctica dental (57).

La desinfección implica el uso de elementos químicos para eliminar la mayor parte de organismos patógenos en superficies u objetos. La desinfección conduce a una reducción de la patogenicidad, pero no elimina por completo todos los microorganismos. No es práctico ni posible esterilizar algunos objetos en la cirugía dental, como las mesas de trabajo, sin embargo, es bien sabido que estos objetos presentan un riesgo de transmisión de infecciones debido a que los microorganismos viables se depositan en sus superficies a través de gotas, aerosoles o directamente. contacto de instrumentos o manos y guantes de los médicos. La desinfección es un componente clave en la prevención de infecciones cruzadas en el entorno de la práctica dental (5,57).

La antisepsia se refiere al uso de productos químicos para reducir la cantidad de organismos patógenos en una superficie viva, como la piel o la mucosa oral. La antisepsia puede usarse para prevenir el desarrollo de infecciones, asistir en el manejo de una infección activa o para prevenir infecciones cruzadas (15,17,57).

2.20.1. Clorhexidina

La clorhexidina, en sus diferentes formas (digluconato, acetato y clorhidrato), es el conservante de elección y ampliamente utilizado debido a su eficacia comprobada. Reduce la formación de películas adquiridas, altera el desarrollo bacteriano y la inserción dentaria, lo que conduce a una disminución de hasta el 60% en la placa y la gingivitis. La mayoría de los productos contienen clorhexidina digluconato en concentraciones de 20% o 12% (55,58).

En la década de 1940, científicos de la empresa británica Imperial Chemical Industries descubrieron la clorhexidina durante un estudio sobre el tratamiento de la malaria. Durante sus investigaciones, desarrollaron un grupo de compuestos conocidos como polibiguanidas, que resultaron ser

eficaces para combatir una amplia variedad de microorganismos. En 1954, estos compuestos se lanzaron al mercado como antisépticos para tratar heridas en la piel. Con el tiempo, su uso se extendió a pacientes médicos y quirúrgicos, siendo muy apreciados por los cirujanos (5,58).

En el campo de la odontología, la clorhexidina se utilizó originalmente para desinfectar la boca y tratar problemas en la pulpa dental. En 1970, un estudio importante realizado por Løe y Schiott en el área de la periodoncia reveló que enjuagarse dos veces al día con una solución al 0,2% de gluconato de clorhexidina, sin cepillarse los dientes de forma regular durante 60 segundos, puede prevenir la acumulación de placa y la aparición de gingivitis, una enfermedad de las encías. Este estudio demostró los beneficios de la clorhexidina en la salud bucal (17,55).

La clorhexidina es un compuesto orgánico derivado de la guanidina; tiene efectos bacteriostáticos a bajas concentraciones y efectos bactericidas a altas concentraciones. Este compuesto es uno de los desinfectantes más utilizados en preparaciones para lavado de manos, geles y líquidos orales y preparaciones vaginales (5,6).

La clorhexidina es una bisbiguanida (dos biguanidas unidas); por lo tanto, es difícil de disolver en agua, pero se disuelve fácilmente en alcoholes. Por lo tanto, se utiliza en forma de sales que se disuelven fácilmente en agua, por ejemplo, acetato o gluconato. En un ambiente acuoso, la sal se disocia y se forma un catión, que forma un fuerte enlace con la pared celular bacteriana. Debido a que las capas externas de las células están dañadas, la clorhexidina penetra a través de la pared celular o la membrana celular, probablemente por difusión pasiva. Destruye la membrana celular, lo que lleva a la lisis celular(55,58).

La clorhexidina se une fuertemente no solo a la mayoría de las bacterias sino también al epitelio de la cavidad bucal; por lo tanto, el efecto antimicrobiano puede conservarse hasta 12 horas o más. A pesar de las ventajas de la clorhexidina, su actividad depende del pH y se reduce en presencia de materia orgánica y agua dura. La clorhexidina necesita protegerse de la luz solar, que provoca su fotodegradación, y sus soluciones son estables en medio inerte o ligeramente ácido ambiente, preferiblemente pH 5 (54,55).

La clorhexidina no tiene efecto biocida sobre las esporas y tiene ningún efecto sobre las micobacterias. Las sales de clorhexidina se utilizan



como agentes antisépticos para la desinfección de la piel debido a su suavidad y no penetración a través de la piel, y también son utilizados como productos de higiene bucal (enjuague bucal). La clorhexidina también se utiliza para la limpieza del instrumental quirúrgico. Otro antiséptico derivado de la guanidina es la alexidina [1,1'-hexametileno bis[5-(2-etilhexil) biguanida]. Los efectos adversos más comunes son la pigmentación de dientes de color marrón, algunas de las membranas de restauración y mucosa, especialmente la parte posterior de la lengua (5,55,56).

Los cambios en el color de la superficie de los dientes, la lengua y la mucosa oral son los famosos efectos secundarios de los productos que contienen clorhexidina. Se cree que este cambio de color puede ser el resultado de la interacción entre la sal de clorhexidina en la boca y los taninos en algunos alimentos, como el té y las uvas, aunque las concentraciones y las dosis también pueden ser un factor determinante. El uso de clorhexidina 0,1% produce menos cambios en el color, pero también tiene menos eficacia en la prevención de placas y gingivitis en comparación con el 0,12% de clorhexidina (59).

2.20.2. Hexetidina

La hexetidina es un derivado de la pirimidina con propiedades antisépticas y capacidad para acelerar la cicatrización después de la cirugía periodontal. Tiene acción inhibitoria de la placa, que se refuerza cuando se combina con sales de zinc. Su tiempo de acción es de 1-3 horas. Aunque se ha estudiado su eficacia en la curación de úlceras aftosas, no se ha encontrado beneficio adicional en comparación con la higiene oral convencional. Sin embargo, su uso en concentraciones superiores al 0,1% puede causar úlceras orales. En resumen, la hexetidina es un antiséptico con ciertos beneficios en la cicatrización postcirugía periodontal y la inhibición de la placa, pero su efectividad en la curación de úlceras aftosas es limitada y su uso en altas concentraciones debe ser cauteloso para evitar úlceras orales (55).

2.20.3. Triclosán

El triclosán es un antiséptico bisfenol clorado que se ha utilizado en jabones y pastas de dientes. A una concentración del 0,2% como colutorio, tiene un efecto moderado para inhibir la placa y su actividad antimicrobiana dura aproximadamente cinco horas. Su acción se ve reforzada por la adición de citrato de zinc o del copolímero éter polivinilmetacrílico del ácido maleico (5,6).

Además de su papel en el control de la placa, el triclosán también parece tener importancia en el control de la gingivitis debido a su efecto antiinflamatorio. Comparado con el fluoruro sódico, tiene una actividad antiplaca similar, pero es inferior a la clorhexidina al 0,12%. No se han observado efectos adversos significativos con el uso de esta sustancia. En resumen, el triclosán es un antiséptico con propiedades inhibitoras de la placa y efecto antiinflamatorio, pero su eficacia antiplaca es menor que la clorhexidina y similar al fluoruro sódico (57).

2.20.4. Hipoclorito de sodio

El hipoclorito de sodio se usa comúnmente como agente de irrigación durante la terapia del conducto radicular. Es tóxico para los tejidos vivos y capaz de disolver materia orgánica. Causará una irritación significativa si se extruye más allá del área apical del diente. El hipoclorito de sodio se usa ampliamente en odontología como irrigante intracanal, para desbridamiento y desinfección de conductos radiculares. Aunque se considera seguro, su uso inapropiado puede ocasionar percances graves (60).

El hipoclorito de sodio (NaOCl) es un importante irrigante intracanal eficaz y se ha utilizado en odontología desde hace más de 60 años. La solución se aplica a los conductos durante y después de la preparación mecánica en una concentración que va del 0,5% al 5,25%. La justificación del uso de NaOCl se basa en su capacidad para disolver el tejido pulpar necrótico y vital, su eficacia como desinfectante contra bacterias gram-positivas y gramnegativas de amplio espectro, hongos, esporas, virus, y sus propiedades de lubricación. Sin embargo, si entra en contacto con tejidos blandos vitales fuera del sistema de canales, puede producir efectos tóxicos graves como hemólisis, ulceración y necrosis tisular (5,60).

Los odontólogos deberán tomar todas las precauciones posibles para prevenir accidentes con hipoclorito de sodio, éste se almacena en contenedores etiquetados y fácilmente identificables; las jeringas deben usarse y revisarse cuidadosamente antes de inyectar a los pacientes. El uso de un dique de goma es obligatorio para aislar el diente sometido a tratamiento de conducto (5).

2.20.5. Hidróxido de calcio

Los cementos de hidróxido de calcio se emplean para cubrir áreas específicas de cavidades profundas o para el recubrimiento pulpar directo. Estos ce-

mentos son útiles en los procedimientos indirectos de recubrimiento pulpar que implican dentina cariada debido a su acción antibacteriana (61).

Los revestimientos de cavidades de hidróxido de calcio se presentan en forma de pastas que se endurecen al mezclarse. La pasta base de un producto típico contiene ingredientes como tungstato de calcio, fosfato de calcio tribásico y polvos de óxido de zinc suspendidos en un líquido de salicilato de glicol. Por otro lado, la pasta catalizadora contiene polvos de hidróxido de calcio, óxido de zinc y estearato de zinc en un líquido de etilen tolueno sulfonamida. La reacción de fraguado es llevada a cabo por el hidróxido de calcio y un salicilato, formando un disalicilato de calcio amorfo. Además, se agregan rellenos como tungstato de calcio o sulfato de bario para proporcionar radiopacidad al producto (61,62).

El recubrimiento de hidróxido de calcio fotopolimerizable está compuesto por hidróxido de calcio y sulfato de bario, que se usa en varios materiales dentales, que se usan en la resina de metracilada de uretano. Las propiedades importantes de los cementos de hidróxido de calcio son las características térmicas/mecánicas, su solubilidad y el pH que poseen. Las investigaciones han demostrado que estos cementos pueden estimular la formación de puentes protectores de dentina secundaria cuando se aplican a exposiciones pulpares directas. El recubrimiento de hidróxido de calcio teñido automáticamente tiene una menor resistencia a la tracción, resistencia a la compresión y un módulo elástico en comparación con una base de alta resistencia. El tiempo establecido es de 2,5 a 5,5 minutos, pero la resistencia de estos cementos continuará aumentando durante 24 horas (61).

Las bases de hidróxido de calcio poseen una solubilidad que se ha medido en varios disolventes durante varios períodos de inmersión y se ha encontrado que es significativa. Es necesaria cierta solubilidad del hidróxido de calcio para lograr sus propiedades terapéuticas, aunque no se conoce un valor óptimo. Claramente, el uso de procedimientos de grabado ácido y barniz en presencia de revestimientos de hidróxido de calcio debe hacerse con cuidado. El pH de los productos comerciales se ha medido entre 9,2 y 11,7. El exceso de hidróxido de calcio que no se combina con el disalicilato de calcio tiene la capacidad de estimular la formación de dentina secundaria cerca de la pulpa dental. Además, este exceso de hidróxido de calcio también muestra acción contra bacterias (5,61,62).

2.21. Dosificación de antimicrobianos (1,4,5,15,17,56).

Fármaco	Dosis	Presentaciones
Penicilina V (Fenoximetilpenicilina)	<p>Vía Oral:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Adultos: 650 mg cada 6 u 8 horas. - Niños: 50 000 UI/kg/día (cada 8 horas), durante un periodo 7 días en faringitis estreptocócica. 	<p>Tabletas 650 mg</p>
Amoxicilina	<p>Vía Oral:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Adultos: Se puede administrar 500 mg cada 8 horas o de 750 a 1000 mg de 8 a 12 horas por 7 días Máximo 4,5 g al día. - Niños: 50 mg/kg/día; cada 8 h por 7 días. 	<p>Comprimidos 500 mg; 750 mg y 1g</p> <p>Cápsula 250mg; 500 mg</p> <p>Suspensión oral: 125 mg/5 mL 250 mg/5 mL 500 mg/5 mL 400 mg/5 mL 800 mg/5 mL 1000 mg/5 mL</p>

<p>Ampicilina</p>	<p>Vía Oral:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Adultos: 500 mg a 1 g cada 6 horas, durante 7 a 10 días. - Niños: 100 a 200 mg/kg dividido en 4 tomas diarias, durante al menos 7 días. <p>Vía intravenosa (IV):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Adultos: 1 a 2 g cada 4 a 6 horas, administrado lentamente por vía IV o mediante una bomba de infusión. - Niños: 50 a 100 mg/kg al día, dividida en 4 dosis, con una dosis máxima de 200-400 mg/kg al día. 	<p>Tabletas 250 mg; 500mg, 1 g</p> <p>Suspensión oral: 125 mg/5 mL 250 mg/5 mL 500 mg/5 mL</p> <p>Solución inyectable, IV 250 mg, 500 mg, 1 g</p>
<p>Amoxicilina + Ácido Clavulánico</p>	<p>Vía Oral:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Adultos: 500 mg + 125 mg cada 8 horas. 875 mg + 125 mg cada 12 horas. -Niños: 40-80 mg + 125 mg/kg/día (cada 8 horas). 	<p>Tabletas 500 mg + 125 mg 875 mg + 125 mg 1000 mg + 62,5 mg</p> <p>Suspensión oral: 800 mg + 57 mg/ 5 mL 400 mg + 57 mg/5 mL 250 mg + 62,5 mg/5 mL 125 mg + 62.5/ 5 mL</p>

<p>Ampicilina + Sulbactam</p>	<p>Vía oral:</p> <p>- Adultos: 50 a 100 mg por kg de peso corporal al día, cada 8 a 12 horas.</p> <p>- Niños: Si el peso es inferior a 30 kg; se recomienda una dosis de 25 a 50 mg por kilogramo de peso corporal al día, dividida en dos dosis.</p> <p>Si se administra por vía intravenosa (IV) o intramuscular (IM):</p> <p>- Adultos: La dosis recomendada es de 1 g de ampicilina más sulbactam 500 mg, administrada por vía IM o IV cada 6 horas. En casos de infecciones severas, se puede duplicar la dosis.</p> <p>- Niños (expresado en concentración de ampicilina): La dosis recomendada es de 100 mg por kilogramo de peso corporal al día, administrada por vía IM o IV cada 6 horas.</p>	<p>Tabletas</p> <p>440 mg + 294 mg</p> <p>220 mg + 147 mg</p> <p>Suspensión oral:</p> <p>146,6 mg + 98 mg/ 5ml</p> <p>293,32 mg + 196 mg/ 5ml</p>
--------------------------------------	---	---

<p>Amoxicilina + Sulbactam</p>	<p>Vía Oral:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Adultos: 25-100 mg/kg/día cada 12 horas. Durante 5 a 10 días. - Niños: 25 a 50 mg/kg/ día cada 12 horas. 	<p>Tabletas:</p> <ul style="list-style-type: none"> 875 mg + 125 mg 500 mg + 500 mg 250 mg + 250 mg <p>Suspensión oral:</p> <ul style="list-style-type: none"> 250 mg + 250 mg/5mL 125 mg + 125mg/ 5mL
<p>Cefalexina</p>	<p>Vía Oral:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Adultos: 1-4 g/día cada 12 u 8 horas. - Niños: 25-50 mg/kg/día cada 12 u 8 horas. 	<p>Comprimidos</p> <ul style="list-style-type: none"> 500 mg; 750 mg y 1g <p>Cápsulas</p> <ul style="list-style-type: none"> 250gr; 500 mg <p>Suspensión oral:</p> <ul style="list-style-type: none"> 125 mg/5 mL 250 mg/5 mL
<p>Cefadroxilo</p>	<p>Vía Oral:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Adultos: 1 a 2 g/día cada 12 horas. - Niños: 30 mg/kg/día cada 12 horas. 	<p>Comprimido</p> <ul style="list-style-type: none"> 500 mg; 750 mg y 1g <p>Cápsulas</p> <ul style="list-style-type: none"> 250gr; 500 mg <p>Suspensión oral:</p> <ul style="list-style-type: none"> 125 mg/5 mL 250 mg/5 mL 500 mg/5 mL
<p>Cefuroxima</p>	<p>Vía Oral:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Adultos: 250-500 mg cada 12 horas. - Niños: 30 a 50 mg/kg/d cada 12 horas. <p>Vía IV o IM:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Adultos: 750 mg cada 8 horas. 	<p>Comprimidos</p> <ul style="list-style-type: none"> 250 mg; 500 mg; 750 mg y 1g <p>Suspensión oral:</p> <ul style="list-style-type: none"> 125 mg/5 mL 250 mg/5 mL <p>Solución inyectable</p> <ul style="list-style-type: none"> 750 mg

<p>Azitromicina</p>	<p>Vía oral:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Adultos: 500 mg cada 24h durante 3 días. 500 mg en el primer día, seguida de 250 mg al día durante los siguientes 4 días. - Niños: En el primer día, se sugiere una dosis de 10 mg/kg. Durante los siguientes 4 días, la dosis diaria recomendada es de 5 mg/kg. En otra opción, se puede administrar una dosis única diaria de 10 mg/kg durante 3 días. 	<p>Tableta 500 mg Suspensión oral: 200 mg/5 mL 400 mg/5 mL</p>
<p>Eritromicina</p>	<p>Vía Oral:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Adultos: 1,2 g por día cada 12 u 8 horas. - Niños: 30-50 mg/kg por día cada 12 u 8 horas. 	<p>Tableta 500 mg; 600 mg Suspensión oral: 200 mg/5 mL 250 mg/5 mL 400 mg/5 mL</p>

Claritromicina

Vía oral:

- Adultos:

500 mg cada 12 h por 5 días.

También se puede administrar una dosis de 500 mg en el primer día, seguida de 250 mg al día durante los siguientes 4 días.

- Niños:

15 mg/kg peso/día, en 2 tomas.

Tableta

500 mg

Suspensión oral:

125 mg/5 mL

250 mg/5 mL

Clindamicina

Vía Oral:

- Adultos:

De 600 mg a 1,8 g por día cada 8 horas.

- Niños de 8 a 25 mg/kg por día cada 8 horas.

Comprimidos y Cápsulas

300 mg

<p>Minociclina</p>	<p>Vía Oral:</p> <p>- Adultos: Infecciones leves, se recomienda una dosis de 200 mg como dosis inicial, seguida de 100 mg cada 24 horas. Infecciones graves, crónicas o sistémicas, la dosis recomendada es de 100 mg cada 12 horas.</p> <p>- Niños: Infecciones leves, se sugiere una dosis de 4 mg/kg en el primer día (puede administrarse en una sola dosis diaria o dividirse en dos dosis de 2 mg/kg cada 12 horas), seguido de 2 mg/kg cada 24 horas. Infecciones graves, la dosis recomendada es de 4 mg/kg cada 24 horas.</p>	<p>Tabletas 50 mg; 100 mg. Cápsulas 100 mg</p>
<p>Ciprofloxacina</p>	<p>Vía Oral:</p> <p>- Adultos: 500 mg cada 12 horas durante 10 días.</p> <p>- Niños: 20 a 30 mg/kg por día repartido en 2 tomas. No se debe sobrepasar los 1,5 g por día.</p>	<p>Tabletas 250mg; 500 mg; 750 mg Cápsulas 250mg; 500 mg</p>



Aciclovir

Vía oral:

En episodio agudos de herpes simple no genital:

-En adultos y niños mayores a 2 años se administran 200 mg (400 mg para pacientes inmunodeprimidos) 5 veces por día durante 5 días o más dependiendo de la gravedad del episodio.

En bebés desde 1 mes hasta niños de 2 años se administra la mitad de la dosis para adulto.

Para tratamiento de Herpes zoster:

En adultos se administran 800 mg 5 veces al día durante 7 días.

- Niños

Bebés de 1 mes a infantes de 2 años, 200 mg cada 6 horas por 5 días.

Niños de 2 a 6 años, 400 mg cada 6 horas por 5 días.

Niños de 6 a 12 años, 800 mg cada 6 horas durante 5 días.

Tableta

200, 400 mg y 800 mg

Cápsula

200 mg

Tabletas dispersables

400 mg y 800 mg

Suspensión oral

100 mg/5 mL

200 mg/5 mL

400 mg/5 mL

<p>Valaciclovir</p>	<p>Vía Oral: Para episodios agudos de herpes simple se administran 500 mg cada 12 horas durante un periodo de 5 a 10 días. Tratamiento crónico preventivo de Herpes genital: 1 dosis de 500 mg por día durante un periodo 6 a 12 meses. Tratamiento de Herpes zoster se administra 1g cada 8 horas durante 7 días.</p>	<p>Tableta 500 mg</p>
<p>Valganciclovir</p>	<p>Vía Oral: 900 mg cada 12 horas para tratamiento moderado de citomegalovirus.</p>	<p>Tableta 450 mg</p>
<p>Famciclovir</p>	<p>Vía Oral: 500 mg, cada 12 horas durante 5 a 10 días. Como terapia preventiva para herpes, se consume por lapsos más largos de lo usual.</p>	<p>Comprimido 125 mg, 250 mg y 500 mg</p>
<p>Nistatina</p>	<p>Tratamiento de Candidiasis en la orofaringe: - Adultos y niños mayores a 2 años: 400 000 a 600 000 UI 4 veces por día durante 7 días o hasta la cura clínica. -Niños menores a 2 años: 100 000 a 200 000 UI 4 veces por día.</p>	<p>Suspensión oral 100 000 UI/mL Gotero 100 000 UI/mL Spray 100 000 UI/mL</p>
<p>Ketoconazol</p>	<p>Vía oral: 200 mg al día.</p>	<p>Cápsula, comprimido 200 mg</p>

Fluconazol

Candidiasis de la mucosa oral:

- Adultos:

50-150 mg, 1 dosis/día por 7 a 14 días.

-Niños mayores a 1 mes: 3 a 6 mg/kg, 1 dosis/día por 7 a 14 días.

Candidiasis esofágica:

-Adultos: 50-100 mg, 1 dosis/día por 14 a 30 días.

-Niños mayores a 1 mes: 3mg/kg, 1 dosis/día por 14 a 30 días.

Comprimido

50 mg, 150 mg

Cápsula

150 mg, 200 mg

Itraconazol

Vía Oral:

Candidiasis de la mucosa. oral:

- 100 mg, cada 24h durante 2 semanas.

Cápsula

100 mg

<p>Metronidazol</p>	<p>Infección por bacterias anaerobias:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Adultos y niños mayores a 12 años: 500 mg cada 8 horas, máximo 7 días. -Bebés de 8 semanas hasta niños de 12 años: 20 a 30 mg/kg por día como dosis única o 7,5 mg/kg cada 8 horas por 7 días. - Bebés menores a 8 semanas: 15 mg/kg por día como dosis única o 7,5 mg/kg cada 12 horas. <p>Prevención de infección postoperatoria por bacterias anaerobias, especialmente Bacteroides y Streptococos anaerobios. Adolescentes y niños mayores a 12 años: 500 mg preoperatoriamente o 1,5 g en una dosis antes, durante o después de la intervención quirúrgica.zz</p>	<p>Comprimidos 500 mg Cápsulas 250 mg y 500 mg Suspensión oral 125 mg/5 mL 250 mg/5 mL</p>
<p>Tetraciclinas (Doxiciclina)</p>	<p>Vía oral:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Adultos: 100 a 200 mg cada 12 horas 	<p>Comprimidos 100 y 20 mg</p>

Referencias bibliográficas

1. Hutchings MI, Truman AW, Wilkinson B. Antibiotics: past, present and future. *Curr Opin Microbiol.* 2019; 51:72–80.
2. Mohr KI. History of Antibiotics Research. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2016; 398:237-272.
3. Uddin TM, Chakraborty AJ, Khusro A, Zidan BRM, Mitra S, Emran TB, Dhama K, Ripon MKH, Gajdács M, Sahibzada MUK, Hossain MJ, Koirala N. Antibiotic resistance in microbes: History, mechanisms, therapeutic strategies and future prospects. *J Infect Public Health.* 2021;14(12):1750-1766.
4. Lorenzo-Fernández P, Moreno González A, Leza Cerro J, Lizasoain Hernández I, Moro Sánchez M, Portolés Pérez A. *Farmacología Básica y Clínica.* 19ª ed. México: Editorial Medica Panamericana; 2018.
5. Espinosa Meléndez, M.T. *Farmacología y Terapéutica en Odontología, Fundamentos y guía práctica.* 1ª ed. México: Editorial Medica Panamericana; 2012.
6. Carroll K, Jawetz M, Melnick J, Adelberg E. *Microbiología Médica.* 28ª ed. Mexico: Mc Graw Hill Interamericana; 2017.
7. Negroni M. *Microbiología Estomatológica. Fundamentos y Guía Práctica.* 3ª ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2018.
8. Murray P, Rosenthal K, Pfaller M. *Microbiología médica.* 9ªed. España. Elsevier; 2021.
9. Zaffiri L, Gardner J, Toledo-Pereyra LH. History of antibiotics. From salvarsan to cephalosporins. *J Invest Surg.* 2012;25(2):67-77.
10. Marsh Philip, Martin Michael. *Marsh and Martin's Oral Microbiology.* 6ª ed. Reino Unido: Elsevier; 2016.
11. Mora J, Ospina E, Rodriguez M, Vergara M. *Prescripción consciente de antibióticos en odontología.* Fondo Editorial – Ediciones Universidad Cooperativa de Colombia. Colombia 2023; 2023.
12. Lamont RJ, Hajishengallis GN, Jenkinson HF. *Microbiología e Inmunología.* México: Manual Moderno. 2015.

13. Li X, Liu Y, Yang X, Li C, Song Z. The Oral Microbiota: Community Composition, Influencing Factors, Pathogenesis, and Interventions. *Front Microbiol.* 2022;13:895537.
14. Patil S, Patel P. Bactericidal and Bacteriostatic Antibiotics. *Infections and Sepsis Development.* IntechOpen; 2021.
15. Whalen K. *Farmacología.* 7ª ed. Barcelona: Wolters Kluwer; 2019.
16. Eycler RF, Shvets K. Clinical Pharmacology of Antibiotics. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2019;14(7):1080-1090.
17. Brenner G, Stevens C. *Farmacología básica.* 5ª ed. Barcelona: Elsevier; 2019
18. Moreno AP, Gómez JF. Terapia antibiótica en odontología de práctica general. *Revista ADM.* 2012; LXIX (4):168-75.
19. Rotger R, Martínez M. *Fármacos Antimicrobianos. Mecanismos de Acción y Resistencia.* 1ª ed. Madrid. Editorial Dextra; 2016.
20. Ebimieowei E, Ibemologi A. Antibiotics: Classification and mechanisms of action with emphasis on molecular perspectives. *Int. J. Appl. Microbiol. Biotechnol. Res.* 2016; 4:90-101.
21. Curtis H. *Biología en contexto social.* 8ª ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2022.
22. Tree JJ, Gerdes K, Tollervey D. Transcriptome-Wide Analysis of Protein-RNA and RNA-RNA Interactions in Pathogenic Bacteria. *Methods Enzymol.* 2018; 612:467-488.
23. Katzung B. *Farmacología Básica y Clínica.* 14ª ed. México: McGraw-Hill; 2019.
24. Nepal G, Bhatta S. Self-medication with Antibiotics in WHO Southeast Asian Region: A Systematic Review. *Cureus.* 2018;10(4):e2428.
25. Samaranayake L. *Essential Microbiology for Dentistry.* 5ª ed. India. Elsevier; 2013.
26. Méndez-Mena R, Méndez-Mendoza A, Torres-López JE. Antibiótico-terapia en odontología: ¿Uso racional o indiscriminado? *Salud en ta-*



- basco. 2013;19(2):62-5.
27. Kleva S, Elona K, Edit X, Anis T, Neada H, Suida K. Approach to the current rational use of antibiotics among the albanian dentist community. *J Pharm Bioallied Sci.* 2022;14(2):106-13.
 28. Santacroce L, Passarelli PC, Azzolino D, Bottalico L, Charitos IA, Cazzolla AP, Colella M, Topi S, Godoy FG, D'Addona A. Oral microbiota in human health and disease: A perspective. *Exp Biol Med (Maywood)* 2023; 248(15):1288-1301.
 29. Suárez C, Gudíol F. Beta-lactam antibiotics. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2009;27(2):116-29.
 30. Jesús Flórez. *Farmacología Humana*. 6a ed. España. Elsevier; 2014.
 31. Lima LM, Silva BNM da, Barbosa G, Barreiro EJ. β -lactam antibiotics: An overview from a medicinal chemistry perspective. *Eur J Med Chem.* 2020; 208:112829.
 32. Rang HP, Ritter JM, Flower RJ, Henderson G. *Rang y Dale Farmacología*. 9a ed. Reino Unido; Elsevier, 2020.
 33. Calvo J, Martínez-Martínez L. Mecanismos de acción de los antimicrobianos. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2009;27(1):44-52.
 34. Brunton L, Lazo J, Parker K. *Goodman y Gilman-Las bases Farmacológicas de la terapéutica*. 11ª ed. México: McGraw-Hill Interamericana; 2007.
 35. Guzmán Tellez MA, Palencia Díaz R. *Manual de terapéutica odontológica*. 1ª ed. Bogotá: Editorial Pontificia Universidad Javeriana; 2019.
 36. Astocondor-Salazar L. Betalactamasas: la evolución del problema. *Rev Peru Investig Salud.* 2018;2(2):42-9.
 37. Barcelona L, Marin M, Stamboulían D. Betalactámicos con inhibidores de betalactamasas amoxicilina-sulbactam. *Medicina (B Aires).* 2008;68(1):65-74.
 38. Lima LM, Silva BNMD, Barbosa G, Barreiro EJ. β -lactam antibiotics: An overview from a medicinal chemistry perspective. *Eur J Med Chem.* 2020 ;208:112829.

39. Suárez C, Gudiol F. Antibióticos betalactámicos. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2009;27(2):116-29.
40. Tooke CL, Hinchliffe P, Bragginton EC, Colenso CK, Hirvonen VHA, Takebayashi Y, et al. β -Lactamases and β -Lactamase Inhibitors in the 21st Century. *J Mol Biol.* 2019;431(18):3472-500.
41. Yahav D, Giske CG, Gramatniece A, Abodakpi H, Tam VH, Leibovici L. New β -Lactam- β -Lactamase Inhibitor Combinations. *Clin Microbiol Rev.* 2020 11;34(1):e00115-20.
42. Rodríguez Z, Tolón B, López M. Antibióticos cefalosporánicos: Actualidades y perspectivas. *Rev Cenic.* 2012;44(1).
43. Zinner SH. Antibiotic use: present and future. *New Microbiol.* 2007;30(3):321-5.
44. Arthur H. Jeske. *Contemporary Dental Pharmacology: Evidence-Based Considerations.* 19a ed. Estados Unidos: Springer 2019.
45. Álvarez-Hernández DA, Garza-Mayén GS, Vázquez-López R. Quinolones. Nowadays perspectives and mechanisms of resistance. *Rev Chilena Infectol.* 2015;32(5):499-504.
46. Prats G, Pumarola T, Mirelies B. *Microbiología y Parasitología Médicas.* 2a ed. Buenos Aires; Editorial Médica Panamericana S.A.; 2023.
47. Agut H. Antivirales (a excepción del virus de la inmunodeficiencia humana y la hepatitis). *EMC - Tratado de Medicina.* 2022;26(2):1-10.
48. Kausar S, Said Khan F, Ishaq Mujeeb Ur Rehman M, Akram M, Riaz M, Rasool G, Hamid Khan A, Saleem I, Shamim S, Malik A. A review: Mechanism of action of antiviral drugs. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2021;35:20587384211002621.
49. Patil A, Goldust M, Wollina U. Herpes zoster: A Review of Clinical Manifestations and Management. *Viruses.* 2022;14(2):192.
50. Kably B, Launay M, Derobertmeasure A, Lefeuvre S, Dannaoui E, Billaud EM. Antifungal Drugs TDM: Trends and Update. *Ther Drug Monit.* 2022;44(1):166-197.
51. Campoy S, Adrio JL. Antifungals. *Biochem Pharmacol.* 2017;133:86-96.

52. Fuentefria AM, Pippi B, Dalla Lana DE, Donato KK, de Andrade SF. Antifungals discovery: an insight into new strategies to combat antifungal resistance. *Lett Appl Microbiol*. 2018;66(1):2-13.
53. Hutchings MI, Truman AW, Wilkinson B. Antibiotics: past, present and future. *Curr Opin Microbiol*. 2019;51:72-80.
54. Jan Lindhe, Niklaus P. Lang. *Periodontología Clínica e Implantología Odontológica*. 6ª edición. Editorial Médica Panamericana; 2017.
55. Stawarz-Janeczek M, Kryczyk-Poprawa A, Muszynska B, Opoka W, Pytko-Polonczyk J. Disinfectants Used in Stomatology and SARS-CoV-2 Infection. *Eur J Dent*. 2021;15(2):388-400.
56. Durán CE. *El Libro Verde de los Medicamentos*. 5ª ed. Quito: Publiasesores; 2021.
57. Sawada K, Fujioka-Kobayashi M, Kobayashi E, Schaller B, Miron RJ. Effects of Antiseptic Solutions Commonly Used in Dentistry on Bone Viability, Bone Morphology, and Release of Growth Factors. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2016;74(2):247-54.
58. Vergara-Buenaventura A, Castro-Ruiz C. Use of mouthwashes against COVID-19 in dentistry. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2020;58(8):924-927.
59. Benegiamo M, Sammarro A, Rella E, D'Addona A, Garcia-Godoy F. Using antiseptic mouthrinses to reduce Sars-Cov2 oral viral load. *Electron J Gen Med*. 2021;18(1):1-2.
60. Goswami M, Chhabra N, Kumar G, Verma M, Chhabra A. Sodium hypochlorite dental accidents. *Paediatr Int Child Health*. 2014;34(1):66-9.
61. Alhadj MN, Daud F, Al-Maweri SA, Johari Y, Ab-Ghani Z, Jaafar M, Naito Y, Prananingrum W, Ariffin Z. Effects of calcium hydroxide intracanal medicament on push-out bond strength of endodontic sealers: A systematic review and meta-analysis. *J Esthet Restor Dent*. 2022 Dec;34(8):1166-1178.
62. Estrela C, Cintra LTA, Duarte MAH, Rossi-Fedele G, Gavini G, Sousa-Neto MD. Mechanism of action of Bioactive Endodontic Materials. *Braz Dent J*. 2023;34(1):1-11.

Capítulo 3



Analgésicos y antiinflamatorios



3.1 Conceptos generales

El término analgésico proviene del prefijo griego “a” que significa carencia o falta y “algos” que significa dolor, siendo el motivo principal por el cual los pacientes concurren a la consulta odontológica. Los analgésicos son considerados los fármacos más prescritos en el área de la salud, incluso se los usa para controlar migrañas o cefaleas, estos medicamentos en su mayoría suelen ser de venta libre, sin embargo, necesitan una receta médica para ser adquiridos (1).

La Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP por sus siglas en inglés), en su última actualización manifiesta que: “El dolor es una experiencia sensorial y emocional desagradable, asociada o similar a una lesión tisular real o potencial”(2).

En la antigüedad y edad media, los únicos agentes terapéuticos para el control del dolor y la fiebre, eran compuestos (salicilaldehído) que se encontraban en la corteza de los sauces, (*Saalix alba o Saalix nigra*), estos compuestos posteriormente dieron lugar al ácido acetilsalicílico (Aspirina®), otro compuesto que se utilizaba antiguamente eran los provenientes de la corteza de quina (*Cinchona officinalis*), especialmente la quinina, este compuesto presentaba actividad antimalárica y antipirética; es así que a partir de la escasez de la quinina se buscaron nuevas alternativas farmacológicas (3). Es así que el paracetamol o también conocido como acetaminofén fue sintetizado por primera vez en 1878 por Morse; luego Van Mering en 1887 comenzó a utilizar este compuesto en la clínica con fines analgésicos (4). Más adelante, Brodie y Axelrod en 1950, realizaron estudios que permitieron el redescubrimiento del acetaminofén para finalmente, poder comercializarlo como un analgésico no esteroideo y no opioide (4,5). Para el año de 1970 el paracetamol se convirtió en el analgésico de primera elección, para combatir el dolor y la fiebre (5).

Otros compuestos con propiedades analgésicas muy utilizadas son los opioides, estos fueron utilizados en la época de los egipcios, los mismos que mencionaron las propiedades analgésicas y antidiarreicas que poseía el opio. Posteriormente, los romanos y los griegos describieron la manera de como elaborar y usar el opio(5). En Europa en el siglo XIX se comenzó a emplear el opio con fines placenteros, en 1805 Friedrich Sertürner decidió se-

parar la morfina del opio y lo nombraría morphium, en 1855 la creación de la jeringa hipodérmica por Alexander Wood permitió iniciar la terapia parenteral, siendo esta utilizada en las guerras civiles(6). En 1874 C. R. Wright calentó la morfina con el ácido acético, dando como resultado la heroína. Strübe, en 1898 compartió información de estudios realizados en pacientes con tuberculosis y el uso de la heroína. En Estados Unidos se prohibió la comercialización, producción y uso de la heroína, siendo esta medida adoptada por la Sociedad de Naciones (SN) y la mayoría de los países, excepto Reino Unido, ya que aquí se lo podía ocupar de manera controlada como analgésico (7).

3.2 Dolor

El dolor es definido como una sensación desagradable, que afecta a nivel emocional y sensorial, cuando hay la presencia o posible aparición de una lesión, cabe destacar que el dolor es un fenómeno subjetivo y que puede estar o no relacionado con la lesión o la enfermedad que manifiesta el paciente (8).

El origen específico del dolor es desconocido, sin embargo, se presume que puede ser debido a una sensación que experimenta la persona al momento que existe un daño tisular potencial, siendo este ocasionado por dos componentes, el discriminativo sensorial (comprende las cualidades sensoriales del dolor tales como: localización, intensidad, calidad y características temporo-espaciales); y afectivo-emocional (constituye la presencia de emociones generadas por el dolor)(9).

El dolor se puede diferenciar según su mecanismo fisiopatológico en nociceptivo y neuropático.

Nociceptivo: las terminaciones nerviosas que se encuentran libres captan el dolor como respuesta a un agente nocivo, existiendo una relación recíproca entre el dolor percibido y la intensidad del estímulo (8).

Neuropático: se ocasiona por un daño en el sistema nervioso central (SNC) y sistema nervioso periférico (SNP), y que persiste por un lapso después que el estímulo se ha retirado. El paciente va a referir un dolor desproporcionado(10).



No obstante, se debe mencionar que existe una alta prevalencia de dolor combinado, pudiendo darse un dolor con componentes tanto noci-ceptivo como neuropático(10).

3.3. Tipos de dolor

Los diversos tipos de dolor se resumen en la Figura 1.

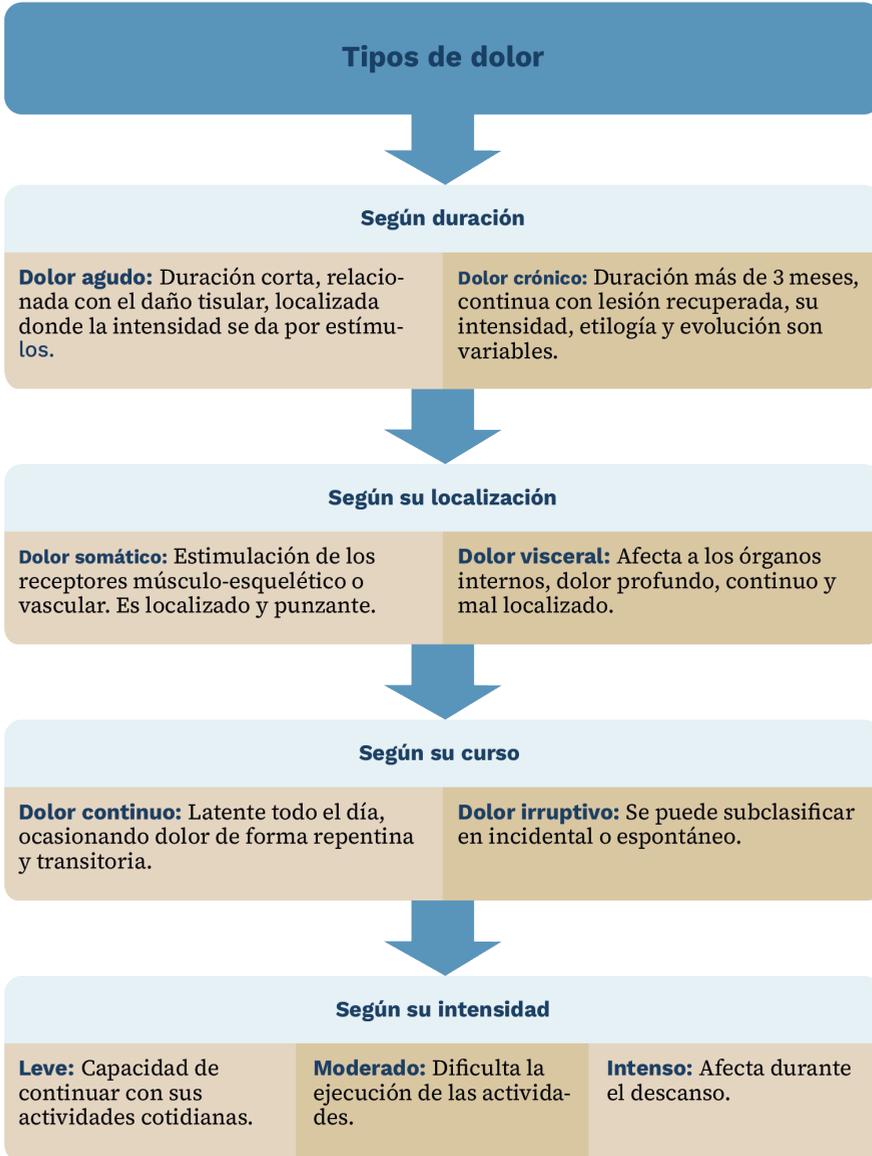


Figura 1. Clasificación de los tipos de dolor (10).

3.4. Escalas del dolor

Definir el dolor es complejo, debido a que se considera como una experiencia individual y subjetiva, es por ello, que se requiere de un elemento que pueda evaluar el nivel de dolor (11).

La Escala Visual Análoga (EVA), es una herramienta que evalúa la intensidad de dolor, mediante una línea horizontal de 10 cm, el extremo izquierdo indica la ausencia (0) o menor intensidad de dolor (4 a 6), mientras que el extremo derecho indica la mayor intensidad de dolor (7 a 10) (11).

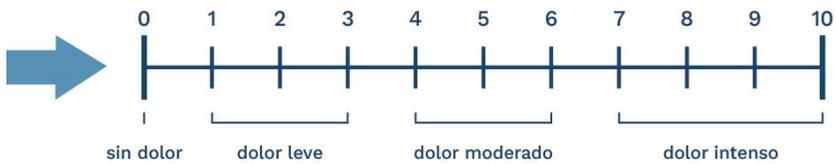


Figura 2. Escala Visual Análoga (EVA) (11).

Para hacer más factible la evaluación de la intensidad en pacientes pediátricos se puede utilizar caras con expresiones faciales, a cada una se les asigna un valor del 0 (sin dolor) al 6 (máximo dolor), con la finalidad de que el paciente identifique de manera fácil la intensidad de su dolor. (Figura 3) (11).

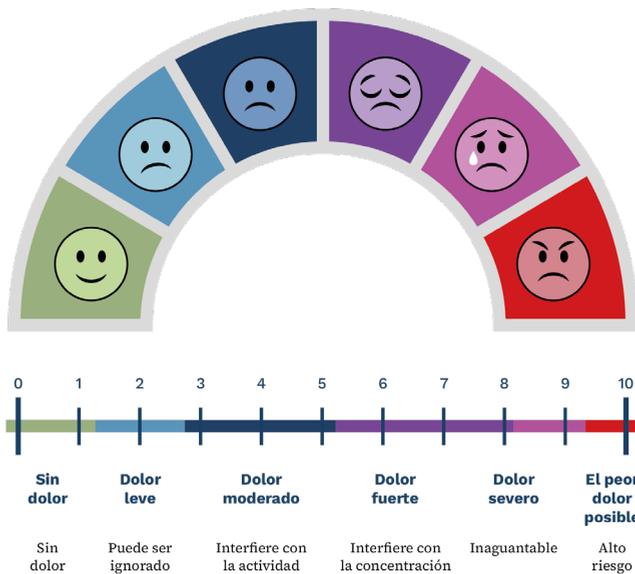


Figura 3. Expresiones faciales para evaluar la intensidad del dolor (11).

Por lo tanto, en función del tipo de dolor la Organización de la Salud recomienda el uso de analgésicos, antiinflamatorios u opiodes, descritos en la figura 4.

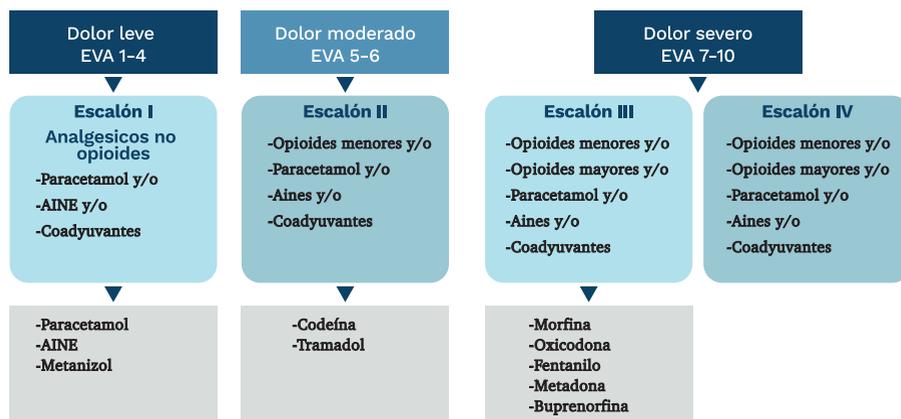


Figura 4. Escala analgésica de la Organización de la Salud (11,12).

3.5. Dolor, inflamación y fiebre

La asociación entre la inflamación y el dolor agudo se da mediante la liberación de mediadores bioquímicos (histamina, serotonina y heparina), que ante la presencia de estímulos nocivos va a producir una sensibilidad en el nociceptor, aumentando la elaboración y la transmisión de estímulos. Produciendo una disminución del umbral nociceptivo, facilitando la respuesta para recuperar los tejidos (13,14).

Por otro lado, el dolor crónico se distingue por la presencia de sensibilidad en la médula espinal, y la estimulación de las vías nociceptivas las cuales se propagan al cerebro medio y a la médula, también, se produce la activación del sistema descendente del dolor. La fiebre generalmente puede manifestarse cuando hay la presencia de dolor, sin embargo, pueden o no existir signos de inflamación, reforzando así la creencia, que la presencia de fiebre es una respuesta anormal que produce el organismo, más que una respuesta generada por las defensas del cuerpo humano (13,14).

3.5.1. Dolor en el ámbito odontológico

La odontalgia o también llamado dolor dental se presenta debido a que la pulpa dental, que es el órgano vital del diente, se encuentra inervada por polimodales, nociceptores C, fibras Aβ y Aδ. Esto permite que se pueda respon-

der a estímulos de múltiples orígenes, la magnitud del dolor y la inflamación que presente dependerá de la intensidad del daño que exista. A continuación, en el siguiente cuadro se describirá las causas de dolor en odontología (Figura 4) (15).

Caries	- Grado de dolor según la extensión de la cavidad y el tiempo de exposición a estímulos térmicos .
Fractura de esmalte	- En dientes vitales el malestar es ocasionado por la irritación de las terminaciones nerviosas. - En dientes desvitalizados el dolor se origina por el movimiento del ligamento periodontal durante la masticación.
Enfermedad periodontal	- Dolor del tejido gingival: malestar somático Superficial. - Dolor periodontal periapical: malestar somático y profundo.
Pericoronaritis	- Dolor por inflamación de la encía que bordea la corona.
Hipersensibilidad dentaria	- Dolor generado por estímulos térmicos que irritan las terminales nerviosas.

Figura 5. Causas de dolor en odontología (16).

3.6. Analgésicos-Antitérmicos

Los analgésicos son principios activos cuya función principal es disminuir o inhibir la percepción del dolor, sin afectar los estímulos sensitivos, táctiles y térmicos. La mayoría de los dolores dentales que requieren analgésicos se debe a la presencia de una inflamación en los tejidos bucales, siendo esta el resultado de varios factores, como una infección, un trauma o después de realizar un procedimiento quirúrgico (1,17).

Es importante tener en cuenta que estos calmantes no tienen efecto terapéutico alguno sobre la enfermedad subyacente, ya que básicamente actúan bloqueando la sensación de dolor que experimenta el individuo. Por lo tanto, su función es complementaria a otros tratamientos, siendo su administración de forma individual o combinada, para aumentar su efectividad (16,17).

Los analgésicos se pueden clasificar en primarios, secundarios y coadyuvantes. Los analgésicos primarios de los cuales se hablará más adelante de una forma más detallada, se distinguen 3 tipos, en primer lugar, se puede encontrar los analgésicos-antitérmicos puros como el paracetamol y metamizol; como segunda clasificación se encuentran los analgésicos-antiinflamatorios, estando dentro de ellos el ácido acetilsalicílico (AAS), ibuprofeno, inhibidores selectivos y no selectivos COX y finalmente se encuentran los opioides. (Figura 5) (18).



Figura 6. Clasificación de los analgésicos (16).

Tanto los analgésicos-antitérmicos puros como los analgésicos-antiinflamatorios son prescritos para el manejo del dolor leve a moderado. Los opioides son indicados comúnmente para el dolor severo, por ello, es importante conocer la intensidad del dolor para realizar una selección de terapia analgésica oportuna en el alivio satisfactorio del dolor (19).

Los antitérmicos son fármacos indicados para combatir los estados febriles, debido a la actividad inhibitoria que presenta sobre la síntesis de las prostaglandinas, con la finalidad de regular la función del hipotálamo, siendo el órgano encargado de controlar la temperatura (20).

Dentro de los fármacos que destacan, se puede encontrar el paracetamol que es considerado uno de los fármacos de primera elección, para controlar el dolor y la fiebre. Como segunda opción se puede encontrar al metamizol, debido a su acción analgésica y antipirético, es un fármaco indicado en pacientes que presentan una reacción alérgica al paracetamol (16, 20).

3.6.1. Paracetamol

También conocido como acetaminofén, es el analgésico y antipirético más empleado a nivel mundial, sin embargo, este fármaco no es considerado un antiinflamatorio (15, 21).

3.6.1.1. Indicaciones terapéuticas

El paracetamol puede ser indicado sin la necesidad de receta médica, se pueden encontrar en presentaciones individuales o combinados con otros principios activos. Aunque se considera que son fármacos relativamente seguros, pueden presentar reacciones adversas como una intoxicación accidental durante la niñez o producir hepatotoxicidad en altas dosis. Se debe evitar la interacción con fármacos hepatotóxicos, y tener precaución en la dosificación en pacientes con problemas renales o hepáticos (19, 20). En Ecuador, este fármaco es de venta libre, y se comercializa en diversas presentaciones tales como: comprimidos, cápsulas, soluciones, entre otros (20).

El paracetamol está indicado en dolor leve a moderado, así como también para el tratamiento febril (22). En odontología es el fármaco de primera elección para el manejo del dolor dental y suele ser utilizado en combinación con los AINES para analgesia multimodal con el fin de obtener un efecto sinérgico.

3.6.1.2. Mecanismo de acción

El mecanismo de acción no es del todo claro, sin embargo, se menciona que el efecto analgésico se produce por el bloqueo de las enzimas COX al SNC, este bloqueo se produce por la inhibición de la isoforma COX3, ocasionando que el umbral del dolor aumente. Por otro lado, activa la acción de las vías serotoninérgicas descendentes bloqueando el paso de señales nociceptivas hacia la médula espinal. El efecto antitérmico se produce por el bloqueo de la síntesis de Prostaglandina E1 en el hipotálamo, que es el órgano encargado de controlar la temperatura (22,23).

3.6.1.3. Farmacocinética

Absorción: rápida, eficaz y completa por vía oral, la concentración plasmática va a depender de la presentación del fármaco con un lapso de 30 minutos a 2 horas (20,22). **Distribución:** la unión a proteínas plasmáticas es variable entorno al 20 a 50% (24) **Metabolismo:** aproximadamente el 90 al 95% es metabolizado en el hígado y es eliminado por medio de la orina (20) **Eliminación:** su eliminación se da de manera mayoritaria mediante la orina, como un conjugado con el ácido glucurónico y, en menor cantidad, como ácido sulfúrico y cisteína; menos del 5% se excreta en forma inalterada (20).



3.6.1.4. Interacciones y contraindicaciones

A continuación, se describirá las interacciones y contraindicaciones más comunes respecto al paracetamol (25).

Embarazo: el paracetamol es considerado dentro de la categoría B. Usar dosis excesivas puede causar daño hepático o daño renal

Alcoholismo crónico: puede llevar al paciente a la incidencia de hemorragias digestivas. Se debe tener en cuenta que no deben administrarse más de 2 g/día.

Anemia: pueden llegar a manifestarse alteraciones sanguíneas, se debe evitar tratamientos prolongados.

Anemia por déficit de G6PD: se han logrado mirar casos de hemólisis (22).

Consumo con otras formulaciones con paracetamol: por lo general los antigripales contiene en su formulación paracetamol, aumentando la dosis diaria si se consume en conjunto.

3.6.1.5. Dosis Recomendada

Adultos: 1 comprimido de 500 mg a 1000 mg cada 4 a 6 horas, según la intensidad del malestar, sin exceder la dosis máxima durante las 24 horas. En el caso de adolescentes de 12 a 18 años con pesos corporales entre 43 y 65 Kg, lo aconsejable es no sobrepasar 5 comprimidos de 500 mg en un día (26). Dosis Máxima: 4 gramos al día (22).

3.6.2. Metamizol

El metamizol, conocido también como dipirona, es un medicamento con características analgésicas y antipiréticas, debido a la presencia del ion magnesio (Mg) en su formulación le confiere también un efecto espasmolítico. Este medicamento se encuentra disponible en presentaciones de administración oral y venosa (27). El metamizol es considerado un fármaco, eficaz, seguro, de bajo costo y uno de los más prescritos a nivel mundial, siendo considerado en algunos países de uso restringido por los efectos adversos que produce (28).

3.6.2.1. Indicaciones Terapéuticas

El metamizol es usado para manejar el dolor agudo y crónico, debido a su baja toxicidad y su eficacia. Este fármaco es eficaz en el tratamiento posope-

ratorio, presentando un efecto analgésico cuando se manifiesta dolor agudo, el mismo que es asociado a espasmos del músculo liso, cefaleas, odontalgia y dolor crónico incluyendo padecimientos asociados con los tumores malignos. También muestra un efecto antipirético posoperatorio, siendo útil en estos estadios (29).

Su acción se da a nivel periférico, produciendo una reducción de la acción de nociceptores perceptible al accionar del dolor, y centralmente actúa sobre la sustancia gris periacueductal, accionando las vías inhibitoras de dolor (30).

3.6.2.2. Farmacocinética

Administración: su administración se da por vía oral, rectal, intramuscular y intravenosa. Ésta última forma de administración no es muy aplicada en pacientes con tratamiento odontológico. Por lo tanto, es necesario reportar que puede causar efectos adversos como sensación de sofoco, palpitaciones, hipotensión y náuseas, por lo tanto, se recomienda tener especial cuidado a la hora de su administración, en aspectos como la dilución y tiempo de goteo. En el campo odontológico, la presentación oral es la más empleada (29). **Absorción:** su absorción es gastrointestinal. El metamizol se hidroliza de forma rápida en contacto con el jugo gástrico (31). **Distribución:** su unión a proteínas es alrededor del 58% (29,30). **Metabolismo:** es metabolizado en el hígado, sus principales metabolitos son la 4-metilaminoantipirina (4-MAA) y 4-aminoantipirina (4-AA) y su concentración plasmática es alcanzada posterior a 1 o 2 horas (30,32). **Eliminación:** se excreta más del 90% de la dosis en la orina. La vida media de eliminación de metamizol radiomarcado es de unas 10 horas. En el caso de los infantes la eliminación de los metabolitos es más rápida (29,31).

3.6.2.3. Interacciones y Contraindicaciones

Está contraindicado en niños con edades menores a 3 meses y con un peso menor de 5 kg, ya que pueden presentarse problemas a nivel renal. También, es contraindicada en estado de gravidez y lactancia, o en caso de hipersensibilidad al principio activo y a las pirazolonas como isopropilaminofenazona, propifenazona, fenazona o fenilbutazona (29).

Descripción del riesgo potencial de reacción adversa por la interacción farmacológica del metamizol. (Figura 6). (29).



Figura 7. Riesgo potencial de reacción con metazolol (16).

3.6.2.4. Dosis recomendada

En los niños de 5 a 14 años se suele administrar de 250-37mg hasta 4 veces por día. En el caso de adultos y/o adolescentes desde los 15 años se sugiere 500mg de hasta 4 veces al día (26). Dosis Máxima: 3450 miligramos en el caso de adulto y adolescentes con un peso corporal de 53 kg (25).

3.7. Antiinflamatorios no esteroides (AINES)

Los antiinflamatorios no esteroides son medicamentos con características analgésicas, antiinflamatorias, antipiréticos y antiagregantes plaquetarios, esto se debe a la capacidad que poseen para inhibir la transformación del ácido araquidónico a prostaglandinas, mediante la inhibición de la ciclooxigenasa (COX) (22,33).

Los AINES son conocidos por su alta prescripción y consumo, debido a que están indicados para tratar enfermedades artríticas, para controlar la fiebre, inflamación y dolor. Dentro del campo odontológico, los AINES son prescritos para controlar odontalgias, afecciones periodontales y traumatismos en general (34,35).

Estos fármacos pueden ser administrados de forma individual o combinados con analgésicos, las interacciones farmacológicas pueden llegar a un mayor efecto analgésico a comparación de una administración

individual. Estos fármacos al igual que beneficios también pueden generar efectos adversos a nivel gastrointestinal, cardiovascular, renal, hepatotoxicidad y reacciones alérgicas (34,36).

3.7.1. Clasificación de los AINES

Al hablar de la clasificación de los antiinflamatorios no esteroides tenemos (33):

AINES no selectivos: son aquellos que inhiben la COX1 (enzima constitutiva), con la desventaja que estos pueden llegar a ocasionar complicaciones gastrointestinales, renales.

AINES selectivos: inhiben la COX2 (enzima inducible), pudiendo llegar a producir daños de tipo cardiovascular.

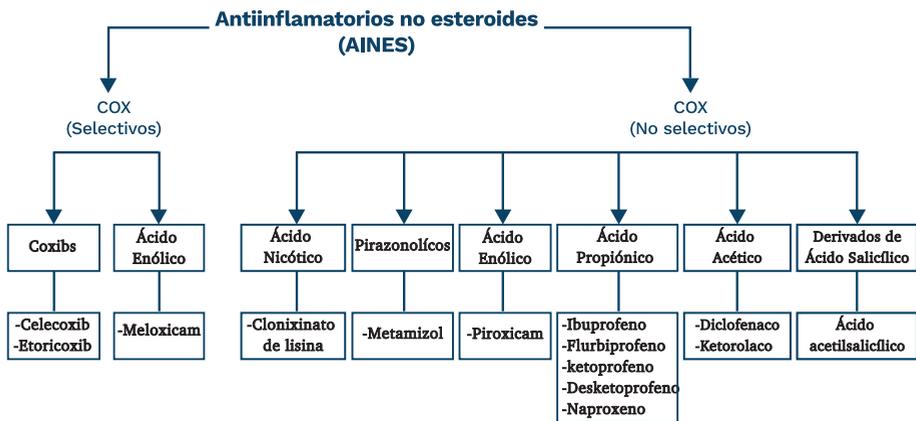


Figura 8. Clasificación de los antiinflamatorios no esteroides (1,2,9).

3.7.2. Mecanismo de acción

Para entrar en contexto tenemos que recordar fisiológicamente que las células responden ante una lesión y esa respuesta tendrá el nombre de inflamación. En el cuerpo se encuentra una enzima llamada ciclooxigenasa-1 (enzima constitutiva) la cual es citoprotectora, en cambio, la ciclooxigenasa-2 es una enzima inducida por la lesión que va a perpetuar la inflamación, además de la presencia de fiebre y dolor, esto debido a la modulación de las prostaglandinas, sin embargo, para limitar estas reacciones se necesita de la inhibición de las COX mediante la oxidación del ácido araquidónico obteniendo así la inhibición de las prostaglandinas (Figura 8) (37).

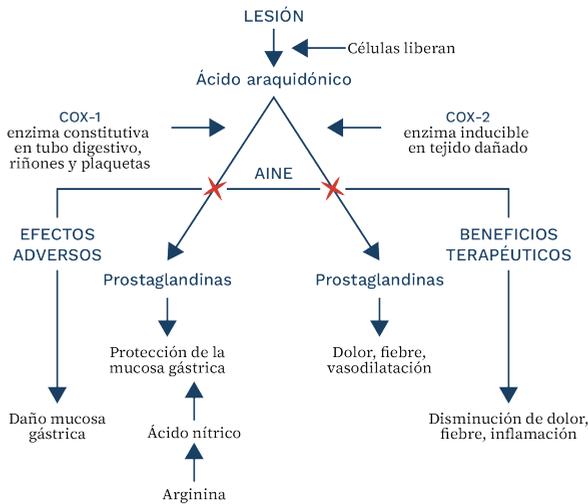
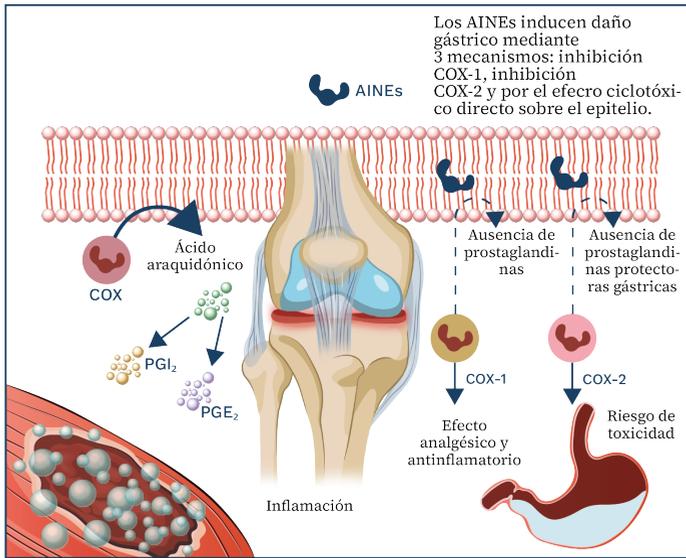


Figura 9. Mecanismo de acción de los AINES (37).

3.7.3. AINES no selectivos o inhibidores de la COX 1

La COX 1 es una enzima que se encarga de la formación de prostaglandinas, mediante un proceso oxidativo que sufre el ácido araquidónico. Las prostaglandinas cumplen la función de mantener estable los órganos mediante la homeostasis, también contribuye con la regulación de la función plaquetaria, hemodinámica renal y la protección de la mucosa gástrica (38).

En el caso de los AINES al inhibir la COX 1 altera la protección de la mucosa gastrointestinal ocasionando úlcera gástrica, gastro duodenitis y sangrado digestivo (38,39).

3.7.4. Ácido acetilsalicílico

3.7.4.1. Indicaciones terapéuticas

El ácido salicílico es un medicamento que ayuda a la reducción de fiebre y alivia malestares leves o moderados. También conocido mundialmente como aspirina, el nombre de “Aspirina” se origina debido a que la “a” es de acetyl, “spir” proveniente de la Spirea e “ina” es de la familia de la planta que proviene, su vida media es de 2 a 4 horas y su concentración plasmática máxima se da entre 1.5 a 2 horas después de haberla ingerido (40,41).

Mejora los síntomas ocasionados por dolores leves o moderados, como cefalea, odontalgia, dismenorrea, y dolores musculares, también alivia los estados febriles, y a nivel cardiológico es utilizado como anticoagulante.

Bloquea la acción de la ciclooxigenasa 1, mediante la liberación de ácido araquidónico, ocasionando la reducción en la producción del Tromboxano A2 y de las prostaglandinas (40,41).

3.7.4.2. Farmacocinética

Absorción: se da principalmente en el tubo digestivo, específicamente en el duodeno, la ingesta de alimentos disminuye la velocidad de absorción del fármaco. **Distribución:** presentan una amplia distribución, debido a que la unión de las proteínas plasmáticas es del 90% (42). **Metabolismo:** este proceso se da en el hígado, mediante la unión con el ácido glucurónico en los siguientes órganos: vejiga, riñón, hígado, pulmones y bazo (40). **Eliminación:** el ácido acetilsalicílico y sus metabolitos se elimina mediante la vía renal. Siendo así que la semivida de eliminación varía de 2 a 3 horas después de una dosis baja, 12 horas después de una dosis analgésica habitual y de 15 a 30 horas luego de una dosis terapéutica alta e intoxicación (40).

3.7.4.3. Interacciones y Contraindicaciones

No debe ser administrado con otros AINES, anticoagulantes, antidiabéticos, antiagregantes, beta-bloqueadores, tampoco se puede combinar con inhibidores de ECA y el consumo de alcohol está contraindicado (40,43).

3.7.4.4. Dosis recomendada

El uso antiinflamatorio de este medicamento suele manejar dosis de 500mg cada 4-6 horas.

Niños: no se recomienda su ingesta en adolescentes menores a 16 años, sólo bajo sugerencia estricta del médico. Pacientes de edad avanzada: Se sugiere el suministro bajo estricta precaución y así disminuir reacciones adversas. En pacientes con insuficiencia hepática o renal grave la dosificación debe ser monitoreada (26). Dosis Máxima: no superar los 4 gramos al día (40).

3.7.5. Diclofenaco

3.7.5.1. Indicaciones terapéuticas

Es un AINE que pertenece a la familia del ácido acético, presenta un buen efecto analgésico y antiinflamatorio, y suele ser una opción en odontología (41, 43).

Se suele administrar para control antiinflamatorio en enfermedades reumáticas agudas, distintos tipos de artritis, inflamación postraumática y postoperatoria, cálculo renal-biliar y dolor de cabeza agudo (44).

3.7.5.2. Farmacocinética

Absorción: se absorbe por difusión pasiva por medio de membranas, no presenta estereoselectividad, los alimentos alteran absorción. Tiene una vida media es de 1.5 a 2 horas y su concentración plasmática máxima se da en 1 a 2 horas después de haberla ingerido (43,44). **Distribución:** presentan una amplia distribución, debido a que la unión de las proteínas plasmáticas es del 99% (43). **Metabolismo:** ocurre una biotransformación del glucuronidación, pero principalmente ocurre una hidroxilación dando como resultado metabolitos que se transforman en conjugados glucurónidos (44). **Eliminación:** el 60% de la dosis suministrada se excreta mediante la orina en forma de conjugado glucurónico de la molécula intacta y como metabolitos, la mayoría de los cuales son también convertidos a conjugados glucurónicos. Excepto el 1%, ya que se excreta como sustancia inalterada. La diferencia de la dosis es eliminada en forma de metabolito, a través de la bilis con las heces fecales (26,44).

3.7.5.3. Interacciones y Contraindicaciones

Interacciona con antiagregantes plaquetarios aumentando el riesgo hemorragia, con corticoides pueden también aumentar el riesgo de úlcera o sangrado (43). Contraindicado en pacientes con antecedentes de hemorragia gastrointestinal o perforación, úlcera péptica o hemorragia gastrointestinal.

3.7.5.4. Dosis requerida

En adultos la dosis sugerida es de 50 a 100mg por día. Resultando adecuado la ingesta de 2 o 3 tomas diarias dentro de lo permitido. En niños no se recomienda su uso al menos hasta los 14 años. En pacientes de edad avanzada el manejo debe adaptarse a precauciones, ya que son mayoritariamente propensos a efectos secundarios, pero su farmacocinética no se ve afectada en este último grupo (26). Dosis Máxima: 150 miligramos al día (43).

3.7.6. Ketorolaco

3.7.6.1. Indicaciones terapéuticas

Se usa para aliviar dolor de moderado a intenso, fiebre e inflamación, su uso está delimitado entre 3 a 5 días (43). Está indicado para controlar dolores moderados o severos que aparecen después de una operación, por lo cual, es útil para controlar el dolor posoperatorio a nivel dental. También se utiliza para controlar molestias producidas por cólico renal (43,45). Inhibe la activación de la COX 1 por ende afecta a la síntesis de las prostaglandinas (45).

3.7.6.2. Farmacocinética

Absorción: su absorción es rápida y total mediante la vía oral y parenteral. Su efecto inicia después de pocos minutos de su administración y dura un máximo de 3 horas desde que se ingiere. Su vida media es de 5 horas en personas sanas, 7 horas en pacientes con edades superiores a 65 años y 10 horas en individuos con insuficiencia renal. **Distribución:** presentan una amplia distribución, debido a que la unión de las proteínas plasmáticas es del 90%. **Metabolismo:** se da parcialmente en el hígado, mediante su unión con el ácido glucurónico, para metabolizarse por completo requiere de una biotransformación (43). **Eliminación:** la edad, la función renal y hepática tienen mucho que ver con el nivel de eliminación del ketorolaco. Una parte se elimina por la orina y otra parte por las heces fecales. La vida media de este medicamento es de aproximadamente 5 horas en adultos y de 7 horas en pacientes de edad avanzada (43).

3.7.6.3. Interacciones y Contraindicaciones

Pacientes con antecedentes de sangrado gastrointestinal, úlcera péptica, falla renal, profilaxis antibiótica, hemorragias cerebrovasculares o alto riesgo de sangrado (42, 43).

3.7.6.4. Dosis Sugerida

Se sugiere 1 comprimido de 10mg cada 4 a 6 horas, según intensidad del dolor sin sobrepasar la dosis máxima, ni tiempo de tratamiento. En personas que hayan recibido tratamiento con ketorolaco por vía parenteral y se opte por tratamiento oral, la dosis máxima entre los dos tratamientos no debería sobrepasar los 90mg en adultos y los 60mg en el caso de pacientes con edad avanzada. En pacientes mayores a 65 años, como con todos los AINES se recomienda extrema precaución para evitar efectos adversos. Para la población pediátrica hasta los 14 años no es recomendable su uso ya que no se ha establecido su eficacia y seguridad (26). Dosis Máxima: 90 miligramos al día en adultos y 60 miligramos al día en adultos mayores (43,45).

3.7.7. Ibuprofeno

3.7.7.1. Indicaciones terapéuticas

Este fármaco se deriva del ácido propiónico, presenta una actividad analgésica, antiinflamatoria y antipirética. Es de origen sintético y se lo utiliza para tratar dolor de leve a moderado y procesos inflamatorios, alteraciones musculoesqueléticas, dismenorrea, malestar dental y migraña (46,47).

Su acción se desarrolla mediante un bloqueo de la síntesis de prostaglandinas, prostaciclina y tromboxanos, a través de la inhibición de la ciclooxigenasa, ya que éstas son generadoras de dolor, fiebre e inflamación (46,47).

3.7.7.2. Farmacocinética

Absorción: se absorbe en la mucosa gastrointestinal, la ingesta de alimento retrasa el tiempo de absorción del medicamento. Alcanza su concentración plasmática y su vida media de 1 a 2 horas (46). **Distribución:** presentan una amplia distribución, debido a que la unión de las proteínas plasmáticas es del 99% (21). **Metabolismo:** ocurre en el hígado, a través de biotransformación por hidroxilación y carboxilación mediante enzimas CYP2C9 y CYP2C8 (46). **Eliminación:** se elimina mediante vía renal en 24 horas. El 10% aproximadamente se elimina de forma inalterada y un 90% se elimina en forma de metabolitos inactivos, principalmente como glucurónicos (21,26).

3.7.7.3. Interacciones y Contraindicaciones

No se debe tomar con antiagregantes plaquetarios, ya que incrementa el riesgo de hemorragia gastrointestinal, la combinación de este fármaco con

corticoides puede ocasionar úlceras gastrointestinales, y con la combinación de diuréticos puede llegar a aumentar el riesgo a nefrotoxicidad, trombolíticos producen riesgo de hemorragia, hidantoínas y sulfamidas su toxicidad se ve aumentada (48).

3.7.7.4. Dosis recomendada

En adultos y adolescentes mayores de 14 años la dosis sugerida es de 600mg de 6 a 8 horas según intensidad de los síntomas y respuesta al tratamiento. Sin embargo, hay que describir la posología según el caso, a continuación, se describe (26)

Edad	Caso	Dosificación
Adultos	Dosificación crónica	Dosis mínima de mantenimiento (400 mg).
	Artritis reumatoide	1200-1800 mg.
	Inflamación	600 – 800 mg cada 8 h.
	Dolor y Fiebre	200-400 mg cada 8 h.
	Dismenorrea primaria	400 mg hasta 1200 mg según la necesidad.
Niños	Fiebre con malestar general.	5-10 mg/kg/dosis cada 8 h.
	Artritis reumatoide juvenil.	40 mg/kg de peso corporal / 24 horas en dosis divididas.
Edad Avanzada	Alteraciones en función renal, cardiovascular o hepática.	Precaución en el tratamiento, para evitar efectos no deseados.

Figura 10. Dosis recomendadas de ibuprofeno (45,46).

3.7.7.5. Dosis Máxima

La dosis máxima utilizada es de 2400mg al día en adultos sanos y en adolescentes de 14 a 18 años es de 1600mg. (45,46)

3.7.8. Combinaciones: Ibuprofeno + paracetamol

El ibuprofeno es considerado analgésico, antiinflamatorio y antipirético; por otro lado, el paracetamol es un analgésico/ antipirético que disminuye el umbral del dolor y fiebre (49). El ibuprofeno se encarga de inhibir la enzima ciclooxigenasa, disminuyendo la síntesis de prostaglandinas, mientras que el paracetamol tiene acción selectiva en el SNC sin bloqueo cortical (21).

3.7.8.1. Farmacocinética

Absorción: administración vía oral, alcanzando una biodisponibilidad cerca del 100%. **Distribución:** presentan una buena distribución, debido a que la unión de las proteínas que se encuentran en el plasma es del 80% y su volumen de distribución en la situación de equilibrio alcanza los 120 litros (49). **Metabolismo:** el paracetamol es metabolizado de manera amplia en el hígado y es excretado por medio de la orina, en forma de glucorónico inactivo y conjugado de sulfato, un 5% restante se excreta de manera inalterada. Los metabolitos del paracetamol tienen un producto intermedio hidroxilado menor con actividad hepatotóxica, el cual puede acumularse tras sobredosis y generar daño hepático intenso incluso irreversible. El ibuprofeno se metaboliza de forma amplia para dar lugar a compuestos inactivos a nivel hepático, especialmente mediante glucuronidación. Las vías metabólicas del ibuprofeno y del paracetamol son diferentes por lo tanto no se van a presentar interacciones farmacológicas en las que se vean afectados alguno de ellos (21,49). **Eliminación:** en el caso del paracetamol la semivida de eliminación varía aproximadamente de 1 a 3 horas. Por otro lado, una cantidad pequeña de ibuprofeno y metabolitos inactivos se excretan de forma rápida y completa a través de los riñones, con un 95% de la dosis administrada eliminada por medio de la orina en las 4 horas siguientes al suministro. La semivida de eliminación del ibuprofeno es de más o menos 2 horas (26,49).

3.7.8.2. Interacciones y Contraindicaciones

Evitar su prescripción a pacientes con insuficiencia cardíaca, alcohólicos, pacientes con hipersensibilidad a los AINES, pacientes con enfermedades gastrointestinales, mujeres que cursan el tercer trimestre de gestación y pacientes menores de 18 años (49).

3.7.8.3. Dosis recomendada

Se sugiere que su uso sea en cortos periodos de tiempo no superiores a 3 días. En adultos la dosis habitual es de 200mg de paracetamol y de 200mg a 400mg de ibuprofeno, equivalente a un comprimido se puede llegar hasta dos comprimidos cada seis horas, según la necesidad, pudiendo llegar a consumir hasta 6 comprimidos en el lapso de 24 horas. En pacientes con edades avanzadas al igual que en los analgésicos descritos anteriormente se debe tomar la precaución para evitar efectos secundarios, tales como sangrado digestivo. En los niños este medicamento se encuentra contraindica-

do hasta los 18 años (26). La dosis máxima es de 3000 mg de paracetamol y 900 mg de ibuprofeno al día.

3.7.9. Flurbiprofeno

3.7.9.1. Indicaciones terapéuticas

Es derivado del ácido propiónico, presenta actividades analgésicas, antiinflamatorias y antipiréticas. Su origen es sintético y está indicado para tratar dolor de leve a moderado, procesos inflamatorios, odontalgias (47,50).

3.7.9.2. Farmacocinética

Absorción: su absorción se da en la mucosa gastrointestinal, la ingesta de alimento retrasa el tiempo de absorción del medicamento, su vida media es de 1 a 2 horas (46). **Distribución:** presentan una amplia y rápida distribución, debido a que la unión de las proteínas plasmáticas es del 99% (50). **Metabolismo:** ocurre en el hígado, a través de biotransformación por hidroxilación y carboxilación mediante enzimas CYP2C9 y CYP2C8 (46). **Eliminación:** se elimina mediante vía renal, en cantidades mínimas a través de la leche materna (< 0,05 ug/ml); y del 20 al 25% es excretado de manera inalterada (46).

3.7.9.3. Interacciones y Contraindicaciones

Está contraindicado la prescripción de este medicamento con antiagregantes plaquetarios, debido a que incrementa el riesgo de hemorragia gastrointestinal, así también con corticoides ya que se genera un alto riesgo de úlceras gastrointestinales y con los diuréticos llegan a aumentar el riesgo a nefrotoxicidad (48).

3.7.9.4. Dosis recomendada

En el caso de adultos y niños desde los 12 años se recomienda 1 comprimido cada 3 a 6 h, según la severidad de la sintomatología, máximo 5 comprimidos en 24 h. Este medicamento se puede usar por un máximo de 3 días. En niños con edades menores a 12 años no se recomienda el uso de este medicamento. En pacientes de edad avanzada medidas de cuidado durante el tratamiento, ya que no hay evidencia clínica que demuestre efectos secundarios. Pacientes que padecen insuficiencia renal y hepática no se necesita reducir la dosis, pero cuando la insuficiencia renal y hepática es grave se recomienda suspender su uso (26). Dosis Máxima: 300 miligramos al día (45,46).



3.7.10. Ketoprofeno

3.7.10.1. Indicaciones terapéuticas

Presenta una potente actividad analgésica y antiinflamatoria (46). Indicado para tratar dolor leve a moderado y procesos inflamatorios, dolor posoperatorio, odontalgias (51). Bloquea la síntesis de prostaglandinas, prostaciclina y tromboxanos, su efectividad tiende a ser superior a los AINES de mayor concentración farmacéutica, lo que implica que puede presentar mayores efectos adversos (47).

3.7.10.2. Farmacocinética

Absorción: se absorbe en la mucosa gastrointestinal, la ingesta de alimento retrasa el tiempo de absorción del medicamento (46). **Distribución:** Presentan una amplia distribución, debido a que la unión de las proteínas plasmáticas es del 99% (51). **Metabolismo:** ocurre en el hígado, a través de biotransformación por hidroxilación y carboxilación mediante enzimas CYP2C9 y CYP2C8 (46). **Eliminación:** la eliminación del ketoprofeno se da principalmente por la orina, el 50% de la dosis excretada ocurre durante las 6 primeras horas después de la ingesta y el restante por las heces fecales (26).

3.7.10.3. Interacciones y Contraindicaciones

Al igual que los otros AINES se debe evitar la combinación con antiagregantes plaquetarios, corticoides, diuréticos y otros AINES (48).

La dosis es de 100mg cada 12 o 24 h y la dosis máxima es de 200 miligramos al día (45,46).

3.7.11. Desketoprofeno

3.7.11.1. Indicaciones terapéuticas

Este AINES se deriva del ácido propiónico, tiene propiedades analgésicas, antiinflamatorias y antipiréticas (46). Se puede administrar por vía enteral y parenteral, y es utilizado para el manejo del dolor de leve a moderado, procesos inflamatorios, dolor muscular, dolor articular, dismenorrea, odontalgias (47,51).

Al igual que el resto de los AINES, bloquea la síntesis de prostaglandinas, prostaciclina y tromboxanos, a través de la inhibición de la ciclooxigenasa (52).

3.7.11.2. Farmacocinética

Absorción: después de la administración oral el dexketoprofeno alcanza su concentración máxima a los 30 minutos después de la ingesta (26). Se absorbe en la mucosa gastrointestinal, la ingesta de alimento retrasa el tiempo de absorción del medicamento (46). **Distribución:** presentan una amplia distribución, debido a que la unión de las proteínas plasmáticas es del 99% (51,52). **Metabolismo:** ocurre en el hígado, a través de biotransformación por hidroxilación y carboxilación mediante enzimas CYP2C9 y CYP2C8 (46). **Eliminación:** se elimina por vía renal.

3.7.11.3. Interacciones y Contraindicaciones

No se debe tomar con antiagregantes plaquetarios, ya que aumenta el riesgo de hemorragia gastrointestinal, la combinación con corticoides ocasiona un alto riesgo de úlceras gastrointestinales, y con los diuréticos llegan aumentar el riesgo a nefrotoxicidad (48).

3.7.11.4. Dosis recomendada

En adultos la dosis corresponde según la intensidad de los síntomas, de 12,5mg cada 4 a 6 horas; o 25mg cada 8 horas. Sin sobrepasar la dosis diaria 75mg. No se recomienda su uso en periodos prolongados, si no únicamente en el periodo sintomático. En pacientes con edad avanzada se sugiere iniciar la terapia con la dosis más baja (50mg día), pudiéndose incrementar la dosis hasta llegar a la utilizada por la población en general, monitoreando la tolerancia al fármaco. En personas con insuficiencia hepática y renal la dosis debe ser la mínima, teniendo cuidado en casos de insuficiencia renal y hepática de moderada a grave, restringiéndose su uso (26). Dosis Máxima: 75 miligramos al día (45,46).

3.7.12. Naproxeno

3.7.12.1. Indicaciones terapéuticas

Este fármaco también es derivado del ácido propiónico, presenta propiedades analgésicas, antiinflamatorias y antipiréticas (43).

Se lo utiliza para dolor e inflamación dental, dolor postoperatorio, dolores leves o moderados, para distintos tipos de artritis, episodios de gota, migraña y dismenorrea (54).



3.7.12.2. Farmacocinética

Absorción: su absorción es rápida en la mucosa del tracto digestivo, suelen venir como comprimidos bicapa con una capa de liberación rápida y otra de liberación retardada. El naproxeno de capa de liberación inmediata se disuelve en el medio gástrico y se absorbe de manera inmediata en el tracto gastrointestinal, luego de su administración oral. La parte del naproxeno de liberación retardada es de forma lenta y constante en el tracto gastrointestinal durante las 16 o 18 horas siguientes a la ingesta. Los niveles plasmáticos máximos se alcanzan de 45 a 60 minutos en ayuno y su acción es hasta de 24 horas (26,54). **Distribución:** presentan una amplia distribución, debido a que la unión de las proteínas plasmáticas es del 99%. El volumen de distribución es de aproximadamente 0,1 l/kg y su vida media es de 14 horas (43). **Metabolismo:** es metabolizado en el hígado, dando lugar a las 6-O-demetilnaproxeno y otros metabolitos inactivo. **Eliminación:** se elimina el 95% a nivel renal de forma inalterada o como metabolito (43).

3.7.12.3. Interacciones y Contraindicaciones

No se debe administrar a pacientes que presenten reacción al principio activo, pacientes con hemorragia gastrointestinal, enfermedad hepática, mujeres gestantes y en periodo de lactancia, además, no se debe suministrar con anticoagulantes, hipoglucemiantes e hidantoínas, tampoco se debe combinar con bicarbonato de sodio (43,45).

3.7.12.4. Dosis recomendada

En adultos de 18 años hasta los 65 años la dosis habitual es de 500 a 550mg como dosis de carga y 275mg como dosis de mantenimiento cada 6 a 8 horas. En pacientes de 65 años en adelante no es recomendable el uso de la dosis máxima, por posibles efectos adversos. En pacientes con insuficiencia, hepática, renal y/o cardíaca se restringe su administración, pero si el médico lo sugiere se recomienda utilizar dosis mínimas. En niños > 2 años se suele recomendar 10mg/kg peso día, en menores de 2 años no se recomienda por ausencia de información sobre seguridad y eficacia del medicamento (26). Dosis máxima: 1100mg al día (45).

3.7.13. Combinaciones: Naproxeno + Paracetamol

La combinación estos dos principios activos permite tener propiedades antiinflamatorias, analgésicas y antipiréticas (55). Es utilizado para tratamien-

tos sintomáticos del dolor y fiebre, se utiliza como complemento en terapia con antibióticos en infecciones de las vías respiratorias. Es muy utilizado en dolores osteomusculares moderados, ostalgias, cefalea, dolor post operatorio y posparto, procesos dentales y traumáticos (26,56).

El naproxeno sódico inhibe la síntesis de las prostaglandinas y el paracetamol tiene acción selectiva en el SNC sin bloqueo cortical (55).

3.7.13.1. Farmacocinética

Absorción: el naproxeno sódico se absorbe de manera rápida y completa en el tracto gastrointestinal. El paracetamol no narcótico se absorbe en el tubo digestivo de forma rápida y completa, con una vida media de 4 horas después de una administración vía oral. La biodisponibilidad del naproxeno es del 95% y del paracetamol de 70%. **Distribución:** presentan una buena distribución, debido a que la unión de las proteínas plasmáticas es del 91%, y su volumen de distribución en la situación de equilibrio alcanza los 120 litros. **Metabolismo:** se metaboliza en el hígado debido a que es catalizado por varias enzimas. El naproxeno inhibe la síntesis de las prostaglandinas y se une a la albúmina sérica en un 99%, presentándose una vida media de 13 horas. El paracetamol del 90 al 95% se conjuga con el ácido glucurónico, siendo su efecto terapéutico has por 6 horas (55). **Eliminación:** aproximadamente el 95% del naproxeno se excreta por la orina como naproxeno sin alteraciones, 6-0 desmetil-naproxen y sus conjugados. La velocidad de excreción tiene que ver con la velocidad que desaparece la droga en el plasma. El paracetamol aproximadamente del 90 al 95% se conjuga al ácido glucurónico y se elimina por excreción urinaria, mediante varios metabolitos, únicamente el 3% se elimina de manera inalterada (56).

3.7.13.2. Interacciones y Contraindicaciones

No está indicado en pacientes con hipersensibilidad a los principios activos, pacientes con alergia a los AINES, pacientes con síndromes asmáticos, rinitis o urticaria. No se utiliza en pacientes que tomen anticoagulantes orales, que padezcan de agranulocitopenia, problemas gastrointestinales, anemia y estados cianóticos (55).

3.7.13.3. Dosis Sugerida

En adultos el tratamiento de inicio debería ser con dos comprimidos con intervalos de tiempo de 6 a 8 horas, hasta controlar los síntomas y sin superar

las concentraciones máximas. En adultos con edad avanzada, previo control riguroso del tratamiento, para evitar daños secundarios (26). Dosis Máxima: 4 comprimidos al día (45, 55).

3.7.14. Piroxicam

3.7.14.1. Indicaciones terapéuticas

Este AINES pertenece a la familia del ácido fenólico, presenta propiedades antiinflamatorias, analgésicas, antipiréticas suele utilizarse para trastornos reumáticos y a nivel se ha utilizado para manejar dolor posoperatorio (43).

Al igual que otros AINES, inhibe la biosíntesis de las prostaglandinas, inhibe la agregación plaquetaria, frena la fagocitosis y liberación de hidrolasas lisosómica, finalmente modifica la migración celular (57).

3.7.14.2. Farmacocinética

Absorción: la absorción gastrointestinal es rápida, sin embargo, al ingerirlo con alimentos puede presentar retraso en la velocidad de absorción. Las concentraciones plasmáticas del fármaco son proporcionales para la dosis de 10 y 20mg y alcanzan el máximo de 3 a 5 horas luego de su administración. La mayoría de los pacientes alcanzan niveles plasmáticos estables a los 7 y 12 días. Su vida media es de 35 a 45 horas (57). **Distribución:** presentan una amplia distribución, debido a que se va a unir a las proteínas presentes en el plasma en un 99%. El volumen de distribución de piroxicam es de aproximadamente 0,14L/kg (58). **Metabolismo:** es ampliamente metabolizado a nivel hepático, por hidroxilación mediante una secuencia de reacciones que involucran la hidrólisis de la unión amida, descarboxilación y condensación del anillo. Los metabolitos de este medicamento no poseen actividad antiinflamatoria (43,58). **Eliminación:** se elimina mediante vía renal y mediante las heces, eliminándose en doble proporción en la orina. El 5% de la dosis administrada por día es excretada sin modificar por vía renal. La semivida plasmática es de aproximadamente 50 horas. El aclaramiento plasmático total es de 2,68 ml/h/kg y el aclaramiento renal es de 0,28 mL/h/kg (26).

3.7.14.3. Interacciones y Contraindicaciones

No se administra a personas con hipersensibilidad al principio activo u otro AINE, pacientes embarazadas o en lactancia, con problemas renales o hepáticos, de igual manera que presente úlcera hepática o duode-

nal, con broncoespasmo, angioedema precipitado, rinitis, pólipos nasales (43,57).

3.7.14.4. Dosis recomendada

En adultos la dosis de inicio de tratamiento es de 20mg cada 24 horas. Su administración es de máximo 12 semanas. Existen algunos pacientes que necesitan dosis de mantenimiento en este caso sería 10mg por día. En niños se restringe su uso. En pacientes de edad avanzada, el piroxicam no se altera, por tal motivo no es necesario hacer modificaciones en función a concentraciones y frecuencia de la ingesta. En casos de insuficiencia renal y hepática leve o moderada se recomienda el uso de dosis mínimas, limitándose el uso en casos graves (26). Dosis Máxima: 20mg al día (45,57).

3.7.15. Clonixinato de Lisina

3.7.15.1. Indicaciones terapéuticas

Este fármaco posee propiedades mayormente analgésicas y antipiréticas (59). Se lo utiliza para el manejo del dolor de leve a moderado (60). Bloquea la síntesis de prostaglandinas en tejido periférico mediante la inhibición de la COX 1 (60).

3.7.15.2. Farmacocinética

Absorción: su absorción por vía oral es rápida en el tubo digestivo, y el tiempo de absorción no es modificado por la edad ni tampoco por la ingesta de alimentos. Las concentraciones plasmáticas alcanzan su valor máximo de 34 a 46 minutos. **Distribución:** presenta una amplia distribución de 0,3 L/kg, debido a que la unión de las proteínas plasmáticas es de aproximadamente del 96 al 98%. **Metabolismo:** es metabolizado en el hígado y se generan dos metabolitos hidroxilados. Es así como estos 4 metabolitos conforman un 80% de la eliminación renal del medicamento (60). **Eliminación:** se elimina mediante la orina y materia fecal. El 74% de clonixinato de lisina administrado vía oral es excretado por vía renal y el 25% a través de las heces. Tras la administración oral del fármaco de 125mg, la vida media de eliminación es de 1,4 a 1,9 horas (26).

3.7.15.3. Interacciones y Contraindicaciones

Está contraindicado en pacientes con alergia al clonixinato de lisina, pacientes con úlcera péptica, discrasias sanguíneas, hemorragia gastrointestinal,

diabetes, niños, y embarazado o lactancia (43,60). Además, está contraindicado el consumo de alcohol y tener cuidado con pacientes que presenten anemia (alteraciones sanguíneas), retención de líquidos, asma, hipoprotrombinemia y difusión hepática o renal (43).

3.7.15.4. Dosis recomendada

En personas mayores a 18 años se sugiere de 125mg a 250mg hasta 4 veces al día, la dosificación será dependiendo de la intensidad de los síntomas, considerando que pueden ser hasta 6 comprimidos diarios. En pacientes con insuficiencia renal y hepática tener cierta precaución para evitar efectos secundarios. En todos los casos si los síntomas persisten y sobrepasan los 10 días de tratamiento se debe evaluar la situación (26). Dosis Máxima: 750mg al día (45,60).

3.7.16. AINES Selectivos o Inhibidores de la COX 2

Los inhibidores selectivos de la COX 2 se introdujeron en el mercado por primera vez en el año de 1999, estos inhibidores no se encuentran en la célula de forma natural, si no, aparecen tras la exposición de la célula a procesos dolorosos, febriles e inflamatorios (38,61,62). Durante la inhibición de las COX 2, existe una disminución de la producción endotelial de prostaciclina, mientras que la producción plaquetaria de TXA2 no es alterada, por esta razón se logró concluir que con los inhibidores COX 2 existe un mayor riesgo de trombosis y eventos cardiovasculares, pero un menor riesgo de lesiones gástricas (38,62).

3.7.17. Meloxicam

3.7.17.1. Indicaciones terapéuticas

Este fármaco es considerado eficaz en el manejo del dolor e inflamación en trastornos reumáticos y musculares, además, se encarga de inhibir la migración de los leucocitos y su concentración plasmática se da en un lapso de 7 a 8 horas (43). Es utilizado para controlar el dolor y la inflamación de la osteoartritis, artritis reumatoide (63).

Inhibe las enzimas COX-1 y COX-2 de las ciclooxigenasas, catalizando las conversiones de ácido araquidónico a prostaglandina G2. También reduce la producción de tromboxano en las plaquetas, pero no inhibe la agregación plaquetaria. La COX-2 sintetiza los mediadores de la inflamación y del dolor, y la COX-1 sintetiza las prostaglandinas, que tienen benefi-

cios sobre la mucosa gástrica y la función renal. El meloxicam se relaciona en mayor medida con la COX-2 debido a los efectos antiinflamatorios, analgésicos, anti exudativos y antipiréticos que presenta, además, se encarga de disminuir la cantidad de leucocitos en los tejidos inflamados y de inhibir la agregación de trombocitos los cuales son inducidos por el colágeno (43).

3.7.17.2. Farmacocinética

Absorción: su absorción es más lenta mediante la vía oral. Su vida media es de 15 a 20 horas aproximadamente en adultos y de 21 a 24 horas en adultos mayores. **Distribución:** presentan una amplia distribución, debido a que la unión de las proteínas plasmáticas es del 99% (63). **Metabolismo:** es metabolizado en el hígado. **Eliminación:** se elimina mediante la orina y heces fecales (43).

3.7.17.3. Interacciones y Contraindicaciones

A continuación, se describen las principales interacciones y contraindicaciones del meloxicam (43,45):

- Mayor efecto sinérgico con diferentes AINES
- Mayor riesgo de hemorragia con el consumo de trombolíticos, anticoagulantes orales y antiagregantes plaquetarios
- Disminuye el efecto de los antihipertensivos (β -bloqueantes) y diuréticos
- Aumento de nefrotoxicidad con la tacrolímús y ciclosporina
- Disminuye los efectos de los dispositivos intrauterinos
- Aumento de la toxicidad por litio y metotrexato
- Eliminación más rápida con la colestiramina
- No preinscribir a pacientes con hipersensibilidad al principio activo
- No preinscribir a pacientes con manifestaciones de pólipos nasales, urticaria, asmáticas y con edema angioneurótico
- Contraindicado en mujeres embarazadas que cursan el tercer trimestre de gestación
- Niños y adolescentes menores a 16 años
- Hemorragias y úlceras activas u recurrentes con tratamientos de AINES



- Hemorragia cerebrovascular, gastrointestinal y más trastornos hemorrágicos.

3.7.17.4. Dosis recomendada

En pacientes adultos la dosis total diaria debe ser suministrada en una sola ingesta. En pacientes en edad avanzada la dosis es de 7,5mg cada 24 horas, especialmente en tratamientos a largo plazo como artritis reumatoide y espondilitis anquilosante. Pacientes con insuficiencia renal y hepática leve o moderada, el medicamento no está contraindicado, en pacientes con insuficiencia renal y/o hepática grave la dosis no deberá superar los 7,5mg diarios. En niños este medicamento está contraindicado y también adolescentes menores a 16 años, por falta de evidencia clínica (26). Dosis Máxima: 15 mg al día (43).

3.7.18. Celecoxib

3.7.18.1. Indicaciones terapéuticas

Este fármaco es un inhibidor selectivo COX 2 y presenta propiedades analgésicas, antiinflamatorias y antipiréticas, su efecto analgésico se presenta de un lapso de 45 a 60 minutos después de ser ingerido (45,64).

Se utiliza en pacientes que presenten artrosis, artritis reumatoide, osteoartritis y espondilitis anquilosante (45,64). Suele ser una opción terapéutica en pacientes que presentan problemas gastrointestinales (45,64).

3.7.18.2. Farmacocinética

Absorción: se administra mediante vía oral y alcanza su máximo nivel plasmático en 3 horas. Su absorción se da de forma rápida. La ingesta con alimentos retrasa la absorción por una hora más o menos (45,64). **Distribución:** presentan una buena distribución, debido a que la unión de las proteínas plasmáticas es del 97%, éste medicamento no tiene afinidad de manera preferente con los glóbulos rojos (45,64). **Metabolismo:** su metabolismo se realiza en el hígado, a través del citocromo P450 2C9. En el plasma se identificaron 3 metabolitos, sin actividad como inhibidores de la COX 1 y COX 2, un alcohol primario, el ácido carboxílico y su conjugado glucurónico. La concentración de celecoxib se ve aumentada en un 100% de mujeres que sobrepasan los 65 años (45,64). **Eliminación:** se elimina por el metabolismo, excepto el 1% de la dosis se elimina de forma inalterada por vía renal. La variabilidad interindividual en la exposición a cele-

coxib es más o menos de unas 10 veces. La semivida de eliminación es de 8 a 12 horas (26,45).

3.7.18.3. Interacciones y Contraindicaciones

No prescribir este fármaco a pacientes alérgicos al principio activo, alérgicos a las sulfonamidas o la aspirina. Además, tener precaución en pacientes que padecen insuficiencia renal, asma, con antecedentes de hemorragias, insuficiencia cardíaca, hipertensión y retención de líquidos (45,64).

3.7.18.4. Dosis recomendada

En adultos la dosis habitual es de 200mg y la dosis máxima sugerida es de 400mg para todas las indicaciones. En adultos, la dosis y duración del tratamiento está relacionado con riesgo cardiovascular, por lo tanto, se debería administrar la dosis diaria más baja, y el tiempo de suministro en lo posible lo menos prolongado. Es necesario reevaluar constantemente la respuesta al tratamiento en especial en pacientes con artrosis. En adultos de edad avanzada (>65 años) se debe usar una dosis que corresponde a 200mg dos veces por día.

En pacientes con insuficiencia hepática y renal cuando es leve o moderada se sugiere el uso de una dosis de 200mg, cuando existe insuficiencia grave se indica suspensión del medicamento (26). Dosis Máxima: 400mg al día, esta dosis no puede superarse ya que se puede presentar hepatotoxicidad (45).

3.7.19. Etoricoxib

3.7.19.1. Indicaciones terapéuticas

Este fármaco presenta acción antiinflamatoria y antipirética. Su efecto es más rápido si es administrado sin alimentos (65). Es utilizado en pacientes que presentan artritis reumatoide, artrosis, e inflamación asociada a la artritis gotosa aguda (45).

3.7.19.2. Farmacocinética

Absorción: administración vía oral, se absorbe muy bien alcanzando una biodisponibilidad absoluta del 100%. Después de administrar 120mg cada 24 horas hasta alcanzar el estado estacionario, la concentración máxima reportada al cabo de 1 hora aproximadamente, después del suministro en ayunas, la farmacocinética de este fármaco es lineal en el rango de dosis



clínica, su vida media es de 22 horas (45). **Distribución:** presentan una buena distribución, debido a que la unión de las proteínas plasmáticas es del 92% dentro del rango de concentración de 0,05 a 5 ug/mL, y su volumen de distribución en estado estacionario alcanza los 120 litros (45). **Metabolismo:** su metabolismo es rápido, de tal manera que menos del 1% de una dosis puede ser recuperada en la orina, en su forma original. La principal vía metabólica para generar el 6-hidroximetil derivado es metabolizado por las enzimas CYP. La CYP3A4 según estudios contribuye al metabolismo en procesos in vivo. En el ser humano se han distinguido 5 metabolitos, siendo el principal el derivado de etoricoxib ácido 6-carboxílico, formado por oxidación del 6-hidroximetil derivado. Estos metabolitos no presentan una actividad medible o son solo débilmente activos como inhibidores de la COX 2. Ninguno de los metabolitos mencionados inhibe la COX 1. **Eliminación:** la eliminación de este fármaco se da por metabolismo y por vía renal, recuperándose aproximadamente el 70% en orina y el 20% en heces como metabolito, el porcentaje restante que corresponde al 2% se recupera como fármaco sin metabolizar (45, 46).

3.7.19.3. Interacciones y Contraindicaciones

Contraindicado en pacientes alérgicos al principio activo, o a las sulfonamidas. Tener especial cuidado en individuos que padecen de insuficiencia renal, asma, antecedentes de hemorragias, insuficiencia cardíaca, úlcera péptica, hipertensión, edema angioneurótico, enfermedades cerebrovasculares y evitar la prescripción en mujeres en periodo de gestación y de lactancia, niños, adolescentes menores a 16 años y adultos mayores (45,65).

3.7.19.4. Dosis

Al igual que el celecoxib suele ser una opción terapéutica para pacientes que tienen problemas gastrointestinales. Sin embargo, se pueden presentar riesgos cardiovasculares, la sugerencia es que la dosis eficaz sea la más baja durante el tiempo mínimo posible. Siempre monitoreando el grado de alivio sintomático y en consecuencia la respuesta del paciente frente al tratamiento. En procesos postoperatorio tras cirugía dental no se debe superar los 90mg, sin sobrepasar los 3 días (26). Dosis Máxima: 60-120 miligramos al día (45,65).

3.7.20. Efectividad farmacológica

En la siguiente tabla se presentan los principales AINES y sus efectos tanto terapéuticos como adversos, permitiendo dilucidar las mejores opciones terapéuticas acorde a los efectos presentados.

Nombre Genérico	EFECTO									
	Analgesia	Antiinflamatorio	Antipirético	Antiespasmódico	Antiagregante plaquetario	Irritante gástrico	Hepatotóxico	Nefrotóxico	Neurológico	
Á. Acetil salicílico	+++	++++	++++	-	++++	++++	++	++	++	
Paracetamol	++++	-	++++	-	+	+	++	+	+	
Metamizol	++++	++	++++	++++	+	++	++	+	+	
Naproxeno	+++	++++	++	-	+++	++++	++	+++	+++	
Ibuprofeno	+++	++++	+++	-	++	++	+	++	+	
Diclofenaco	++++	++++	++	++	++++	+++	++	++	+++	
Clonixinato de lisina	++++	++	+	+++	+	++	+	+	+	
Piroxicam	+++	++++	+	-	+++	++++	+++	++	+++	
Maloxicam	+++	+++	+	-	++	++	+++	++	+++	
Celecoxib	+++	++++	+	-	+	+	++	+	+	

(+) 25% de efectividad del fármaco
 (++) 50% de efectividad del fármaco
 (+++) 75% de efectividad del fármaco
 (++++) 100% de efectividad del fármaco

Figura 11. Nivel de eficacia de los medicamentos antiinflamatorios más comunes (16,55,65,67,97).

3.7.21. Complicaciones neurológicas de los AINES

En el sistema nervioso central, los AINES actúan inhibiendo a la ciclooxigenasa, produciendo así un efecto analgésico que se manifiesta mediante el bloqueo de la producción periférica y central de las prostaglandinas; impidiendo en el nivel central la sensibilización de las neuronas medulares y supra medulares, dando paso así a la inhibición del dolor. Los AINES que han demostrado mayor efectividad a nivel central son: paracetamol, ketoprofeno, metamizol y diclofenaco (66).

Se debe tener en cuenta las siguientes indicaciones de los AINES en el sistema nervioso central, ya que pueden ocasionar efectos adversos que se describen a continuación (66,67).

Salicilatos: en caso de exceder las dosis del ácido acetilsalicílico que es un derivado de los silicatos, puede llegar a producir complicaciones como delirio, sordera, demencia, miopía, diplopía, convulsiones.

Diclofenaco: en caso de exceder la dosis de este medicamento o tomar durante un largo plazo puede causar precipitación de porfirina y retención de litio.

Ibuprofeno: la ingesta de dosis excesivas de este medicamento o su consumo durante un largo plazo puede llegar a causar delirio, meningitis aséptica y pérdida de audición.

Naproxeno: la toma a de este medicamento por largo plazo o el exceso de dosis puede causar delirios, llegar a interactuar con fenotiazinas y en el peor caso formar trombos.

3.7.22. Efectos Adversos

Los efectos secundarios más conocidos e importantes en los AINES se relacionan con el tracto gastrointestinal, sistema cardiovascular, sistema renal, y en otros casos puede causar problemas hepatotóxicos e hipersensibilidad, estos efectos aumentan con la ingesta de una dosis alta (67,68).

3.7.22.1. Sistema Cardiovascular

El aumento del riesgo en el sistema cardiovascular es alto, en el peor de los casos puede causar un accidente cerebrovascular, así como también puede producir insuficiencia cardiaca, trombosis, infarto de miocardio, hipertensión arterial y descompensación cardiaca, también se relaciona con el alto riesgo de fibrilación auricular, mientras mayor sea la dosis y el tiempo

de consumo de los AINES, mayor será el riesgo de sufrir estas consecuencias. Entre los medicamentos más probables que puedan causar este efecto se encuentra el celecoxib, sin embargo, este medicamento fue suspendido debido a la alta prevalencia de ocasionar enfermedades cardiovasculares, incluso causando la muerte en pacientes que recibieron dosis letales (400 a 800mg/día). Por otro lado, está contraindicado el uso de COXIBS, diclofenaco, ibuprofeno y dexibuprofeno en pacientes con enfermedades cardiovasculares graves como insuficiencia cardíaca, arteriopatía periférica y enfermedad cerebrovascular. Actualmente, no existe ninguna combinación de medicamentos para reducir el riesgo cardiovascular, por lo tanto, se debe utilizar con mucha precaución la combinación de medicamentos (68).

3.7.22.2. Sistema Gastrointestinal

En contexto, con respecto al tracto gastrointestinal, el 20% de los pacientes no toleran el tratamiento con AINES, una de las consecuencias más graves es llegar a sufrir un sangrado digestivo o perforación del estómago. Entre los medicamentos relacionados con esta complicación encontramos: ketorolaco, ketoprofeno, piroxicam, aspirina y naproxeno (68).

En un riesgo moderado se encuentra el meloxicam y en una línea más baja de causar sangrado digestivo encontramos el diclofenaco e ibuprofeno. Además, se considera que el ketorolaco aparte de causar un sangrado digestivo puede ocasionar daño hepático y úlceras gástricas, por esta razón su uso es intrahospitalario, entre otras consecuencias también se encuentra el dolor abdominal, acidez y diarrea. Al tomar este medicamento por un tiempo prolongado puede provocar erosiones, úlceras gástricas y duodenales. Se ha demostrado mayor frecuencia en mujeres, adultos mayores, pacientes con artritis reumatoides, pacientes con antecedentes de sangrado gastroduodenal, y enfermedades sistémicas severas (34,67).

3.7.22.3. Sistema Renal

La COX 1 actúa en diferentes lugares de los riñones llega a dilatar la vasculatura, y disminuye la resistencia vascular renal, de esta manera ayuda al aumento de la perfusión del órgano. Esto hace una nueva distribución del flujo sanguíneo desde la corteza renal hacia las nefronas en la parte intramedular. La disminución de prostaglandinas vasodilatadoras produce una reducción del flujo sanguíneo renal y de la tasa de infiltración glomerular, estos casos



son más propensos en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, ascitis o insuficiencia renal crónica. Los AINES estimulan la retención de sodio y agua llegando a dar origen a un edema; por lo tanto, se puede deducir que los AINES a nivel renal puede causar lo siguiente (34,67):

- Disminución de la resistencia renal.
- Aumento de la perfusión del órgano.
- Vasoconstricción aguda.
- Isquemia medular.
- Insuficiencia renal.
- Síndrome nefrótico.
- Nefritis intersticial o necrosis papilar renal.

3.7.23. Hipersensibilidad

Los pacientes que presentan alergia a la ácido acetilsalicílico u a otros AINES, pueden llegar a sufrir grandes complicaciones en su salud como un shock anafiláctico (68).

En las reacciones de hipersensibilidad también se puede llegar a encontrar (68):

- Eritema multiforme y eritema fijo.
- Síndrome de Stevens y Johnson ocasionada por el consumo acetilsalicílico, tolmetína, sulindac, naproxeno, ibuprofeno, piroxicam, diclofenaco.
- Fotosensibilidad ocasionada por el consumo de piroxicam, naproxeno, y ketoprofeno.
- Pancreatitis ocasionada por el consumo de ibuprofeno con ácido acetilsalicílico.

3.7.24. Embarazo y Lactancia

La administración de AINES durante la etapa gestacional y lactancia no tiene mayores riesgos a excepción de la indometacina, debido a que este medicamento está contraindicado. Pero si se debe destacar que los AINES deben usarse con cautela. El ácido acetilsalicílico (aspirina) y otros AINES, no pueden ser ingeridos 4 semanas antes del parto, ya que probablemente produzca el cierre prematuro del ductus arterioso, provocando efectos ad-

versos sobre la circulación pulmonar. En otros casos algunos AINES llegan a prolongar el tiempo de gestación (68,69).

Para conocer acerca de que fármacos pueden administrarse razonablemente durante el embarazo sin ocasionar daño al feto, es importante conocer la clasificación que propone la FDA (Figura 12) (16).

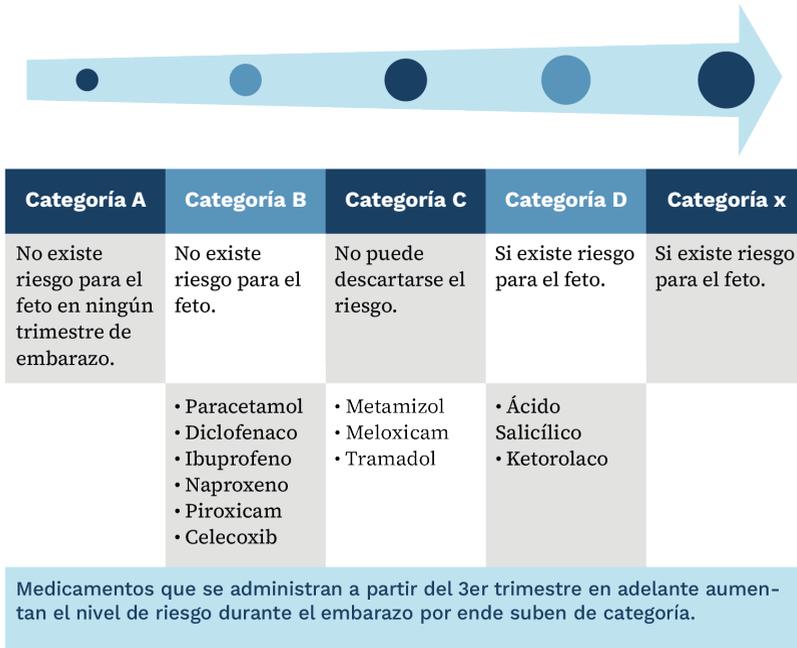


Figura 12. Clasificación de la FDA de categorías de riesgo en el embarazo (68,69).

3.7.25. AINES en pacientes geriátricos

Los pacientes geriátricos son considerados un grupo de especial cuidado, debido a que presentan mayor toxicidad en el tracto gastrointestinal, llegando a causar daño a la mucosa digestiva, el aumento del tiempo de hemorragia, inhibición de prostaglandinas protectoras endógenas, y la memorización de la capacidad de eliminación de estos fármacos (68).

Sobre pacientes con coagulopatías, enfermedad hepática, uso de anticoagulantes con ingestión alcohólica, los AINES pueden aumentar el riesgo de una hemorragia por la alteración de la homeostasis vascular. Por lo dicho anteriormente, el empleo de AINES se encuentra contraindicado si el paciente presenta hipertensión o enfermedad cardíaca grave, ya que tiene

un mayor riesgo a presentar una toxicidad grave en el sistema gastrointestinal. En pacientes con enfermedad cardiovascular está contraindicado el uso de COXIBS, por otro lado, en pacientes que presenten una creatinina de <30 mL/min, lo cual indica una insuficiencia renal, está completamente contraindicado el uso de AINES (68).

3.7.26. Elección de AINES según la situación clínica

Situación	Medicamento	Dosis
Riesgo cardiovascular	Ibuprofeno	Hasta 1200 mg/día
	Naproxeno	Hasta 1000 mg /día
Riesgo cardiovascular	Ibuprofeno + IBP como primera opción y como alternativas, diclofenaco + IBP o COXIB con o sin IBP	Hasta 2400 mg /día
Bajo riesgo gastrointestinal y alto cardiovascular	Naproxeno	Hasta 1100 mg /día
Alto riesgo gastrointestinal y bajo cardiovascular	COXIB u otro AINE + IBP	Hasta 400 mg /día
Riesgos cardiovascular y gastrointestinal altos	Evitar los AINES	
Riesgo renal	Ibuprofeno	Hasta 1200 mg /día

Figura 13. Elección de medicamentos según la situación clínica (33,34,67).

3.7.27. Recomendaciones para el uso de AINES

Para la administración de los AINES se debe tener en cuenta ciertos parámetros, debido a las reacciones adversas que pueden llegar a ocasionar. Se debe considerar la intensidad del dolor, la calidad de vida y las enfermedades que sufre el paciente, con la finalidad de tratar de minimizar o evitar en lo máximo posible la presencia de efectos adversos de los AINES (33,66,67).

A continuación, se presenta las recomendaciones que el paciente y clínico deben tener en consideración (70).

- Tomar al menos 8 vasos diarios de agua, ya que la misma actúa como un nefroprotectores.
- No sobrepasar la dosis máxima o dosis techo de los medicamentos.
- Tomar la medicación adecuadamente, respetando la dosificación.
- Considerar que los medicamentos prescritos se indican generalmente por 3 días a nivel odontológico.
- Tomar el medicamento por la vía de administración recomendada.
- En ninguna circunstancia se deben combinar los AINES.

3.8. Opioides

Los fármacos opioides son medicamentos utilizados para aliviar el dolor. Estos fármacos se derivan de la planta de adormidera (*Papaver somniferum*) o se sintetizan de manera artificial, imitando los efectos de los compuestos naturales. Los opioides actúan sobre el sistema nervioso central (SNC), uniéndose a receptores específicos principalmente receptores mu(μ), delta(δ) y kappa(κ), que se encuentran en el cerebro, la médula espinal y otras partes del cuerpo, alterando la percepción del dolor y la respuesta emocional al dolor (71,72).

Los opioides y los receptores dependen de 2 factores para su activación, los cuales son: afinidad y tipo de acción (73).

En cuanto al mecanismo de acción de los opioides, los mismos pueden interactúan en dos sitios (Figura 14):

Nivel Presináptico: se encargan de reducir el paso de la señal dolorosa mediante la activación de los receptores opioides presinápticos, ocasionando disminución de la concentración intracelular del monofosfato de adenosina cíclico (AMPC), disminuyendo la influencia de iones de calcio, y por ende inhibiendo la liberación de neurotransmisores excitatorios (glutamato, sustancia P) (73).

Nivel Postsináptico: se encarga de anular a los receptores opiáceos que llevan a cabo una hiperpolarización de la membrana neuronal, lo



cual disminuye las posibilidades de la generación de una acción potencial (73).

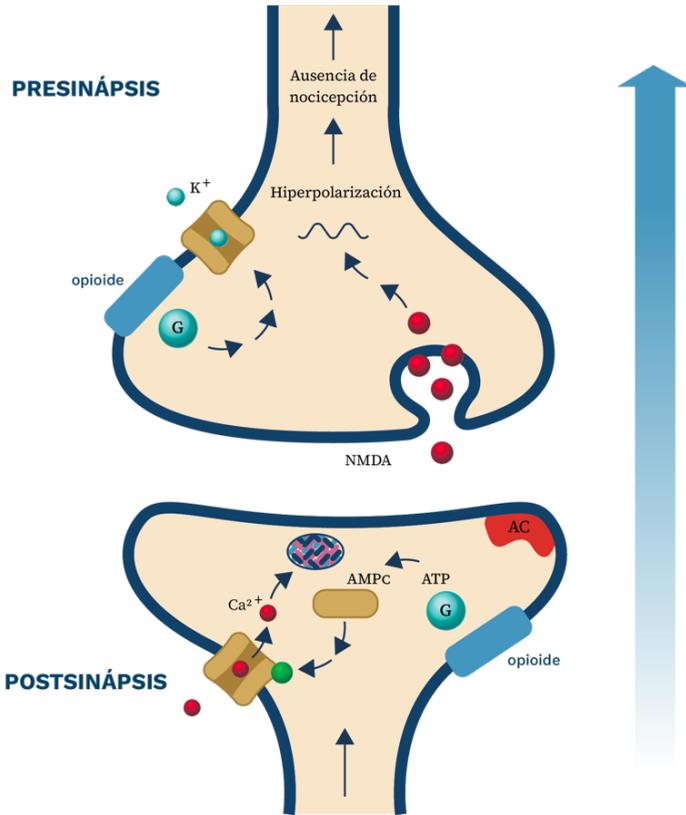


Figura 14. Mecanismo de acción de los opioides (73).

El sistema nervioso está compuesto de diversas neuronas que se diferencian en tamaño, forma, función y la conformación química de los neurotransmisores liberados de sus terminales, para llevar información a otras neuronas. Los opioides actúan sobre los receptores (μ), bloqueando la liberación de diferentes neurotransmisores, incluyendo la acetilcolina, glutamato y la sustancia P (72,73).

3.8.1. Clasificación

Estos medicamentos se clasifican en tres categorías: la primera de acuerdo con su potencial analgésico, la segunda según su composición química y por último según su mecanismo de acción (Figura 15) (74).

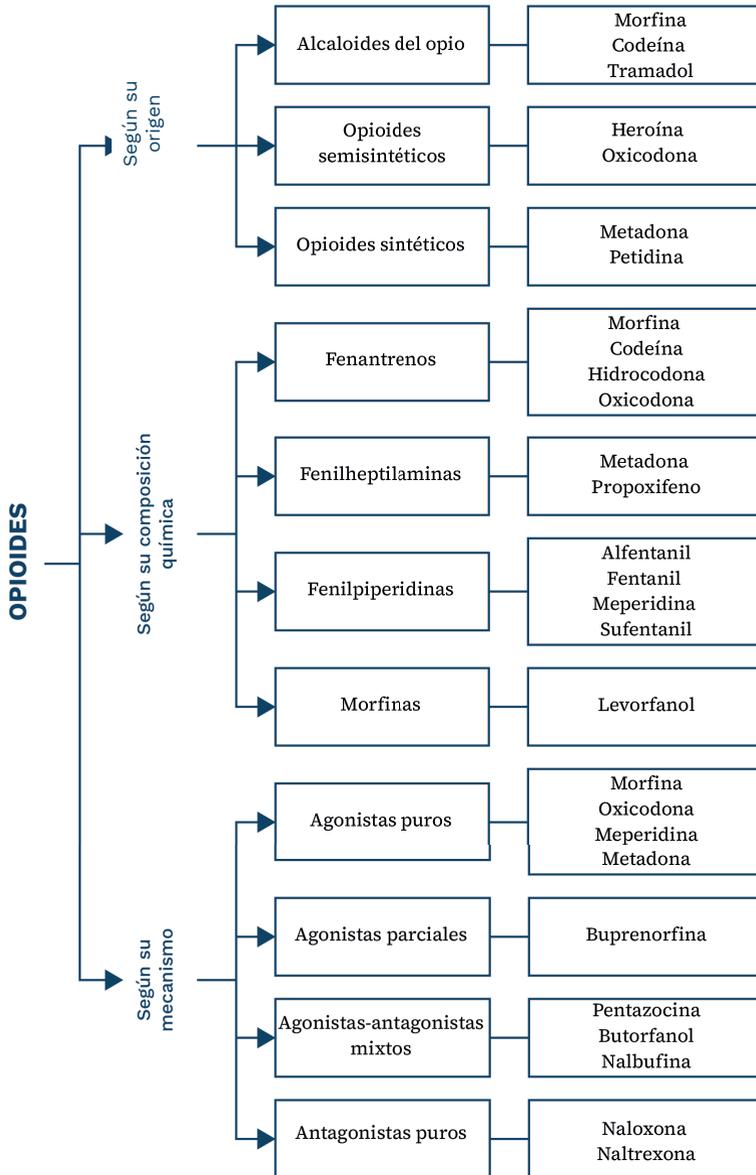


Figura 15. Clasificación de los Opioides (72-75).

3.8.2. Recomendaciones de seguridad

Los opioides al actuar en el SNC requieren de consideraciones especiales en cuanto a su administración. Como recomendación para el empleo de estos medicamentos tenemos que considerar que la dosis, frecuencia de dosifi-

cación y la duración del tratamiento, esta debe sujetarse a las indicaciones brindadas por el médico tratante, y los protocolos clínicos de cada país (75). Para el uso de analgésicos opioides existen ciertas barreras las cuales son (71,75):

- Desconocimiento y actitudes erróneas sobre el dolor y opioides.
- Políticas que reglamenten el empleo de fármacos fiscalizados con restricciones.
- Dificultades en el sistema de requisición y movilización de fármacos.
- Elevado costo de ciertos medicamentos.

3.8.3. Farmacocinética

Las propiedades farmacocinéticas de los opioides varían según el individuo, la edad, la genética o la administración simultánea de otros fármacos. Generalmente se administran por vía oral, rectal, sublingual, inhalatoria y transdérmica. Aunque existen otras vías de administración como la intravenosa, intramuscular, subcutánea, epidural y subaracnoidea, que poseen un inicio de acción más veloz (71).

La concentración del fármaco depende del grado de perfusión, siendo mayor en el hígado, pulmón y cerebro alcanzando las 12 a 14 horas. Su metabolismo se da en el hígado y la vida media es de 14 a 25 horas, la eliminación se da por vía renal (7).

3.8.4. Farmacodinámica

La concentración que logra obtener el opioide en el plasma y en sistema nervioso central, va a ser distinto en cada caso, esto se debe al amplio margen de pacientes atendidos y a la concentración anestésica mínima efectiva, que se define como el valor plasmático mínimo de un opioide para controlar el dolor intenso en un paciente determinado. Por tal motivo, para obtener anestesia en los pacientes debe mantenerse la concentración equivalente a $> 2-3$ desviaciones estándares (DS) de la *Minimal Effective Analgesic Concentration* (MEAC), hasta que no se alcance la concentración plasmática, la modificación de dolor será mínima, después de alcanzar dicho valor se obtendrá la ventana terapéutica de los opioides lo que significa que se pudo reducir la intensidad de las molestias (7,8).

3.8.5. Efectos adversos

Son manifestaciones clínicas y biológicas no anheladas en el tratamiento médico, que no tienen relación causa y efecto respecto al tratamiento recibido, pueden desencadenar efectos adversos serios como la tolerancia, dependencia, muerte o incapacidad significativa (76).

Entre los diferentes efectos adversos encontramos: sedación, somnolencia, depresión respiratoria, hipotermia, náuseas, vómitos, picor, hipotensión arterial, bradicardia, espasmos, retención urinaria, tolerancia, dependencia física y reacciones psico miméticas (76 ,75).

Para describir los efectos adversos debemos considerar:

Edad: son muy susceptibles por su farmacocinética los prematuros, lactantes menores de 3 meses y neonatos (71).

Baja reserva respiratoria: en la insuficiencia respiratoria sea crónica o aguda, desciende el volumen de distribución de morfina y asciende la concentración plasmática y cerebral, en los pacientes que presentan apnea y alteraciones en el control de la ventilación (75).

Asociación con fármacos depresores del SNC: antihistamínicos y barbitúricos, disminuyen la sensibilidad hacia antidepresivos tricíclicos, o hacia el centro respiratorio a la hipoxia (75).

3.8.6. Opioides de uso odontológico

La prescripción de analgésicos opioides en el campo odontológico ha aumentado con el tiempo, debido a su alto uso en cirugías o procedimientos muy invasivos que puedan llegar a causar un dolor extremo (77).

Los procedimientos donde se receta opioides con más frecuencia son en tratamientos endodónticos, procedimientos quirúrgicos y colocación de implantes.

En el caso de presentar dolor agudo, leve o moderado, se puede prescribir codeína o tramadol. Sin embargo, cuando el dolor es severo, se puede prescribir morfina. En caso de dolor crónico se indica morfina vía transdérmica y sublingual (75). Los opioides más utilizados para calmar el dolor dentro del ámbito odontológico son: tramadol, morfina, buprenorfina, y combinaciones de opioides con paracetamol o AINES.

Actualmente, se está tratando que los pacientes disminuyan la toma de estos medicamentos, debido a que en ciertos casos pueden llegar a crear adicción por el uso prolongado (77).

3.8.7. Tramadol

3.8.7.1. Indicaciones terapéuticas

Este es un medicamento de acción central, que se emplea normalmente para dolor postoperatorio (78), es utilizado para tratar el dolor agudo, moderado a intenso y crónico (79).

3.8.7.2. Farmacocinética

Absorción: alcanza una biodisponibilidad del 90%. El efecto inicia a la hora de ingerir el medicamento y su duración es de 9 horas (78,79). **Distribución:** presentan una distribución baja, debido a que la unión de las proteínas plasmáticas es del 20% (78). **Metabolismo:** su metabolismo se da en el hígado y la unión a proteínas plasmáticas es del 20%. Su metabolito es activo (78). **Eliminación:** se elimina mediante la vía renal (78).

3.8.7.3. Interacciones y contraindicaciones

Está contraindicada su prescripción en pacientes alérgicos al principio activo, tampoco administrar en pacientes con intoxicación por alcohol, analgésicos, somníferos y psicofármacos. Si tiene problemas convulsivos se debe vigilar con mucha cautela (78).

No se debe mezclar con antidepresivos, tranquilizantes, somníferos, digoxina, carbamazepina, fluoxetina, quinidina, amitriptilina, paroxetina, alcohol, otros opioides, fenotiazinas, anestésicos, hipnóticos y sedantes (78).

3.8.7.4 Dosis

Se suele administrar de 50 a 150 miligramos cada 12 horas, hasta 400 miligramos al día(45,78).

3.8.8. Oxidona

3.8.8.1. Indicaciones terapéuticas

Es un medicamento derivado de la tebaína (alcaloide del opio), y presenta un efecto analgésico, ansiolítico y sedante (80). Utilizado para tratar el dolor agudo, moderado a intenso y crónico (81).

3.8.8.2. Farmacocinética

Absorción: alcanza una biodisponibilidad del 60% al 87% (81). **Distribución:** presentan una distribución baja, debido a que la unión de las proteínas plasmáticas es del 38% al 45% (81). **Metabolismo:** se metaboliza en el hígado, su unión a proteínas plasmáticas es del 38% al 45% (81). **Eliminación:** se elimina mediante la vía renal (81).

3.8.8.3. Interacciones y contraindicaciones

No se puede combinar clonazepam y oxicodona debido a que puede desencadenar la muerte del paciente por parada respiratoria y fallo cardiaco, no se puede combinar tampoco con sertralina y la fluoxetina, disminuye la biodisponibilidad de ciclosporina (81).

3.8.8.4. Dosis

En pacientes que toman por primera vez opioides 5-10mg cada 12 horas y si ha ingerido tramadol o codeína 10-30mg cada 12 horas (81).

3.8.9. Morfina

3.8.9.1. Indicaciones terapéuticas

Este es un medicamento para tratar dolores de moderado a severo, se utiliza post quirúrgico y prequirúrgico como coadyuvante junto a la anestesia para aliviar la ansiedad y estrés. Utilizado para el manejo de dolor moderado a severo (81).

3.8.9.2. Farmacocinética

Absorción: alcanza una biodisponibilidad de 22,4% **Distribución:** presentan una distribución baja, debido a que la unión de las proteínas plasmáticas es del 35% y el volumen de distribución es de 4 litros/kg. **Metabolismo:** se metaboliza en todo el cuerpo debido a que se distribuye en líquidos intra y extracelulares, con una unión de 35% a las proteínas plasmáticas, de igual manera atraviesa la barrera hematoencefálica (81). **Eliminación:** se elimina mediante vía renal (81).

3.8.9.3. Interacciones y contraindicaciones

Está contraindicada su prescripción en pacientes alérgicos al principio activo, pacientes que tengan depresión respiratoria, mujeres embarazadas cólico biliar, íleo paralítico, enfermedad hepática aguda, asma bron-



quial severo o agudo, que utilizan inhibidores de la monoaminoxidasa, pacientes que contengan traumatismo craneal, hipertensión intracraneal, estados convulsivos e intoxicación por alcohol aguda. No debe administrarse con alcohol, antihistamínicos, metoclopramida, sedantes, psicotrópicos y neurolépticos (81).

3.8.9.4. Dosis:

La administración de este fármaco se suele llevar exclusivamente a nivel intrahospitalario a dosis de 2,5 a 15 mg.

3.8.10. Buprenorfina

3.8.10.1. Indicaciones terapéuticas

Este es un medicamento de acción central, que se emplea normalmente para dolor postoperatorio, dolor de cáncer avanzado y paciente con infarto de miocardio agudo. Utilizado para el manejo del dolor moderado a severo (81).

Este medicamento produce analgesia y efectos en el SNC, actúa como un agonista inhibiendo la liberación de neurotransmisores de las terminaciones nerviosas que conducen estímulos dolorosos cambiando la percepción del dolor y la respuesta al dolor (81).

3.8.10.2. Farmacocinética

Absorción: presenta una buena disponibilidad del 60% por vía sublingual.

Distribución: presentan una distribución alta, debido a que la unión de las proteínas plasmáticas es del 96%. **Metabolismo:** se metaboliza en enterohepática por N-desalquilación con conjugación a norbuprenorfina. **Eliminación:** vía renal y rectal (81).

3.8.10.3. Interacciones y contraindicaciones

Está contraindicada su prescripción en pacientes alérgicos al principio activo, pacientes ancianos, severamente enfermos, hipertensión craneal, depresión del SNC, daño renal o hepático severo, personal alcohólicas y con hipertrofia prostática (81).

3.8.10.4. Dosis

La dosis varía de 0,2 mg/8h a 0,2-0,4 mg/6-8h según la situación clínica.

3.8.11. Combinaciones farmacológicas

3.8.11.1. Codeína + Paracetamol

El paracetamol es un medicamento analgésico y antipirético, con efectos potenciados por la acción de la codeína. Utilizado para el dolor de intensidad moderada. Tienen asociación de sustancias analgésicas con acción antihistamínica e inflamatoria (81).

Farmacocinética

Absorción: su absorción es rápida mediante la vía oral, por 30 a 60 min, con una vida media de 1 a 4 horas. La codeína en cambio se absorbe en el tracto gastrointestinal, alcanzando niveles máximos de absorción, entre 1 a 2 horas. **Distribución:** el paracetamol se distribuye por los tejidos, en un 15% a 20% se unen a proteínas plasmáticas. La codeína es distribuida a través del tracto gastrointestinal a los diferentes órganos y tejidos. **Metabolismo:** el paracetamol sufre una metabolización hepática de ácido glucurónico, sulfúrico y cisteína. El exceso de este medicamento conlleva a una salida de los metabolitos a partir de vías alternas. La codeína es metabolizada en el hígado y la orina. **Eliminación:** se elimina mediante la vía renal (81).

Interacciones y contraindicaciones

Está contraindicada su prescripción por hipersensibilidad, depresión respiratoria, asma, hepatitis viral y enfermedades hepáticas (81).

Dosis

Codeína 30mg + paracetamol 500mg.

3.8.11.2. Tramadol + Paracetamol

Es la combinación de dos analgésicos, que actúan aliviando el dolor moderado o severo, dependiendo de lo que recomiende el médico tratante (78,82). Indicada en el manejo de dolor moderado o severo. El tramadol es un analgésico de acción central el cual se relaciona con los opioides, involucra a receptores no opioides como opioides, y depende tanto de la estructura principal del fármaco y metabolitos para bloquear la serotonina y noradrenalina para aliviar el dolor. Mientras que el paracetamol al tener un efecto analgésico, este depende del metabolito activo que es la fenacetina, el cual es un inhibidor de las COX-1 y COX-2 (78,79).

Farmacocinética

Absorción: elevada biodisponibilidad y absorción completa del fármaco en el intestino delgado, puede alcanzarse concentraciones plasmáticas máximas del paracetamol en una hora, sin ser alterado por la combinación del tramadol, este fármaco se puede administrar sin necesidad de alimentos (82). **Distribución:** tiene un 20% de unión a proteínas, además de distribuirse de manera amplia a cada tejido, a un volumen aproximado de 0,9 l/kg de tramadol y otra parte mínima de paracetamol unida a proteínas plasmáticas (82). **Metabolismo:** el tramadol se metaboliza a metabolitos M1 y M2, los cuales poseen propiedades analgésicas más potentes que el profármaco y concentraciones inferiores. El paracetamol es metabolizado en el mediante las dos vías hepáticas. **Eliminación:** se eliminan a través del riñón, aproximadamente de 2 a 3 horas en adultos, más corta en niños y muy prolongada en recién nacidos (79).

Interacciones y contraindicaciones

Está contraindicada su prescripción debido a manifestaciones por excitación del SNC y convulsiones (83).

Dosis

Tramadol 37,5mg + paracetamol 325mg.

3.8.11.3. Tramadol + Diclofenaco

El tramadol es un opioide que sirve para controlar dolores moderados a severos, y el diclofenaco es in AINES con efecto analgésico, antiinflamatorio y antipirético (44,78). Utilizado para el dolor de intensidad moderada. En el caso del diclofenaco, este inhibe las ciclooxigenasas, con la disminución de la síntesis de prostaglandina y en el caso del tramadol, este fármaco presenta actividad agonista en los receptores opioides μ , actuando a nivel del dolor (41).

Farmacocinética

Absorción: el tramadol tiene una biodisponibilidad del 67% y el diclofenaco del 90% por lo tanto tiene una buena absorción. **Distribución:** el tramadol tiene una unión a proteínas plasmáticas del 20% es pequeño, mientras que el diclofenaco su unión es del 99% (44,79). **Metabolismo:** ambos se metabolizan en el hígado y el diclofenaco tiene un volumen

de 1,3 L/Kg y del tramadol se desconoce **Eliminación:** se eliminan a través de la vía renal (41).

Interacciones y contraindicaciones

Está contraindicada su prescripción por hipersensibilidad a los activos, pacientes alcohólicos, epilépticos, que tengan asma, urticaria, rinitis, úlceras pépticas, que tengan antecedentes de hemorragia gastrointestinal, hemorragia cerebrovascular, pacientes que presenten insuficiencias hepáticas o cardíaca, no se debe administrar en el último trimestre de embarazo o si un paciente tiene bypass (44).

Se debe tratar de evitar mezclarlos con AINES, pacientes hipertensos no controlados o que tengan enfermedad arterial periférica (78).

Dosis

Tramadol 75mg + diclofenaco 75mg.

3.8.11.4. Tramadol + Ketorolaco

Utilizado para el manejo de dolor leve a moderado, su utilización no puede excederse por más de 7 días, su vida media es de 5 horas en adultos y 7 en ancianos. Indicado para el tratamiento del dolor después de una operación quirúrgica. Inhibe la activación de la COX 1 por ende afecta a la síntesis de las prostaglandinas (78).

Farmacocinética

Absorción: absorción rápida y pasiva por vía oral y parenteral. **Distribución:** presentan una amplia distribución, debido a que la unión de las proteínas plasmáticas es del 90%. **Metabolismo:** es metabolizado en el hígado conformando metabolitos inactivos. **Eliminación:** se elimina mediante vía renal (78).

Interacciones y contraindicaciones

No se recomienda combinar con otros AINES, anticoagulantes, ni antiagregantes plaquetarios, de igual manera evitar prescribir este fármaco a pacientes con antecedentes de sangrado gastrointestinal, úlcera péptica, falla renal, hemorragias cerebrovasculares o alto riesgo de sangrado (78).

Dosis

Se administra máximo dos comprimidos al día, de 10mg de ketorolaco + 25mg de tramadol.



3.8.11.5. Codeína + Diclofenaco

Combinación de medicamentos analgésico y antitusígeno que se utiliza para aliviar dolores intensos y agudos (84). Indicado para el manejo del dolor de traumatismos e intervenciones quirúrgicas (84). Inhibe de la síntesis de las prostaglandinas y su liberación durante la inflamación (84).

Farmacocinética

Absorción: absorción gastrointestinal es rápida y se da por completo (84). **Distribución:** Presentan una amplia distribución, debido a que la unión de las proteínas plasmáticas es del 99%. **Metabolismo:** se va a metabolizar en el hígado. **Eliminación:** se elimina mayormente por vía renal (84).

Interacciones y contraindicaciones

Evitar el uso en pacientes con antecedentes de sangrado gastrointestinal, úlcera péptica, falla renal, hemorragias cerebrovasculares o alto riesgo de sangrado y se debe restringir usarlo con otro AINES (84).

Dosis

Codeína 150 miligramos al día y del diclofenaco 150 miligramos al día (83).

3.9. Corticoides

Los corticoides o conocidos también como glucocorticosteroides son fármacos con potente acción antiinflamatoria como también inmunosupresora y antialérgica, que se producen por dos vías una natural y otra sistémica. Siguiendo este contexto se debe mencionar que los corticoides naturales se originan en la corteza de las glándulas suprarrenales mediante el colesterol, y se los clasifica según la zona de producción de la siguiente manera. Zona glomerular es la encargada de producir los mineralocorticoides que corresponden a la aldosterona que actúa en el metabolismo hidroelectrónico favoreciendo la retención de agua y sodio, asimismo favorece la excreción de potasio. En la zona fasciculada se producen los glucocorticoides principalmente cortisol, que se encarga del metabolismo de carbohidratos para facilitar la gluconeogénesis y finalmente tenemos la zona reticular la encargada de producir los andrógenos u hormonas sexuales que corresponden a la testosterona y estrógenos (1, 5, 85).

Su producción está regulada por hormonas que se sintetizan en la hipófisis, denominadas hormonas adrenocorticotropa, a su vez será regulada por otra hormona que se origina en el hipotálamo conocida como liberadora de corticotropina; ocasionando así la formación de una triada llamada eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenales. En odontología el uso de corticoides se emplea para el control de procesos inflamatorios de moderados a severos, también se utiliza en emergencias, como shock anafiláctico y para la infiltración del ATM en pacientes que presentan artritis y artrosis (85).

En pacientes hipertensos controlados, el uso crónico de glucocorticoides puede disminuir la eficacia antihipertensiva y diurética del medicamento; favoreciendo la hipopotasemia, convirtiéndose el corticoide en un fármaco con actividad hiperpresora (capacidad de elevar por sí mismos la presión arterial). Algunas reacciones adversas en muchos casos pueden pasar inadvertidas favoreciendo incluso el empeoramiento o recaída de una enfermedad que está siendo tratada (86).

Es fundamental mencionar que al administrar corticoides su retiro debe ser lento y progresivo, ya que el destete en pacientes que han recibido dosis suprafisiológicas por tiempos prolongados, siempre conllevará el manejo adecuado de la supresión del eje hipotálamo-hipófisis-corteza suprarrenal, la misma que debe ser profunda y prolongada, observándose siempre que no existan respuestas a estímulos mayores un ejemplo claro es la hipoglucemia. La supresión del corticoide siempre será estudiada de manera individual en cada paciente (1, 86).

3.9.1. Mecanismo de acción

Se encarga de inhibir la fosfolipasa A2 evitando que progrese hacia la COX1 y COX2, con la finalidad de evitar la producción de prostaglandinas empeorando el proceso inflamatorio, también existirá un bloqueo en las citoquinas y las células evitando su formación, maduración o que se especialicen. Su mecanismo de acción ocurre en el espacio plasmático donde los glucocorticosteroides ligados a las proteínas ligadoras de glucocorticoides penetran a la célula mediante difusión pasiva debido a su capacidad lipofílica, esta se une a su receptor específico ubicado en el citoplasma, donde se dimerizan para posteriormente trasladarse al núcleo donde van a ejercer su acción sobre el ADN, en el núcleo se une a secuencias específicas de base denominadas elemento de respuesta de los glucocorticoides. Ocasionando



así especificidad a la inducción o represión de la transcripción de ciertos genes por los glucocorticoides (1,85).

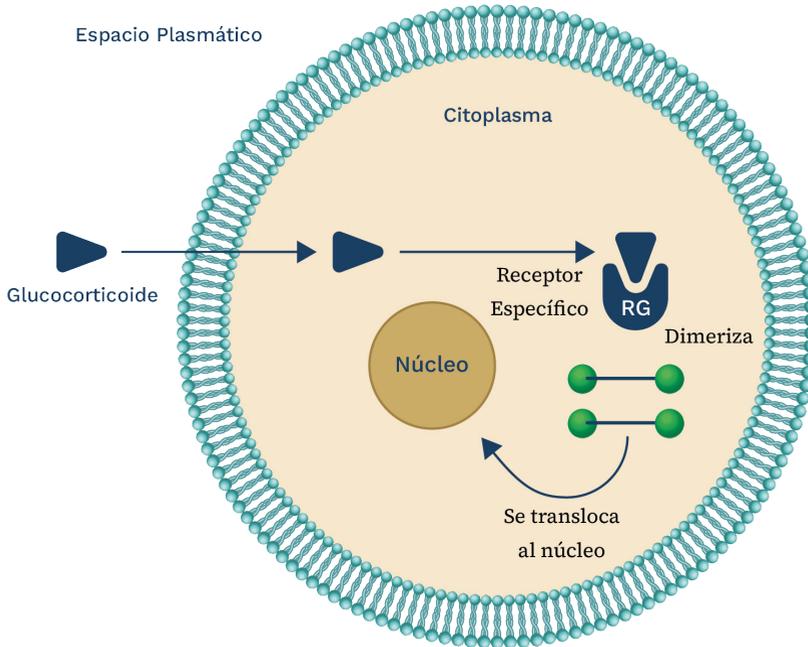


Figura 16. Mecanismo de acción de los corticoides según su efecto (85).

3.9.2. Clasificación

La clasificación se va a dar de acuerdo con el tipo de acción y a su vida media (86).

Fármaco	Vida media
Acción Corta • Hidrocortisona	8-12 horas
Acción intermedia • Prednisona • Prednisolona • Metilprednisolona	12-36 horas
Acción Prolongada • Dexametasona • Betametasona	36-72 horas

Figura 17. Clasificación de los corticoides según su efecto (86-88).

3.9.3. Hidrocortisona

3.9.3.1. Indicaciones terapéuticas

Corticoide sintético que se utiliza para remplazar a la hormona natural cuando su producción es deficiente, se emplea principalmente para aliviar la inflamación, su efecto surge a partir de la primera hora de administración y persiste por un tiempo variable. Su vida media es de 8-12 horas (87). Utilizado para tratar principalmente la inflamación, además está indicado para algunos tipos de artritis, reacciones alérgicas leves y asma (85, 88).

3.9.3.2. Farmacocinética

Absorción: su absorción es rápida por vía oral, intramuscular o venosa, sin embargo, mediante la vía tópica va a depender del estado de la piel (88).

Distribución: presenta una distribución alta del 90-95% debido que se encuentra unido a proteínas plasmáticas. **Metabolismo:** la hidrocortisona tópica se metaboliza en la piel, mientras que la sintética se metaboliza en el hígado. **Eliminación:** se elimina mediante vía renal (88).

3.9.3.3. Interacciones y contraindicaciones

Evitar prescribir a pacientes con hipersensibilidad, úlcera péptica, infecciones herpéticas, micóticas sistémicas y en periodo pre y postvacunal, además en pacientes con trastornos emocionales, entre las interacciones con otros fármacos llega a ocasionar alteración de la toxicidad y del metabolismo (88).

3.9.3.4. Dosis

Este fármaco se suele administrar por vía IV de 100 mg a 500 mg según la situación clínica (88).

3.9.4. Prednisona

3.9.4.1. Indicaciones terapéuticas

Corticoide utilizado para controlar la inflamación, defensa del cuerpo, además también se lo puede emplear como antibiótico para combatir algunos tipos de neumonía en pacientes inmunodeprimidos, cabe destacar que se lo puede combinar con otros fármacos, cuando los niveles de corticoides naturales producidos son bajos. (85, 89). Utilizada como antiinflamatorio e inmunosupresor, también se lo utilizará en pacientes asmáticos, en algunos tipos de artritis, enfermedades gastrointestinales y hepáticas (89,90).

Interactúan con los receptores citoplasmáticos, conformando el complejo receptor-glucocorticoide, el proceso de acción ocurre en el núcleo donde va a actuar a nivel del Ácido Desoxiribonucleico (ADN), por consiguiente, hay una modificación en la transcripción del Ácido Ribonucleico (ARN) en el citoplasma, sintetizando las proteínas en los órganos diana, las cuales son encargadas de la acción del corticoide (90).

3.9.4.2. Farmacocinética

Absorción: es rápida por vía oral mediante la membrana del tracto gastrointestinal (89). **Distribución:** presenta una distribución 70-80% debido que se encuentra unido a proteínas plasmáticas (89). **Metabolismo:** es metabolizado en el hígado por medio de la enzima CYP3A4 (89). **Eliminación:** se secreta por vía renal, su vida media es de 12-36 horas (89).

3.9.4.3. Interacciones y contraindicaciones

Evitar prescribir a pacientes con hipersensibilidad, diabetes mellitus, infectados con herpes, enfermedades gastrointestinales, hepáticas y renales, está restringido su uso en adultos mayores (89).

La utilización de este medicamento durante el embarazo debe ser prescrito únicamente cuando el beneficio potencial es mejor que el riesgo, estudios han demostrado que la prednisona tiene la capacidad de penetrar la barrera placentaria, sin embargo, no se ha demostrado un daño en el feto, solo un ligero retraso en el crecimiento intrauterino (89).

3.9.4.4. Dosis

Se suele administrar de 20 a 90 mg al día en adultos (89).

3.9.5. Prednisolona

Las indicaciones terapéuticas y la posología es la misma que de la prednisona (89).

3.9.6. Metilprednisolona

3.9.6.1. Indicaciones terapéuticas

Es considerado un glucocorticoide sintético y presenta una acción inmunosupresora y antiinflamatoria (91).

Utilizada como antiinflamatorio e inmunosupresor, también indicada para tratamientos de insuficiencia renal, pacientes con asma, pacientes con lesiones en médula espinal, nefritis, neumonía y también es un medicamento de elección para tratar la enfermedad por COVID 19 (91).

Interactúa con los receptores citoplasmáticos intracelulares específicos, una vez conformado el complejo receptor-glucocorticoide se penetra en el núcleo e interactúa con el ADN, estimulando de esta manera la transcripción de ARNm, y finalmente se da la síntesis de proteínas en los órganos diana, generando una acción desinflamatoria (91).

3.9.6.2. Farmacocinética

Absorción: tiene una absorción rápida dando su efecto a los pocos minutos de haberla ingerido y alcanza su acción máxima en 1 hora, con una duración de 12 a 36 horas (91). **Distribución:** su distribución depende de la vía de administración, pero generalmente es buena y con acción rápida, ya que tiene una unión a proteínas plasmáticas de 62% (91). **Metabolismo:** se metaboliza hepáticamente por medio de la síntesis de macrocortina, la actividad de la fosfolipasa A2 disminuye y de igual manera la liberación de ácido araquidónico a partir de los fosfolípidos de las membranas celulares también se disminuye, lo cual impide la formación de prostaglandinas, tromboxanos y leucotrienos. **Eliminación:** se elimina a través de la orina (91).

3.9.6.3. Interacciones y contraindicaciones

Está contraindicada su combinación con anfotericina B, anticoagulantes, anti colinesterasa, antidiabéticos, AINES, alcohol, ciclosporinas y antibióticos tales como claritromicina y eritromicina. También no se deben combinar con diltiazem, estrógenos, anticonceptivos, glucósidos cardiotónicos, inductores e inhibidores enzimáticos y silicatos (91).

No se administra en mujeres embarazadas, ni en lactancia, pacientes con hipersensibilidad al principio activo, infección fúngica sistémica, niños prematuros, pacientes que presenten púrpura trombocitopenia idiopática, de igual manera está contraindicado en paciente que conduzcan maquinaria pesada o liviana, debido a que causa problemas de visión y concentración (91).

3.9.6.4. Dosis

Se suele administrar de 20 a 40 mg al día en adultos (91).



3.9.7. Dexametasona

3.9.7.1. Indicaciones terapéuticas

Corticoide con potente efecto antiinflamatorio e inmunosupresor, de prolongada duración, con un mínimo efecto mineral-corticoide; además inhibe la síntesis de prostaglandinas y leucotrienos (91,92). Utilizada como antiinflamatorio e inmunosupresor, también es utilizado en pacientes asmáticos, infecciones, en algunos tipos de artritis, enfermedades gastrointestinales y hepáticas. Interactúan con los receptores citoplasmáticos, conformando el complejo receptor-glucocorticoide, su efecto será sobre el ADN, ARN, y proteínas plasmáticas las cuales serán encargadas del efecto corticoide (91,92).

3.9.7.2. Farmacocinética

Absorción: se absorbe bien y de forma rápida cuando se administra por vía oral. Su vida media es de 36-72 horas. **Distribución:** presenta una distribución 77% debido que se encuentra unido a proteínas plasmáticas. **Metabolismo:** es metabolizado en el hígado originando metabolitos inactivos y también puede darse metabolismo renal. **Eliminación:** se elimina mediante vía renal (91).

3.9.7.3. Interacciones y contraindicaciones

Evitar prescribir a pacientes con hipersensibilidad, diabetes mellitus, infectados con herpes, enfermedades gastrointestinales, hepáticas y renales, está restringido su uso en adultos mayores (91).

3.9.7.4. Dosis

Se administra de 0,5 a 10 mg al día, a nivel odontológico se suele utilizar como posoperatorio con una sola dosis de 4mg/ml (91).

3.9.8. Betametasona

3.9.8.1. Indicaciones terapéuticas

Corticoide con potente efecto antiinflamatorio e inmunosupresor, de prolongada duración, es considerado el antiinflamatorio con mayor potencia en relación con los demás. Su vida media es de 36-72 horas (93).

Este fármaco actúa como antiinflamatorio e inmunosupresor, además se lo utiliza en pacientes asmáticos, infecciones, en algunos tipos de artritis, enfermedades gastrointestinales, y hepáticas. Disminuye la inflama-

ción cuando se inhibe la liberación de hidrolasas ácidas en los leucocitos, previniendo la acumulación de macrófagos y ocasionando una interferencia en la adhesión de la pared de los capilares (93,94,95).

3.9.8.2. Farmacocinética

Absorción: su absorción es rápida cuando mediante la administración por vía oral. **Distribución:** presenta una distribución variable debido a la unión a proteínas plasmáticas. **Metabolismo:** es metabolizado en el hígado, pero también puede darse en los riñones. **Eliminación:** se secreta por vía renal (94,95).

3.9.8.3. Interacciones y contraindicaciones

Evitar prescribir a pacientes con hipersensibilidad, diabetes mellitus, infectados con herpes, enfermedades gastrointestinales, hepáticas y renales, tomar precaución en pacientes con baja circulación ya que producirá ulceraciones cutáneas (94).

3.9.8.4. Dosis

La dosis que se suele manejar es de 4 a 20 mg (95).

3.9.9. Dosificación de analgésicos-antipiréticos

Fármaco	Dosis	Presentación
Paracetamol (Acetaminofén)	VO: -Adultos: 500mg - 1g/6-8 horas. -Niños: 10-15mg/kg/dosis/ 6-8 horas.	Comprimido 500mg, 750mg y 1 g Jarabe 120mg/5ml, 150mg/5ml, 160mg/5ml. Tabletas Masticables 160mg Cápsulas blandas 500mg, 1g Granulado solución oral 1g

Metamizol	VO: - Adultos: 500 mg/6-8 horas. - Niños: 5 ml cada 6-8 horas.	Comprimido 500mg Jarabe 250mg/ml.
-----------	---	--

Tabla 1. Analgésicos-antipiréticos (45,55,95).

3.9.10. Dosificación de Antiinflamatorios, opioides y corticoides

Fármaco	Dosis	Presentación
Ácido Acetilsalicílico	Vía Oral: - Adultos: Acción analgésica anti-pirética: 500mg/4-6 horas	Tabletas 500mg
Diclofenaco	Vía Oral: - Adultos: 50 a 150 mg/día/8-12 horas. - Niños: 0,5-3 mg/kg/día, cada 6-12 horas. (Máx.150mg/día)	Comprimido 25mg y 50mg Comprimido dispersable 50mg Cápsula 25mg, 50mg, 100mg, 140mg Cápsula de liberación retardada 100mg Cápsula de liberación prolongada 75mg, 100 mg, 150mg Suspensión oral 9 mg/5 ml

Ketorolaco	<p>Vía Oral:</p> <p>- Adultos: 10-30 mg/ 4-6 horas. (No suministrar por más de 5 días)</p>	<p>Comprimido 10 mg, 20 mg, Cápsula blanda 10mg, 20mg Tabletas sublinguales 10mg, 20mg, 30mg</p>
Ibuprofeno	<p>Vía Oral:</p> <p>- Adultos: Dolor y fiebre: 200-400 mg cada 8 horas. Inflamación: 400 a 800 mg cada 8 horas. (Máx. 2400mg/día)</p> <p>- Niños: 5-10 mg/kg cada 8 horas.</p>	<p>Comprimidos 200 mg, 400 mg, 600 mg, 800 mg Suspensión oral 100 mg/5ml 200 mg/ 5ml Cápsulas 200mg, 400mg, 600mg, 800 mg</p>
Ibuprofeno + paracetamol	<p>Vía oral</p> <p>- Adultos: 1 comprimido cada 6-8 h día</p>	<p>Cápsula Ibuprofeno 200mg + paracetamol 200mg Ibuprofeno 400mg + paracetamol 200mg</p>
Flurbiprofeno	<p>Vía Oral:</p> <p>- Adultos: Inflamación: 1 comprimido cada 6 a 12 h al día</p>	<p>Comprimido recubierto 100 mg</p>
Ketoprofeno	<p>Vía Oral:</p> <p>-Adultos: Inflamación: 1 comprimido cada 12h o 24h al día</p>	<p>Comprimido 100mg Comprimido de liberación prolongada 120mg</p>



Desketoprofeno	Vía Oral: - Adultos: Inflamación: 1 comprimido cada 8h.	Comprimido recubierto 25mg Granulado solución oral 25mg
Naproxeno	Vía Oral: - Adultos: 500 a 550mg como dosis de carga y 275mg como dosis de mantenimiento cada 6 a 8 horas - Niños: Niños >2 años: Dolor: 5-7 mg/kg/dosis cada 8 a 12 h. Antiinflamatorio: 10-15 mg/kg/día, dividido cada 12 h	Comprimido recubierto 100mg, 275mg, 550mg Cápsula 550mg Comprimido 275 mg, 500mg Suspensión oral 125mg/5ml
Naproxeno+ paracetamol	Vía oral - Adultos: 1-2 comprimidos cada 6-8 h	Comprimido Naproxeno 275mg + Paracetamol 300mg Suspensión oral Naproxeno 125mg/5ml + Paracetamol 100mg/5ml
Piroxicam	Vía Oral: - Adultos: 20 mg cada 24 horas (No suministrar por más de 5 días)	Cápsulas 20mg Comprimido sublingual 20mg
Clonixinato de lisina	Vía Oral: - Adultos: 125 a 250 mg/ 6-8 horas.	Cápsulas 125mg

Tabla 2. Inhibidores de la COX1 (45,55,95).

Fármaco	Dosis	Presentación
Meloxicam	Vía Oral: - Adultos: 15 mg cada 24 horas.	Comprimido 7,5mg; 15mg Granulado solución oral 15mg Cápsula 7,5mg; 15mg
Celecoxib	Vía Oral: -Adultos: 200- 400 mg/ cada 24 horas.	Cápsula 100mg, 200mg
Etoricoxib	Vía Oral: - Adultos: 60-120 mg/ cada 24 horas.	Comprimido recubierto 60mg; 90mg; 120mg

Tabla 3. Inhibidores de la COX2 (45,95)

Fármaco	Dosis	Presentación
Tramadol	Vía Oral: - Adultos: 50 a 150 mg cada 12 h	Comprimido de liberación prolongada 50mg; 100mg; 150mg Cápsulas 50mg
Oxicodona	Vía Oral: - Adultos: 5 a 10 mg cada 12 horas.	Comprimidos de liberación prolongada 10 mg



Morfina	Vía Oral: - Adultos: 180 mg/ 24 horas.	Comprimido 60mg
Buprenorfina	Vía Oral: - Adultos: 2,4 gr/ 24 horas.	Comprimido 0,2 mg
Codeína + paracetamol	Vía Oral: - Adultos: Codeína 30 mg + paracetamol 500 mg/ 6 horas	Comprimido Codeína 30mg y paracetamol 500mg
Tramadol + paracetamol	Vía Oral: - Adultos: 300 mg de tramadol y 2600 mg de paracetamol al día	Comprimido recubierto Tramadol 37,5mg + paracetamol 325mg Tramadol 37,5mg + paracetamol 500mg Cápsula blanda Tramadol 37,5 mg + paracetamol 325mg Comprimido Tramadol 37,5mg + paracetamol 325mg
Tramadol + diclofenaco	Vía Oral: - Adultos: Tramadol 25 mg + diclofenaco 25 mg/ 24 horas.	Comprimido Tramadol 25mg + diclofenaco 25mg

Tramadol + ketorolaco	Vía Oral: - Adultos: Tramadol 25 mg + Ketoro- laco 10 mg/ 4-6 horas.	Comprimido Ketorolaco 10mg + tra- madol 25mg
Codeína + diclofenaco	Vía Oral: - Adultos: Codeína 50 mg + Diclofe- naco 50 mg/ 8 horas.	Comprimido recubierto Codeína 50mg + Diclofe- naco 50mg

Tabla 4. Opioides (45,95)

Fármaco	Dosis	Presentación
Hidrocortisona	100 mg en 30 a 60 segun- dos 500 mg administrados len- tamente en 10 minutos	Solución inyectable 100mg -500mg
Prednisona	Vía Oral: - Niños 0,5 a 2 mg al día por cada kg - Adultos 5-60 mg (2-4 veces/día)	Comprimidos 5mg 20mg Suspensión oral 20mg/5ml 1mg/ml



Prednisolona	<p>Vía Oral:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Niños <p>0,5 a 2 mg al día por cada kg</p> <ul style="list-style-type: none"> - Adultos <p>5-60 mg (2-4 veces/día)</p>	<p>Comprimidos</p> <p>5mg</p>
Metilprednisolona	<p>Vía Oral:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Adultos: <p>20 a 40 mg al día</p> <ul style="list-style-type: none"> - Niños: <p>0,5 a 1,7 mg al día por cada kg</p>	<p>Comprimido</p> <p>4mg</p> <p>16mg</p> <p>Solución inyectable</p> <p>125mg/2ml</p> <p>500mg/ 2ml</p>
Dexametasona	<p>Vía IM:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Adultos: <p>Unidosis en odontología como posoperatorio 8mg/día</p>	<p>Solución inyectable</p> <p>4mg/ ml</p>
Betametasona	<p>Vía IM:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Adultos: <p>4-20 mg hasta 4 veces día</p>	<p>Solución inyectable</p> <p>4mg/ml</p>

Tabla 5. Dosis de Corticoides (36,55,95).

3.9.11. Fármacos de uso analgésico y antiinflamatorio (55,95).

Fármacos	Indicaciones terapéuticas	Mecanismo de acción	Reacciones Adversas	Interacciones
Analgésicos-Antitérmicos				
Paracetamol	Dolor leve a moderado y tratamiento febril	Inhibición de la isoforma COX-3	Dermatitis alérgica, erupción, prurito, urticaria, edema, síndrome de Stevens-Johnson	La ingesta de alcohol puede potenciar la hepatotoxicidad
Metamizol	Dolor agudo y crónico posoperatorios	Reducción de la acción de nociceptores	Shock anafiláctico, reacciones anafilácticas/ anafilactoides, anemia aplásica, agranulocitosis y pancitopenia, incluyendo desenlace fatal, leucopenia y, trombocitopenia	No se debe mezclar con varios medicamentos. Presenta interacción con ciclosporina.
Antiinflamatorios No Esteroides (AINES)				
Ácido acetilsalicílico	Dolor leve, moderados y musculares	Inhibe la acción de la COX-1	Náusea, vómito, diarrea y ligero sangrado gastrointestinal	No se debe mezclar con AINES, anticoagulantes, antidiabéticos, antiagregantes, beta-bloqueadores
Diclofenaco	Enfermedades reumáticas, tipos de artritis e inflamación	Inhibe la acción de la COX-1	Malestar gastrointestinal, náuseas, vómito, diarrea, úlcera péptica, hemorragias digestivas, cefalea, vértigo, mareos, nerviosismo, acúfenos, depresión, somnolencia, insomnio, hepatotoxicidad	Incrementa la nefrotoxicidad de ciclosporina, niveles plasmáticos digoxina, fenitoína y litio.

Ketorolaco	Dolor moderado a intenso, fiebre e inflamación	Inhibe la acción de la COX-1	Edema facial, digital, de las piernas, caderas o pies, inusual aumento de peso, abdominalgia, cefalalgia, diarrea, dispepsia, mareo, náusea	Sangrado gastrointestinal, úlcera péptica, falla renal, hemorragias cerebrovasculares
Ibuprofeno	Dolor moderado y procesos inflamatorios	Inhibe la acción de la COX-1	Diarrea, indigestión, náusea, mareo, nerviosismo, irritabilidad, retención de líquidos	Antiagregantes plaquetarios-ocasiona hemorragia gastrointestinal, Corticoides-úlceras, Diuréticos-nefrotoxicidad.
Flurbiprofeno	Dolor moderado, inflamación.	Inhibe la acción de la COX-1	Cefalea, ansiedad, depresión, problemas de memoria, vómitos, diarrea	Antiagregantes plaquetarios-ocasiona hemorragia gastrointestinal, Corticoides-úlceras, diuréticos-nefrotoxicidad
Ketoprofeno	Dolor moderado y procesos inflamatorios	Inhibe la acción de la COX-1	Cefalea, mareo, somnolencia, dispepsia, dolor abdominal, náuseas, vómitos	Antiagregantes plaquetarios-ocasiona hemorragia gastrointestinal, Corticoides-úlceras, diuréticos-nefrotoxicidad
Desketoprofeno	Dolor moderado y procesos inflamatorios	Inhibe la acción de la COX-1	Náusea, vómito, dolor abdominal y diarrea	Antiagregantes plaquetarios-ocasiona hemorragia gastrointestinal, Corticoides-úlceras, Diuréticos-nefrotoxicidad

Naproxeno	Dolor leve o moderado y tipos de artritis	Inhibe la acción de la COX-1	Malestar gastroin- testinal, náuseas, vómito, estomatitis, diarrea o consti- pación, distensión abdominal, dolor abdominal, úlcera péptica, hemo- rragias digestivas, cefalea, vértigo, mareos, nervio- sismo, acúfenos, tinnitus, depresión, somnolencia, insomnio	Antiagregantes plaquetarios-oca- siona hemorragia gastrointestinal, Diuréticos- nefro- toxicidad
Piroxicam	Dolor de los distintos tipos de artritis	Inhibe la acción de la COX-1	Trastornos gas- trointestinales	Antiagregantes plaquetarios-oca- siona hemorragia gastrointestinal, Diuréticos- nefro- toxicidad
Clonixinato de Lisina	Dolor leve a moderado	Inhibe la acción de la COX-1	A la dosis terapé- utica carece de efec- tos secundarios	No altera la coagulación, oca- siona úlcera pép- tica, hemorragia gastrointestinal
Meloxicam	Dolor e in- flamación de diferentes tipos de artritis	Inhibe la acción de la COX-2	Diarrea, dispepsia, flatulencia, abdo- minalgia, ansiedad, confusión, consti- pación, náusea o vómito, nerviosis- mo, somnolencia	Riesgo de hemo- rragia, aumento de nefrotoxicidad, disminuye efectos antihipertensivos y diuréticos
Celecoxib	Artrosis, artritis reumatoide, osteoartrosis y espondilitis anquilosante	Inhibe la acción de la COX-2	Dispepsia, abdo- minalgia, náusea o vómito y diarrea	Aumento de nefrotoxicidad, concentraciones plasmáticas y reduce efecto diurético
Etoricoxib	Dolor asociado con los tipos de artritis	Inhibe la acción de la COX-2	Reacciones de hipersensibilidad e incidencia de hipertensión	Aumento de nefrotoxicidad, concentraciones plasmáticas y reduce efecto diurético

Opioides				
Tramadol	Dolor agudo, moderado a intenso y crónico	Reduce la recaptación de los neurotransmisores	Mareos, cefaleas, confusión, somnolencia, náuseas, vómitos, estreñimiento, sequedad bucal, sudoración, fatiga.	Intoxicación por alcohol, analgésicos, somníferos y psicofármacos.
Oxicodona	Dolor agudo, moderado a intenso y crónico	Reduce la recaptación de los neurotransmisores	Ansiolisis, euforias, sensación de relajación, depresión respiratoria, constipación, miosis, supresión de la tos, así como analgesia	Clonazepam y oxicodona ocasiona fallo cardiaco y respiratorio, disminuye la biodisponibilidad de ciclosporina
Morfina	Dolor moderado a severo.	Reduce la recaptación de los neurotransmisores	Confusión, insomnio, alteraciones del pensamiento, cefalea, contracciones musculares involuntarias, somnolencia, mareos, broncoespasmo, dolor abdominal, estreñimiento, sequedad de boca, dispepsia, náuseas, vómitos.	Alcohol, anti-histamínicos, metoclopramida, sedantes, psicotrópicos y neurolépticos
Buprenorfina	Dolor moderado a severo.	Reduce la recaptación de los neurotransmisores	Náusea, vómito, eritema, prurito, edema y cansancio.	Deprimen la respiración y el SNC.

Corticoides				
Hidrocortisona	Antiinflamatorio e inmunosupresor	Actividad mineralocorticoide de grado medio.	Fiebre, cefalea, hipotensión, aumento de la susceptibilidad a infecciones, alteraciones psíquicas, síndrome de Cushing, osteoporosis, úlcera gástrica	Úlcera péptica, infecciones herpéticas, micóticas sistémicas.
Prednisona	Antiinflamatorio e inmunosupresor	Modifica la transcripción genética del órgano diana	Retención de sodio, debilidad muscular, úlceras pépticas con posible perforación y hemorragia, alteraciones de la cicatrización de heridas	Inductores enzimáticos e inhibidores enzimáticos disminuye el efecto terapéutico
Prednisolona	Antiinflamatorio e inmunosupresor	Modifica la transcripción genética del órgano diana	Irritación, sensación de quemazón y picazón	Inductores enzimáticos e inhibidores enzimáticos disminuye el efecto terapéutico
Metilprednisolona	Antiinflamatorio e inmunosupresor	Modifica la transcripción genética del órgano diana	Malestar estomacal, irritación del estómago, vómitos, cefalea, mareos, insomnio, agitación, depresión, ansiedad	Anticoagulantes, anticolinesterasa, antidiabéticos, antiinflamatorios no esteroideos y alcohol
Dexametasona	Antiinflamatorio e inmunosupresor	Inhibe la síntesis de prostaglandinas y leucotrienos	Leucocitosis moderada, linfopenia, eosinopenia y policitemia	Fenitoína, fenobarbital, adrenalina, rifampicina, efedrina, carbamazepina, aminoglutemida, primidona, ya que disminuye su efecto
Betametasona	Antiinflamatorio e inmunosupresor	Inhibe la liberación hidrolasas acidas	Hemorragias intestinales, infecciones, leucocitosis, linfopenia, eosinopenia	Inductores e inhibidores enzimáticos, somatropina, colestiramina, ciclosporil.



Referencias bibliográficas

1. Moussa N, Ogle OE. Acute Pain Management. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am.* 2022;34(1):35-47.
2. Vidal J. Versión actualizada de la definición de dolor de la IASP: un paso adelante o un paso atrás. *Rev. Soc. Esp. Dolor.* 2020; 27(4): 232-233.
3. Desborough MJR, Keeling DM. The aspirin story - from willow to wonder drug. *Br J Haematol.* 2017;177(5):674-683.
4. Aminoshariae A, Khan A. Acetaminophen: old drug, new issues. *J Endod.* 2015;41(5):588-93.
5. Stevenson I. Factors Influencing Antipyrine Elimination. *J clin Pharmac.* 1977; 4:261-5.
6. Trescot AM, Datta S, Lee M, Hansen H. Opioid pharmacology. *Pain Physician.* 2008 Mar;11(2 Suppl):S133-53.
7. Álvarez Y, Farré M. Farmacología de los opioides. *Adicciones.* 2005;17(2):21-40.
8. Matsuka Y. Orofacial Pain: Molecular Mechanisms, Diagnosis, and Treatment 2021. *Int J Mol Sci.* 2022;23(9):4826.
9. Pergolizzi JV, Magnusson P, LeQuang JA, Gharibo C, Varrassi G. The pharmacological management of dental pain. *Expert Opin Pharmacother.* 2020 Apr;21(5):591-601.
10. Hargreaves K, Abbott PV. Drugs for pain management in dentistry. *Aust Dent J.* 2005;50(4 Suppl 2):S14-22.
11. Guzmán Tellez MA, Palencia Díaz R. Manual de terapéutica odontológica. 1ª ed. Bogotá: Editorial Pontificia Universidad Javeriana; 2019.
12. Rotpenpian N, Yakkaphan P. Review of Literatures: Physiology of Orofacial Pain in Dentistry. *eNeuro.* 2021;8(2):0535-20.2021.
13. Crespo L, Taboada Y. Mediadores inflamatorios: su relación con el dolor crónico y problemas asociados. Revisión bibliográfica. *Rev. Soc. Esp. Dolor.* 2021;28(1):37-46.

14. Bakalli I, Klironomi D, Kola E, Celaj E. The management of fever in children. *Minerva Pediatr (Torino)*. 2022;74(5):568-578.
15. Medrán BCM, García CG, Sánchez AL, García MAM. Dolor orofacial en la clínica odontológica. *Rev. Soc. Esp. Dolor*. 2019; 26(4): 233-242.
16. Cavalheiro CH, Abegg C, Fontanive VN, Davoglio RS. Dental pain, use of dental services and oral health-related quality of life in southern Brazil. *Braz Oral Res*. 2016;30(1):S1806-83242016000100272.
17. Hargreaves K, Abbott PV. Drugs for pain management in dentistry. *Aust Dent J*. 2005;50(4 Suppl 2):S14-22.
18. Lorenzo-Fernández P, Moreno González A, Leza Cerro J, Lizasoain Hernández I, Moro Sánchez M, Portolés Pérez A. *Farmacología Básica y Clínica*. 19ª ed. México: Editorial Medica Panamericana; 2018.
19. Hassan S, Bhateja S, Arora G, Prathyusha F. Analgesics in dentistry. *IP International Journal of Medical Paediatrics and Oncology*. 2020;6(3):90-5.
20. Kim SJ, Seo JT. Selection of analgesics for the management of acute and postoperative dental pain: a mini-review. *J Periodontal Implant Sci*. 2020;50(2):68-73.
21. Carabaño I, Jiménez I, López M, Pello A, Balugo P, Ruiz J. Eficacia de ibuprofeno y paracetamol como antitérmicos. *An Pediatr (Barc)*. 2005;62(2):117-22.
22. Freo U. Paracetamol for multimodal analgesia. *Pain Manag*. 2022;12(6):737-750.
23. Józwiak-Bebenista M, Nowak JZ. Paracetamol: mechanism of action, applications and safety concern. *Acta Pol Pharm*. 2014;71(1):11-23.
24. McCrae JC, Morrison EE, MacIntyre IM, Dear JW, Webb DJ. Long-term adverse effects of paracetamol - a review. *Br J Clin Pharmacol*. 2018;84(10):2218-2230.
25. Chidiac AS, Buckley NA, Noghrehchi F, Cairns R. Paracetamol (acetaminophen) overdose and hepatotoxicity: mechanism, treatment, prevention measures, and estimates of burden of disease. *Expert Opin*



- Drug Metab Toxicol. 2023;19(5):297-317.
26. Velásquez, O. Manual de Terapéutica Odontológica. 3ª ed. Medellín: Editorial Health Book's; 2017.
 27. Lutz M. Metamizole (Dipyrone) and the Liver: A Review of the Literature. *J Clin Pharmacol*. 2019;59(11):1433-1442.
 28. Arcila H, Barragán S, Borbolla J, Canto A, Castañeda G, González M, et al. Consenso de un grupo de expertos mexicanos. Eficacia y seguridad del Metamizol (Dipirona). *Gac Med Mex*. 2004;140(1):99-101.
 29. Buitrago T, Calderón C, Vallejos Á. Dipirona: ¿Beneficios subestimados o riesgos sobredimensionados? Revisión de la literatura. *Rev Colomb Cienc Quím Farm*. 2014;43(1):173-95.
 30. Lampl C, Likar R. Metamizol: Wirkmechanismen, Interaktionen und Agranulozytoserisiko Metamizole (dipyrone): mode of action, drug-drug interactions, and risk of agranulocytosis. *Schmerz*. 2014;28(6):584-90.
 31. Konijnenbelt-Peters J, van der Heijden C, Ekhart C, Bos J, Bruhn J, Kramers C. Metamizole (Dipyrone) as an Alternative Agent in Postoperative Analgesia in Patients with Contraindications for Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. *Pain Pract*. 2017;17(3):402-408.
 32. Garcia Del Campo C, Murcia Soler M, Martinez-Mir I, Palop Larrea V. Adecuación de la seguridad del metamizol y agranulocitosis. *Aten Primaria*. 2021;53(6):102047.
 33. Perea A, López G, de la Osa M, et al. Antiinflamatorios no esteroideos y sus aplicaciones terapéuticas (Parte 1). *Bol Clin Hosp Infant Edo Son*. 2016;33(2):73-82.
 34. Aranguren I, Elizondo G, Azparren A. Consideraciones de seguridad de los AINE. *Boletín de información farmacoterapéutica de Navarra*. 2016; 24(2):1-13.
 35. Ramos J, Ochoa M, Romero J, Barraza H. Analgésicos en odontología: resultados de una encuesta sobre su uso clínico. *Revista ADM*. 2014; 71(4):171-7.

36. Bindu S, Mazumder S, Bandyopadhyay U. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and organ damage: A current perspective. *Biochem Pharmacol.* 2020;180:114147.
37. Florez J. *Farmacología Humana*. 6ª ed. Madrid: Elsevier Masson; 2013.
38. García J, Gómez J. Fisiopatología de la ciclooxigenasa-1 y ciclooxigenasa-2. *Revista Española de Reumatología.* 2000; 27(1):33-5.
39. Rang H., Ritter J., Flower R., Henderson G. *Rang y Dale Farmacología*. 8va Edición. Barcelona; 2016.
40. Blanca-López N, Haroun-Diaz E, Ruano FJ, Pérez-Alzate D, Somoza ML, Vázquez de la Torre Gaspar M, Rivas-Ruiz F, García-Martin E, Blanca M, Canto G. Acetyl Salicylic Acid Challenge in Children with Hypersensitivity Reactions to Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs Differentiates Between Cross-Intolerant and Selective Responders. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018;6(4):1226-1235.
41. Vane JR, Botting RM. The mechanism of action of aspirin. *Thromb Res.* 2003;110(5-6):255-8.
42. Ekinçi D, Sentürk M, Küfrevio lu Ö . Salicylic acid derivatives: synthesis, features and usage as therapeutic tools. *Expert Opin Ther Pat.* 2011;21(12):1831-41.
43. Katzung B. *Farmacología Básica y Clínica*. 14ª ed. México: McGraw-Hill; 2019.
44. Puhueyestewa A, Macio J, Medrano N, Antepara N. Estudio comparativo entre los antiinflamatorios ibuprofeno, meloxicam y diclofenaco sódico, como tratamiento postquirúrgico en cirugías de terceros molares clase I posición A. *Dom. Cien.* 2017;3(3):769-79.
45. Durán C, Marchand B, Jaramillo P, Herteleer J. *Vademécum Farmacoterapéutico del Ecuador (VFE) 2015*. 4ª ed. Durán C, Marchand B, Jaramillo P, Herteleer J, editors. Quito; 2015; 1(2): 516.
46. Weinberg M, Froum S. *Fármacos en Odontología: guía de Prescripción*. 1ª ed. México: Manual Moderno; 2014.



47. Rainsford KD. Ibuprofen: pharmacology, efficacy and safety. *Inflammopharmacology*. 2009 Dec;17(6):275-342.
48. Paul IM, Walson PD. Acetaminophen and ibuprofen in the treatment of pediatric fever: a narrative review. *Curr Med Res Opin*. 2021;37(8):1363-1375.
49. Bailey E, Worthington HV, van Wijk A, Yates JM, Coulthard P, Afzal Z. Ibuprofen and/or paracetamol (acetaminophen) for pain relief after surgical removal of lower wisdom teeth. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;12(12).
50. Sun M, Cong X, Chang E, Miao M, Zhang J. Efficacy of Flurbiprofen for Postoperative Pain in Chinese Surgical Patients: A Meta-Analysis. *J Surg Res*. 2020;252:80-88.
51. Gaskell H, Derry S, Wiffen PJ, Moore RA. Single dose oral ketoprofen or dexketoprofen for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017; 25;5(5)
52. Jiménez Martínez E, Gasco García C, José J, Blanco A, Gómez Del Torno J, Bartolomé Villar B. Estudio de la eficacia analgésica del Dexketoprofeno Trometamol 25 mg. vs. Ibuprofeno 600mg. tras su administración oral en pacientes sometidos a una intervención quirúrgica oral. *Med. oral patol. oral cir. bucal*. 2004; 9:138-48.
53. Kuczyńska J, Pawlak A, Nieradko-Iwanicka B. The comparison of dexketoprofen and other painkilling medications. *Biomed Pharmacother*. 2022; 149:112-819.
54. Asmat-Abanto AS, Aguirre AA, Minchón CA, Espejo-Carrera RE. Analgesic effectiveness of prophylactic therapy and continued therapy with naproxen sodium post simple extraction. *J Oral Res*. 2015; 4(1):44-50.
55. Whalen K. *Farmacología*. 7ª ed. Barcelona: Wolters Kluwer; 2019.
56. Morón Rodríguez F. *Farmacología general*. 1ª ed. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2002.
57. Konagala RK, Mandava J, Pabbati RK, Anupreeta A, Borugadda R, Ravi R. Effect of pretreatment medication on postendodontic pain: A double-blind, placebo-controlled study. *J Conserv Dent*. 2019;22(1):54-58.

58. Moore RA, Edwards J, Loke YKK, Derry S, McQuay HJ. Single dose oral piroxicam for acute postoperative pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000; 23(5).
59. Aravena P, Benso B, Bertín A, Aravena R. Efectividad de la profilaxis analgésica con clonixinato de lisina en exodoncias: ensayo clínico aleatorio. *J Oral Res*. 2013;2(3):125-30.
60. Kramer E, Sasseti B, Kaminker A, de Los Santos A, Martí M, Girolamo G. Acción del clonixinato de lisina sobre la función plaquetaria. *Medicina (B Aires)*. 2001; 27; 61(3):301-7.
61. Mattia C, Coluzzi F. COX-2 inhibitors: pharmacological data and adverse effects. *Minerva Anestesiol*. 2005;71(7-8):461-70.
62. Ahmadi M, Bekeschus S, Weltmann KD, von Woedtke T, Wende K. Non-steroidal anti-inflammatory drugs: recent advances in the use of synthetic COX-2 inhibitors. *RSC Med Chem*. 2022 Feb 14;13(5):471-496.
63. Vázquez S, Vázquez L, Rodríguez M, Reig I, Martínez C. Tolerancia a celecoxib y meloxicam en pacientes con intolerancia a analgésicos no esteroideos. *An Med Interna*. 2008;25(4):163-7.
64. Palazuelos F. Celecoxib en el tratamiento de inflamación y dolor en reumatología. *Rev Med Hosp Gen Mex*. 2001; 64(1):16-9.
65. de la Torre LF, Franco-González DL, Brennan-Bourdon LM, Molina-Frechero N, Alonso-Castro AJ, Isiordia-Espinoza MA. Analgesic Efficacy of Etoricoxib following Third Molar Surgery: A Meta-analysis. *Behav Neurol*. 2021;2021:9536054.
66. Ribeiro H, Rodrigues I, Napoleão L, Lira L, Marques D, Veríssimo M, Andrade JP, Dourado M. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), pain and aging: Adjusting prescription to patient features. *Biomed Pharmacother*. 2022;150:112958.
67. Schjerning AM, McGettigan P, Gislason G. Cardiovascular effects and safety of (non-aspirin) NSAIDs. *Nat Rev Cardiol*. 2020;17(9):574-584.
68. Aranguren I, Elizondo J, Azparren A. Consideraciones de seguridad de los AINE. *Boletín de Información Farmacoterapéutica de Navarra*. 2016;24(2):1-12.

69. Pariente G, Leibson T, Carls A, Adams-Webber T, Ito S, Koren G. Pregnancy-Associated Changes in Pharmacokinetics: A Systematic Review. *PLoS Med.* 2016;13(11):e1002160.
70. Lanás A, Pere B, Joaquín A, Hernández B, Barón G, Perez Á, et al. Recomendaciones para una prescripción segura de antiinflamatorios no esteroideos: Documento de consenso elaborado por expertos nominados por 3 sociedades científicas (SER-SEC-AEG). *ReumatolClin.* 2014;10(2):68-84.
71. Leon Duque MA, Vallavoju N, Woo CM. Chemical tools for the opioids. *Mol Cell Neurosci.* 2023;125:103845.
72. Bonilla P, de Lima L, Díaz P, León M, González M. Uso de Opioides en tratamiento del Dolor. Manual para Latinoamérica. 2011;1(1):1-112.
73. Osorio J. Opiáceos: Mecanismos de acción, metabolismo, y relación con el síndrome de abstinencia neonatal. *Biosalud.* 2009; 8:153-65.
74. Divins M. Analgésicos opiáceos. *Farmacia Empresa Información de mercado.* 2012;26(1):22-6.
75. Gazelka HM, Leal JC, Lapid MI, Rummans TA. Opioids in Older Adults: Indications, Prescribing, Complications, and Alternative Therapies for Primary Care. *Mayo Clin Proc.* 2020;95(4):793-800.
76. Davies PS. Opioids for pain management in older adults: Strategies for safe prescribing. *Nurse Pract.* 2017;42(2):20-26.
77. Maughan B, Hersh E, Shofer F, Wanner K, Archer E, Carrasco L, et al. Unused opioid analgesics and drug disposal following outpatient dental surgery: A randomized controlled trial. *ELSEVIER.* 2016;168(1):328-34.
78. Beakley BD, Kaye AM, Kaye AD. Tramadol, Pharmacology, Side Effects, and Serotonin Syndrome: A Review. *Pain Physician.* 2015;18(4):395-400.
79. Picco G, Ríos Cabrera R, Erquiaga I, Errasti M. Tramadol: la ruleta analgésica. *Rev. Soc. Esp. Dolor.* 2020; 27(1): 65-65.

80. Marie N, Noble F. Oxycodone, an opioid like the others? *Front Psychiatry*. 2023;14:1229439.
81. Ruan X, Mancuso KF, Kaye AD. Revisiting Oxycodone Analgesia: A Review and Hypothesis. *Anesthesiol Clin*. 2017;35(2):e163-e174.
82. Jó wiak-Bebenista M, Nowak JZ. Paracetamol: mechanism of action, applications and safety concern. *Acta Pol Pharm*. 2014;71(1):11-23.
83. Morón Merchante I, Pergolizzi JV Jr, van de Laar M, Mellinghoff HU, Nalamachu S, O'Brien J, Perrot S, Raffa RB. Tramadol/Paracetamol fixed-dose combination for chronic pain management in family practice: a clinical review. *ISRN Family Med*. 2013 Apr 11;2013:638469.
84. Romero-Reyes M, Arman S, Teruel A, Kumar S, Hawkins J, Akerman S. Pharmacological Management of Orofacial Pain. *Drugs*. 2023;83(14):1269-1292.
85. Kapugi M, Cunningham K. Corticosteroids. *Orthop Nurs*. 2019;38(5):336-339.
86. Serra HA, Roganovich J, Rizzo L. Glucocorticoides: Paradigma de medicina traslacional de lo molecular al uso clínico. *Medicina (B Aires)*. 2012;72(2):158-70.
87. Jose J, Teja KV, Palanivelu A, Khandelwal A, Siddique R. Analgesic efficacy of corticosteroids and nonsteroidal anti-inflammatory drugs through oral route in the reduction of postendodontic pain: A systematic review. *J Conserv Dent*. 2022;25(1):9-19.
88. Annane D, Sebille V, Charpentier C, Bollaert P, Francois B, Korac J. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA*. 2002; 288:862-71.
89. Rodríguez González M, Espinosa Rosales F. Uso de glucocorticoides sistémicos en Pediatría: generalidades. *APM*. 2016;37(6):349-54.
90. Krasselt M, Baerwald C. Efficacy and safety of modified-release prednisone in patients with rheumatoid arthritis. *Drug Des Devel Ther*. 2016;10:1047-58.
91. Dexametasona. *Revista Cubana de Farmacia*. 2011;45(2):313-7.

92. Madamsetty VS, Mohammadinejad R, Uzielienė I, Nabavi N, Dehshahri A, García-Couce J, Tavakol S, Moghassemi S, Dadashzadeh A, Makvandi P, Pardakhty A, Aghaei Afshar A, Seyfoddin A. Dexamethasone: Insights into Pharmacological Aspects, Therapeutic Mechanisms, and Delivery Systems. *ACS Biomater Sci Eng.* 2022;8(5):1763-1790.
93. Flores J, Aguilar S, Ochoa M. La betametasona (fosfato sódico + acetato) previene la inflamación y el trismo en la cirugía del tercer molar inferior retenido. *Glucocorticoides en cirugía del tercer molar. Revista ADM.* 2013;70(4):190-6.
94. López M, Elizalde F, Pinto ME, Limón JL, Vara A. Betametasona: disminución de la duración del bloqueo neuromuscular inducido con rocuronio. *Anales Médicos de la Asociación Médica del Centro Médico ABC.* 2020;65(2):102-7.
95. Espinosa Meléndez, M.T. *Farmacología y Terapéutica en Odontología, Fundamentos y guía práctica.* 1ª ed. México: Editorial Medica Panamericana; 2012.



Capítulo 4



Anestésicos locales en odontología



4.1. Conceptos generales

La anestesia local constituye la columna vertebral de las técnicas de control del dolor en odontología, los anestésicos locales son medicamentos seguros, cuando se utilizan correctamente, y eficaces para prevenir y tratar el dolor perioperatorio y postoperatorio. Por esta razón, la rama de Odontología es capaz de incorporar información basada en evidencia sobre el uso de anestésicos locales debido a los considerables datos científicos generados por el proceso de aprobación de medicamentos de la Food and Drug Administration (FDA) (1).

Los anestésicos locales comienzan su acción terapéutica inmediatamente después de su aplicación en un tejido, mediante la inyección en un espacio anatómico adyacente a un tronco venoso (bloqueo regional) o terminaciones nerviosas (infiltración), determinando la eliminación de la transmisión del dolor en áreas pequeñas de la cavidad oral. Además de inhibir la sensibilidad al dolor transmitida por las fibras aferentes vegetativas, estos fármacos provocan un bloqueo oportuno y reversible de la conducción del impulso nervioso, inhibiendo la función sensorial y motora de las fibras nerviosas sin causar alteración de la conciencia (2).

Los anestésicos locales más utilizados en odontología son las amidas terciarias, estos poseen un anillo aromático lipofílico que se conecta a un grupo amino hidrofílico por medio de una cadena intermedia hidrocarbonada. Su clasificación depende de su cadena intermedia diferenciándose en dos grupos ésteres y amidas. La procaína es un anestésico de tipo éster que se hidroliza de manera fácil en soluciones acuosas en cambio la hidroxilación de los anestésicos de tipo amida es mucho más lenta (3).

El trabajo investigativo durante las últimas décadas ha conducido a la comprensión de que el principal sitio de acción de los anestésicos locales es a nivel de los canales de sodio dependientes de voltaje, y que estos constituyen la base del funcionamiento de todos los tejidos eléctricamente excitables, incluidas las neuronas periféricas, centrales y los tejidos conductores del corazón, este contexto explica los signos y síntomas de reacciones adversas como la toxicidad sistémica que se observa a niveles sanguíneos elevados del anestésico local (4).

4.2. Historia

4.2.1. Descubrimiento de la Anestesia Local

Se sabe desde hace siglos que el masticar las hojas de coca provoca entumecimiento de la lengua y de los labios, este suceso e hito histórico en la odontología merece describirlo con ciertos detalles. Gaedeke extrajo el principio activo de la hoja de coca en 1855 y lo denominó eritroxilina (5). En 1858, el gobierno austriaco envió la fragata Novara en una expedición alrededor del mundo y un experto en comercio a bordo llamado Dr. Scherzer fue quien tomó muestras de la hoja de coca y, al regresar, se las entregó a un químico de la Universidad de Gottingen en Alemania, llamado Wohlerl, este último y su asistente Niemann aislaron el extracto cristalino de la hoja de coca y denominaron al alcaloide cocaína (6).

En 1879 Van Anrep, observó los efectos adormecedores locales de la cocaína en la garganta (7). Sin embargo, fue Karl Koller oftalmólogo de Viena, quién en 1884 reunió toda esta información y descubrió las propiedades anestésicas locales de la cocaína llegando a emplearla por primera vez como anestésico en una operación ocular (8).

El descubrimiento de Koller tuvo un enorme impacto de inmediato, es así que, dentro del siguiente año, la cocaína se usaba en todas partes del mundo. Curiosamente Koller tenía apenas 27 años cuando condujo al uso generalizado de anestésicos locales. Es necesario mencionar que los anestésicos locales, son fármacos que todavía se encuentran entre los más importantes y de uso frecuente en las ramas de Medicina, Cirugía, Odontología y Anestesia en la actualidad. A principios del siglo XX, se había ya descubierto la anestesia general, local, regional y tópica (9).

4.2.2. Evolución Histórica de la Anestesia Local en Odontología

Se hizo evidente que la cocaína era una sustancia muy tóxica y, entre 1884 y 1891, se habían notificado 200 casos de toxicidad y se habían producido hasta 13 muertes (10). La cocaína también se identificó como una sustancia adictiva. Químicos y farmacólogos estudiaron la estructura de la cocaína para conducir a la introducción del primer anestésico local sintético, “la novocaína”, que más tarde se llamaría procaína hasta el año de 1904 (11). La

procaína era un compuesto aminoéster y, aunque mucho menos tóxico que la cocaína, no fue el anestésico local más confiable, tenía una acción bastante corta, era algo inestable y estaba asociado con reacciones alérgicas. En los años siguientes, se probaron numerosos anestésicos locales con resultados variables, pero la procaína, incluso con sus limitaciones, todavía se consideró el estándar de oro durante casi 50 años. En la década de 1940, Löfgren y Lundqvist de Suecia experimentaron con compuestos anestésicos locales y descubrieron la xilocaína, también conocida como lidocaína, un compuesto aminoamida que demostró ser un anestésico local excepcional (12). La lidocaína reemplazó rápidamente a la procaína como el estándar de oro de los anestésicos locales, demostró ser estable y las reacciones alérgicas ocurrieron con muy escasa frecuencia. Hasta la fecha, la lidocaína se considera el estándar de oro de los anestésicos locales sus características clínicas demostrablemente superiores en comparación con los aminoésteres, llevaron a su rápida adopción y al desarrollo de otros fármacos en esta misma categoría. Los anestésicos locales de aminoamida mepivacaína (1960), prilocaína (1965), bupivacaína (1972) y etidocaína (1976), fueron “prestados” de la medicina para su uso en la profesión dental (13).

El anestésico local articaína se sintetizó en Alemania en 1973 y se introdujo en el uso clínico en odontología en 1976. La articaína fue aprobada para su uso en Canadá en 1984 y en los Estados Unidos en el año 2000. Representaba el primer y único anestésico local desarrollado específicamente para uso en odontología. La articaína, aunque clasificada como una aminoamida, posee características químicas de los grupos aminoamida y aminoéster de los anestésicos locales. Se ha transformado en un anestésico local considerablemente conocido donde quiera que esté disponible (14,15).

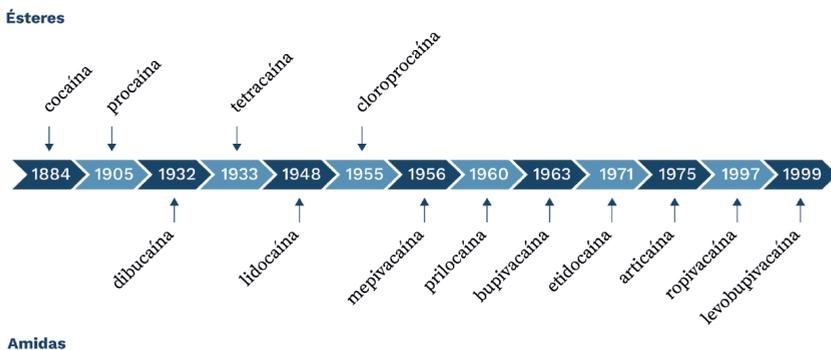


Figura 1. Cronología de los Anestésicos Locales (16).

4.3. Neurofisiología

4.3.1. Neurona

La neurona constituye la unidad estructural del sistema nervioso o también llamada célula nerviosa, la cual transmite mensajes entre el sistema nervioso central (SNC) a diferentes zonas del organismo; se pueden distinguir dos tipos de neuronas básicas: sensitivas (aférentes) y motoras (eferentes), estas neuronas difieren en su estructura básica de forma notable. Las encargadas de transmitir la sensación dolorosa son las neuronas sensitivas, estas constan de tres porciones fundamentales. La zona dendrítica o proceso periférico está compuesto por terminaciones nerviosas libres en sus ramificaciones, siendo este el fragmento más distal de la neurona sensitiva. En la neurona las terminaciones nerviosas libres contestan a estímulos generados en los tejidos a los que residen y producen un impulso que se transmite centralmente a lo largo del axón. El axón se distingue como un fragmento delgado similar a un cable muy largo. En su extremo central o mesial se puede estudiar una ramificación similar a la que se observa en el proceso periférico; no obstante, estas ramificaciones establecen sinapsis con muchos núcleos en el SNC con la finalidad de diferenciar los impulsos sensitivos (entrantes) para sus ubicaciones más adecuadas en el SNC para ser interpretadas. El tercer componente de la neurona es el cuerpo celular. Con anterioridad se mencionó que la neurona sensitiva del cuerpo celular se encuentra en algún trayecto del axón, esta es la encargada de ser la vía principal de transmisión del impulso nervioso, por esta razón esta estructura no está implicada en el proceso de transmisión del impulso ya que su función primordial es la de proveer el apoyo vital metabólico para toda la neurona (16,17).

4.3.2. Fibras Nerviosas

Se consiguen distinguir dos enormes grupos de fibras nerviosas en el sistema nervioso periférico estas son las mielinizadas y no mielinizadas; las fibras no mielinizadas son pequeñas y configuran grupos de axones, las cuales están rodeadas por una única capa de células de Schwann, los componentes de las fibras mielinizadas son axón, la célula de Schwann y la cubierta cilíndrica de mielina la misma que envuelve al axón, esta se obstaculiza en interrupciones frecuentes exhibiendo al axón en regiones llamadas nodos de Ranvier (18).

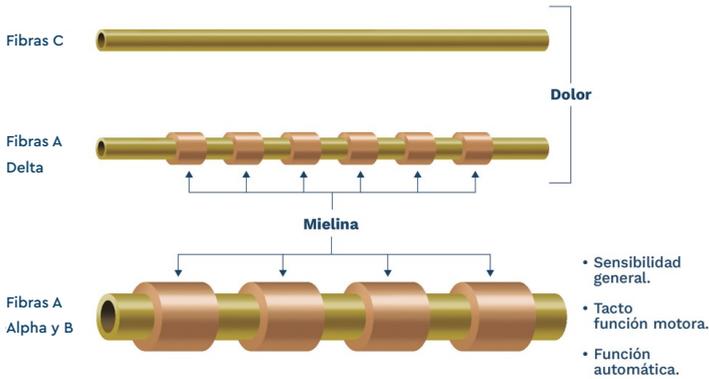


Figura 2. Indican las fibras nerviosas que actúan en el bloqueo del impulso nervioso (16,18).

Ahora bien, mencionamos que las fibras nerviosas al momento de ingresar los anestésicos locales van a diferir de forma significativa en su susceptibilidad al bloqueo de estos fármacos. Los anestésicos locales en primer lugar tienen preferencia en el bloqueo de las fibras de diámetro más pequeñas, debido a que la distancia a la que estas fibras propagan pasivamente el impulso eléctrico es más corta. A pesar de ello, una cantidad variable de fibras de tamaño más grande son bloqueadas antes de que desaparezca el elemento del potencial de acción compuesta de la pequeña fibra. Especialmente los nervios mielínicos se bloquean antes que los nervios amielínicos siendo estos de igual diámetro. A modo de ejemplo citamos que las fibras tipo B preganglionares se bloquean antes que las fibras tipo C amielínicas de tamaño pequeño, las cuales están involucradas en la transmisión del dolor (19).

Tipo de Fibra	Función	Diámetro (µm)	Mielinización	Conducción Velocidad (m/s)	Sensibilidad al Bloqueo
Tipo A	Propiocepción, motor, toque, presión, huesos musculares, dolor, temperatura.	12-20	Pesado	70-120	+
Alfa		5-12	Pesado	30-70	++
Beta		3-6	Pesado	15-30	++
Gamma		2-5	Pesado	5-25	+++
Delta					
Tipo B	Autonómico preganglionar	<3	Ligero	3-15	++++
Tipo C	Dolor	0.4-1.2	Ninguna	0.5-2.3	++++
Espina dorsal Simpático	Posgangliónico	0.3-1.3	Ninguna	0.7-2.3	++++

Tabla 1. Tamaño referente y susceptibilidad de distintos tipos de fibras nerviosas a los anestésicos locales (5).

El bloqueo de los anestésicos locales es evidente a repeticiones de despolarización más altas. El dolor generado se produce por las fibras sensoriales, las cuales poseen una duración del potencial de acción relativamente larga debido a su alta velocidad de disparo. El disparo de las fibras motoras es mucho más tardío y su duración del potencial de acción es más corto. En la transmisión del dolor de alta frecuencia participan las fibras delta y C de tipo A, esto favorece el bloqueo de estas fibras antes y con muy bajas concentraciones de anestésicos locales (19).

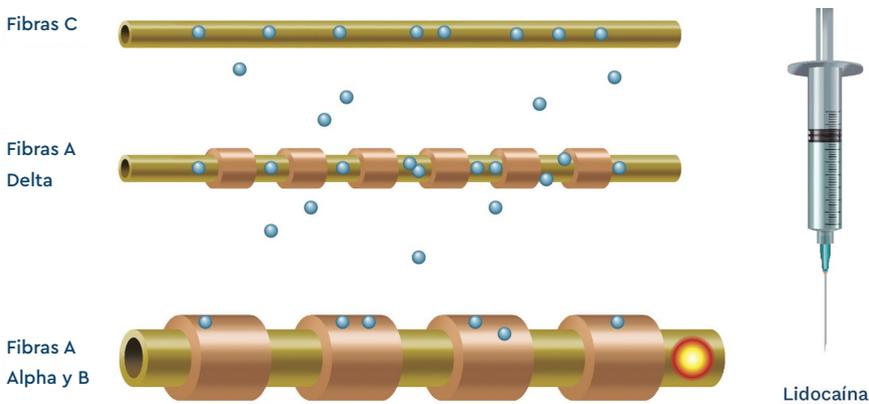


Figura 3. Efecto que produce el ingreso de Lidocaína en las fibras nerviosas, inhibiendo la generación y conducción del impulso (16).

4.3.3. Conducción del impulso nervioso

La conducción del impulso nervioso cambia cuando un anestésico local es ingresado a un área determinada porque va a bloquear de manera reversible dicha conducción ayudando a inhibir la membrana del nervio, lo cual permite la excitación en sus fibras como son: A mielínicas y C no mielínicas, de igual forma en la fase de despolarización animoran la velocidad de su proceso y reduce la entrada de los iones de sodio. Esto nos indica que disminuye la filtración con relación al sodio, reduciendo la velocidad de la despolarización, por esta razón este potencial de acción no va alcanzar su valor de umbral; finalmente esto va a establecer una falla en la conducción de este impulso (20).

Una explicación más detallada de lo mencionado con anterioridad, cuando se da un estímulo nervioso comienza la despolarización de la membrana. En el estado activo el campo eléctrico creado activa los canales de

sodio permitiendo el paso de los iones Na^+ que de forma masiva pasa al medio intracelular. El potencial transmembrana negativo se convierte en positivo (10mV). En el *estado inactivo* la membrana se despolariza al máximo lo cual hace que se disminuya la permeabilidad del canal de sodio, acabando por este canal su paso de iones Na^+ . En tal caso se permeabiliza el canal de potasio recorriendo este ion por una gradiente de concentración desde el interior al exterior (20).

Después se reconstruye la fase inicial. La bomba Na-K transporta los iones: el Na^+ hacia el exterior y el K^+ hacia el interior, esto se denomina repolarización de la membrana, porque el canal de sodio cambia de estado inactivo ha estado en reposo. En el potencial eléctrico transmembrana se traduce estos movimientos iónicos, lo cual da lugar al potencial de acción que se va propagando en toda la fibra nerviosa, este proceso dura 1mseg. Un 30% de este tiempo se le atribuye a la despolarización y la repolarización sucede más lenta (21).

A través de una haz de nervios se distribuyen los anestésicos locales desde el manto externo del axón hasta el núcleo interno, los axones externos en sus estructuras inervadas primero mostrarán una pérdida de sensibilidad, seguidas por las estructuras inervadas por el núcleo; esto explica que el caso del nervio alveolar inferior pierde la sensibilidad, esto sucede de proximal a distal siendo el labio el último en ser anestesiado y la recuperación sucede de la misma forma de proximal a distal, en donde el labio es el último en recobrar la sensibilidad (22).

4.4. Estructura química

Las literaturas han citado clasificaciones específicas de anestésicos locales de acuerdo a su duración de acción y a su estructura química. De forma general se considera a los anestésicos locales de acción: *corta* (procaína), *intermedia* (mepivacaína, lidocaína y prilocaína) y *prolongada* (bupivacaína, etidocaína). Su clasificación de acuerdo a la estructura química permite una mejor comprensión de sus particularidades clínicas. Se han clasificado químicamente como amino-ésteres (cocaína, procaína, tetracaína, benzo-caína) y amino-amidas (lidocaína, mepivacaína, prilocaína, articaína, bupivacaína, ropivacaína, etidocaína). Los anestésicos locales amino-éster son

hidrolizados en el plasma por las colinesterasas, mientras que las amidas son metabolizadas en el hígado por el sistema enzimático del citocromo P450. Los productos metabólicos de los agentes de tipo éster pueden ser alergénicos por su similitud molecular con el ácido para - amino benzoico (PABA). Por otro lado la articaína se distingue de los anestésicos locales amino-amidas por dos características de estructura únicas: posee un anillo de tiofeno que contiene azufre, lo cual aparentemente contribuye a su capacidad de difundirse a través de los tejidos duros y blandos con mayor facilidad a diferencia de otros anestésicos locales convencionales, en segundo lugar posee una cadena lateral de éster que debido a que se hidroliza rápidamente por las esterasas no hepáticas produce una inactivación más rápida del fármaco después que abandona su sitio de acción terapéutica, lo que contribuye a una vida media plasmática relativamente corta de aproximadamente 23 min. A estas formulaciones químicas se agregan vasoconstrictores con la finalidad de contraer los vasos sanguíneos en el área inyección, reducir la tasa de absorción del anestésico en el torrente sanguíneo y por ende reducir la toxicidad (2,23-25).

Todas las moléculas anestésicas se caracterizan por tener en su estructura:

Un anillo aromático hidrofóbico: confiere características lipofílicas es decir determina la habilidad para penetrar la bicapa lipídica de la membrana neuronal y así alcanzar su sitio de acción. A este anillo se le atribuye la responsabilidad de la penetración, difusión, fijación y actividad del fármaco (2,23).

Una cadena intermedia: por enlace éster o amida se produce la unión al grupo aromático en donde influye tanto en su duración, metabolismo y toxicidad del fármaco (23).

Una cadena hidrocarbonada: con el aumento del tamaño de la cadena se produce una influencia en la liposolubilidad del anestésico (2).

Un grupo terminal hidrofílico: que se encuentra ionizado o sin ionizar. Solamente la forma no ionizada (liposoluble), difunde al interior del nervio. La acidez de los tejidos reduce la eficiencia del anestésico por que paraliza la liberación de la base libre (23).

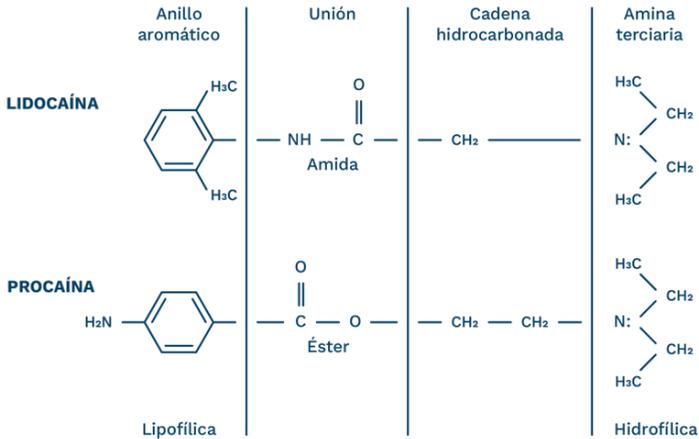


Figura 4. Muestra la liposolubilidad e hidrosolubilidad de los anestésicos locales (16, 23).

En la actualidad el uso de anestésicos de tipo éster es limitado y se ha discontinuado su empleo parenteral por el reporte de reacciones alérgicas asociadas. El único agente farmacológico empleado en la actualidad de esta familia es la benzocaína, la cual se utiliza como agente tópico en gel al 20%. Por otro lado, los anestésicos tipo amida han mostrado un gran perfil de seguridad con disminución en la incidencia a reacciones alérgicas, acción intermedia satisfactoria y potencia analgésica adecuada. Cifras de incidencia real de reacciones alérgicas asociadas a esta familia no superan el 1% y no parece existir reacciones alérgicas cruzadas en esta familia. Sin embargo, es manifiesto que reacciones tóxicas por la sobredosis del fármaco si han sido vinculadas a las amidas. Las propiedades del grupo amida favorecen su uso en la cavidad bucal (2,23 y 25).

4.5. Indicaciones terapéuticas

4.5.1. Anestesia tópica

Se denomina así a la anestesia producida por sustancias farmacológicas aplicadas sobre la piel o mucosas a través de medios químicos, con el fin de conseguir efectos localizados. En odontología se usa para disminuir el dolor que produce la punción con la aguja durante la inyección anestésica y de esta forma mitigar la ansiedad. Para la anestesia tópica se utilizan anes-

tésicos locales del tipo amida como la Lidocaína en concentraciones entre el 5% y 20% de acuerdo a la presentación comercial ya sea pomada, spray, aerosol, atomizador o parche, y anestésicos locales del tipo éster como la benzocaína en gel al 20% (25).

4.5.2 Anestesia por infiltración

Se inyecta la solución anestésica en el área específica de interés o alrededor de ella, es la vía más común utilizada para administrar anestésicos locales, se inyecta el anestésico directamente en el tejido subcutáneo por debajo de la piel (25).

4.5.3. Bloqueo nervioso regional

Se consigue al aplicar la solución anestésica cerca de un nervio o plexo nervioso, para conseguir el bloqueo en todo el territorio involucrado por el mismo, esta técnica se utiliza con frecuencia en los procedimientos dentales (25).

4.5.4. Iontoforesis

Se utiliza una pequeña corriente eléctrica para forzar a las moléculas del anestésico a pasar al interior del tejido. Esta técnica se utiliza fundamentalmente en Odontología, al eliminar la necesidad de inyectar los anestésicos. Dispositivos sin aguja aprobados para su uso en el área de odontopediatría suministran anestésicos en polvo a través de gas presurizado para reducir el dolor de la inyección (25,26).

4.6. Farmacodinamia

El sitio primordial de acción de los anestésicos locales son los canales de sodio dependientes de voltaje, mismos que constituyen la base del funcionamiento de los tejidos eléctricamente excitables, incluidas las neuronas periféricas y centrales, así como los tejidos conductores del corazón. Esto explica la razón por la cual, los signos y síntomas típicos de toxicidad sistémica de los anestésicos locales cuyo acrónimo en inglés es LAST (*Local Anesthetic Systemic Toxicity*), observada a niveles sanguíneos altos, afecta a estos tejidos eléctricamente excitables. El bloqueo nervioso causado por los anestésicos locales inicia inmediatamente después de la inyección del fármaco en el tejido diana. Tras el equilibrio de la solución de anestésico local

con el líquido extracelular, la forma no cargada (no ionizada) del anestésico penetra la membrana nerviosa y entra en el espacio intraneuronal. Una vez allí el fármaco se equilibra en formas con carga positiva según la ecuación de Henderson - Hasselbalch, para unirse en su sitio activo que se encuentra dentro del canal de sodio activado por voltaje, en la sexta hélice transmembrana de la subunidad alfa respectivamente (27). Los canales de sodio dependientes de voltaje son grandes complejos multiméricos que existen en tres estados: cerrado, abierto e inactivo. Contribuyendo así al control de la excitabilidad de la membrana. La unión del anestésico local estabiliza el canal de sodio en una forma inactivada, en la cual no puede conducir iones de Na^+ . La acumulación de un número suficiente de canales inactivados previene la excitación neuronal y la posterior propagación del potencial de acción. Existen ciertos factores o rasgos intrínsecos que pueden alterar la susceptibilidad de los nervios al bloqueo del fármaco como es el diámetro neuronal, las fibras de mayor diámetro se bloquean más tarde que las fibras más pequeñas, ya que la distancia sobre una fibra grande puede propagar pasivamente un impulso eléctrico mayor. La aparición del bloqueo en las fibras sensoriales describe cinco parámetros específicos: temperatura, dolor, tacto ligero, presión y propiocepción (28).

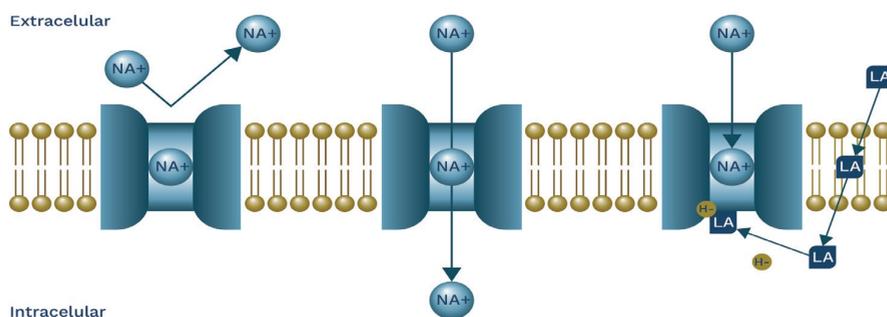


Figura 5. Representación de los canales de sodio en varios estados de activación, en una membrana celular neuronal. A la izquierda, el canal de sodio es impermeable al paso de iones (16,23).

En el medio, el canal de sodio activado permite que los iones de sodio fluyan hacia el interior de la célula y desencadenen el potencial de acción. A la derecha, el canal de sodio está bloqueado el anestésico local,

mismo que atravesó la membrana fosfolipídica únicamente en su forma no ionizada.

4.6.1. Factores que modifican el efecto anestésico

Recalcando lo establecido con anterioridad con respecto a la estructura química, los anestésicos locales como bases débiles existen en solución molecular ionizada (solubles en agua) y no ionizada (solubles en lípidos), la forma no ionizada del fármaco es la única que atraviesa la membrana de fosfolípidos. El grado de ionización del fármaco está determinado por la constante de disociación (pKa), y el pH del fluido circundante. La constante de disociación (pKa) del fármaco representa el pH al que el 50% de las moléculas existen en forma soluble en lípidos y 50% en forma soluble en agua. Moléculas anestésicas locales con pKa que se acerca al pH fisiológico tienen una mayor concentración de la forma liposoluble no ionizada, es decir los fármacos con un pKa menor se presentan en mayor grado en una forma no ionizada, por ende, difunden más fácilmente a través de las membranas celulares. A pH fisiológico, una fracción significativa del fármaco se encuentra en forma no ionizada y cruza fácilmente la membrana hacia el espacio citosólico de la célula nerviosa (29). Un pH disminuido o ácido tiene un papel esencial en el mecanismo de acción de los anestésicos, determinando una falla de la solución farmacológica local para producir el bloqueo nervioso ante tejidos que se encuentran inflamados e infectados, en estas condiciones el pH del líquido extracelular podría caer hasta 0,5 unidades de pH (30).

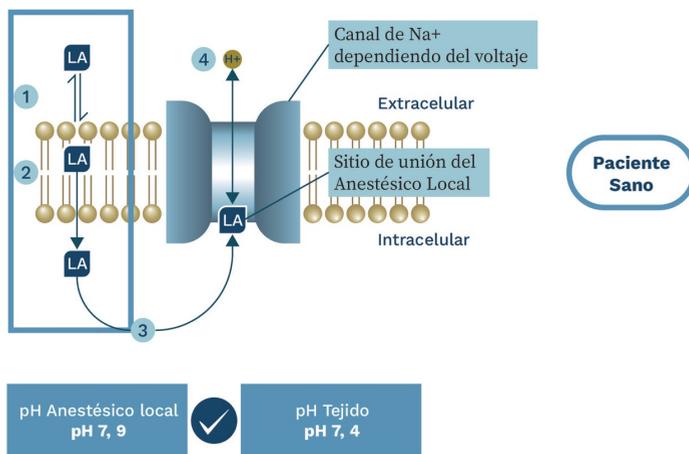


Figura 6. Efecto deseado de un anestésico local cuando es ingresado a la membrana celular en pacientes ASA I (30).

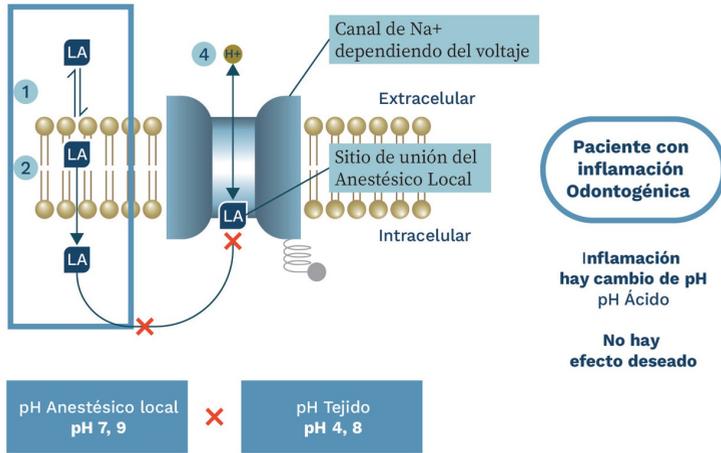


Figura 7. Efecto no deseado del anestésico local por presencia de una infección que cambia el pH y lo disminuye a 4,8 (30).

4.7. Farmacocinética

4.7.1. Absorción

Estos fármacos se aplican en odontología de forma tópica (contacto) o por inyección subcutánea. Además de generar el efecto en el sitio de acción, pueden ocasionar manifestaciones importantes colaterales en otros sistemas del organismo. Dichos efectos dependen directamente del sitio de inyección y de la velocidad de absorción del fármaco en sangre. A nivel del Sistema Nervioso Central los anestésicos pueden a travesar la barrera hema-toencefálica y ejercer un efecto sobre neuronas centrales. Por ello es posible que si las concentraciones sanguíneas del fármaco aumentan se presenten efectos como excitación, temblores, convulsiones clónica o incluso depresión de la consciencia y ventilación que conllevan a paro cardiaco y muerte. La absorción sistémica puede estar influenciada por diversos factores a ser considerados por el clínico: paso intempestivo del fármaco al torrente circulatorio, el número y tamaño de los vasos capilares que se encuentran en el sitio de inyección. Si en el sitio de punción discurren vasos de gran calibre, la posibilidad de una inyección intravascular accidental se incrementa (25).

4.7.2. Distribución

Los anestésicos locales se distribuyen en los órganos de acuerdo con su densidad vascular. Esto explica el hecho que, órganos muy vasculares, como el

cerebro, corazón, pulmones, hígado y riñones, estén expuestos a un anestésico local no metabolizado a una concentración máxima. El fármaco se absorbe dentro de cada órgano de acuerdo con el coeficiente de partición tejido-plasma. Los pulmones desempeñan un importante papel amortiguador al absorber todo el impacto de la sangre venosa cargada de fármacos, sin embargo, esta acción amortiguadora del pulmón es saturable (31).

4.7.3. Metabolismo

Los ésteres se metabolizan mediante hidrólisis por acción de la colinesterasa del plasma y por las esterasas del hígado; esto produce liberación de ácido paraaminobenzoico que posee características alergénicas. Las amidas sufren una biotransformación a nivel únicamente hepático con la excepción de la prilocaína que se metaboliza en plasma y riñones (25). Los anestésicos locales de tipo amida experimentan tasas variables de metabolismo por parte de enzimas microsomales ubicadas en el hígado. El primer paso es la conversión de la base amida en ácido aminocarboxílico y un derivado de anilina cíclica. El metabolismo completo generalmente implica otros pasos, como la hidroxilación del resto de anilina y la N-desalquilación del ácido aminocarboxílico. La prilocaína sufre el metabolismo más rápido; la lidocaína y mepivacaína son intermedias; mientras que la etidocaína, bupivacaína y ropivacaína experimentan el metabolismo más lento. El metabolismo de las amidas en comparación con los ésteres es más complejo y más lento. Esta biotransformación más lenta significa que los aumentos sostenidos de las concentraciones plasmáticas de las amidas y, por lo tanto, la toxicidad sistémica, son más probables que con los anestésicos locales del tipo éster. Además, los efectos farmacológicos acumulativos de los anestésicos locales del tipo amida son más probables. Las disminuciones en la función hepática (cirrosis hepática) o el flujo sanguíneo hepático (insuficiencia cardíaca congestiva) reducirán la tasa metabólica y predispondrán a los pacientes a la toxicidad sistémica. Los metabolitos de la prilocaína (ortotoluidina y nitrotoluidina) se acumulan después de grandes dosis del fármaco, convirtiendo la hemoglobina en metahemoglobina y desencadenando una condición adversa sistémica denominada metahemoglobinemia adquirida. La benzoína de uso tópico también ha sido asociada a la presencia de metahemoglobinemia razón por la cual su uso se encuentra restringido en menores de dos años. El tratamiento de la metahemoglobinemia significativa incluye la administración intravenosa de azul de metileno (1 a 2mg/kg de una solu-

ción al 1% durante 5 min; la dosis total no debe exceder los 7 a 8mg/kg). El azul de metileno reduce la metahemoglobina (Fe^{3+}) a hemoglobina (Fe^{2+}) (32).

4.7.4. Excreción

Luego de que el organismo absorbe, distribuye y biotransforma los anestésicos locales y sus metabolitos, estos son excretados hacia el medio externo por vía hepática, pulmonar, pero la más habitual es por vía renal es decir por los riñones. Cabe mencionar que el estado físico del paciente puede influenciar para que se de esta excreción, por esta razón hay que tener en cuenta algunas consideraciones y mucho cuidado con pacientes que presenten problemas hepáticos o que presentan insuficiencia renal (25,33).

4.8. Interacciones farmacológicas

Los anestésicos locales bloquean los ganglios autonómicos y la transmisión neuromuscular, lo que puede llevar a una pérdida del tono muscular visceral y esquelético. Por este motivo son capaces de potenciar el efecto de los fármacos bloqueantes neuromusculares y deben utilizar con gran cautela en pacientes con miastenia grave (26). Es fundamental que se respeten los anestésicos locales como depresores del Sistema Nervioso Central, por ende, potenciarán cualquier depresión respiratoria asociada al uso concomitante de sedantes y opioides. Se han documentado consecuencias catastróficas de esta interacción medicamentosa en pacientes pediátricos que reciben sedación preoperatoria junto con dosis excesivas de anestésicos locales. Las formulaciones de anestésicos locales que incluyen vasoconstrictores o vasopresores simpaticomiméticos como la epinefrina, norepinefrina y levonordefrina en su composición implican una consideración especial en cuanto a las interacciones entre vasopresores y antidepresivos tricíclicos e inhibidores de la MAO. Los antidepresivos producen cierto grado de excitación cardíaca, especialmente con dosis altas. Los efectos cardiotónicos añadidos producidos por la epinefrina o la levonordefrina siempre deben tenerse en cuenta para los pacientes que toman cualquier medicamento capaz de producir efectos simpaticomiméticos. Aunque es una consideración menor, la hemostasia y la duración de la anestesia atribuidas a la vasoconstricción

pueden atenuarse con medicamentos que actúan como antagonistas de los receptores alfa adrenérgicos en los vasos sanguíneos. Estos incluyen muchos de los agentes antipsicóticos, antidepresivos tricíclicos y bloqueadores alfa recetados para la hipertensión, como la doxazosina (34).

4.9. Clasificación

4.9.1. Agentes farmacológicos del tipo amida

4.9.1.1. Lidocaína

En odontología es el anestésico más utilizado y desde su inicio se ha mantenido como el “estándar de oro” para los anestésicos locales dentales. Fue esta droga la que desplazó a la poderosa “novocaína” o procaína hace casi 70 años. En los Estados Unidos, la lidocaína está disponible en cartuchos dentales como una solución al 2% con 1:100 000 epinefrina y 1:50 000 epinefrina. La lidocaína sin vasoconstrictor no ha estado disponible en cartuchos dentales durante varios años. Este fármaco es intermedio tanto en potencia como en duración de acción; proporciona anestesia pulpar durante aproximadamente 1 hora y anestesia de los tejidos blandos durante 3-5 horas, lo que la hace muy similar en duración a la articaína, pero el doble de potente (35). En la Tabla 2 se resumen consideraciones importantes para el uso de este fármaco (2).

Indicaciones	<ul style="list-style-type: none"> • Anestesia Local o Regional. • Anestesia Infiltrativa • Anestesia Tópica o de contacto
Contraindicaciones	Historial de hipersensibilidad comprobada al fármaco, disfunción hepática, enfermedad renal, pacientes con isquemia regional.
Presentaciones comerciales para su uso	<ul style="list-style-type: none"> • Lidocaína al 2% • Lidocaína al 2% + Epinefrina 1: 50 000 • Lidocaína al 2% + Epinefrina 1: 80 000 • Lidocaína al 2% + Epinefrina 1: 100 000

Tabla 2. Características de la Lidocaína (3,16-18).

4.9.1.2. Mepivacaína

Es diferente a todos los demás anestésicos locales utilizados en odontología por dos razones importantes. Primero, es el único anestésico local disponible en dos concentraciones diferentes, 2% y 3 %. En segundo lugar, es el único anestésico local comercializado en los Estados Unidos en cartuchos

dentales con un vasoconstrictor distinto de la epinefrina. La mepivacaína al 2% por ciento está disponible con 1:20 000 de levonordefrina (36). La levonordefrina tiene un perfil diferente al de la epinefrina con respecto a la farmacología del receptor. La epinefrina tiene aproximadamente una afinidad de 50:50 entre los receptores alfa (α) y beta (β). Levonordefrina tiene una ponderación aproximada de 75:25 hacia alfa con un efecto beta significativamente menor. Además, la levonordefrina es aproximadamente 1/6 más potente que la epinefrina. La mepivacaína al tres por ciento solo está disponible sin un vasoconstrictor. La mepivacaína aparte de ser un fármaco de corta duración también tiene el pKa más bajo de la mayoría de los anestésicos locales utilizados en la práctica dental, lo que lo convierte en el anestésico local con el inicio de acción más rápido³⁶. En la Tabla 3 se resumen consideraciones importantes para el uso de este fármaco (2).

Indicaciones	<ul style="list-style-type: none"> • Anestesia Local o Regional. • Anestesia infiltrativa
Contraindicaciones	Historial de hipersensibilidad comprobada al fármaco, disfunción hepática, enfermedad renal, pacientes con isquemia regional.
Presentaciones comerciales para su uso	<ul style="list-style-type: none"> • Mepivacaína al 3% • Mepivacaína al 2% + levonordefrina 1:20 000

Tabla 3. Características de la Mepivacaína (3,16-18).

4.9.1.3. Articaína

Está disponible como una solución al 4% en cartuchos dentales con 1:100 000 epinefrina y 1:200 000 epinefrina. Este fármaco es un híbrido entre éster y amida, lo que lo diferencia de otros anestésicos locales más utilizados en la práctica dental que son amidas puras. Como tal, la articaína posee un grado de biotransformación hepática que conduce a una vida media beta (eliminación) que es significativamente más corta (27 min) que otros anestésicos de amida (≥ 90 min). La articaína proporciona una anestesia pulpar de aproximadamente 1 h y una anestesia de tejidos blandos de 3 a 5 h de duración, lo que la convierte en una elección sensata para la mayoría de los tratamientos odontológicos. La articaína está aprobada para su uso en pacientes de 4 años o más (37). En la Tabla 4 se resumen consideraciones importantes para el uso de este fármaco (2).

Indicaciones	<ul style="list-style-type: none"> • Anestesia Local o Regional. • Anestesia infiltrativa • Procedimientos dentales que impliquen anestesia pulpar profunda. • Anestésico de elección en pacientes con disfunción hepática por el escaso compromiso hepático durante su actividad metabólica.
Contraindicaciones	Historial de hipersensibilidad comprobada al fármaco y enfermedad renal. La seguridad de la articaína no ha sido demostrada en pacientes menores de 4 años.
Presentaciones comerciales para su uso	<ul style="list-style-type: none"> • Articaína al 4% + epinefrina 1:100 000 • Articaína al 4% + epinefrina 1:200 000

Tabla 4. Características de la Articaína (3,16-18).

4.9.1.4. Prilocaína

Está disponible como una solución al 4% en cartuchos dentales, ya sea con epinefrina 1:200 000 o sin vasoconstrictor. La prilocaína sin vasoconstrictor compite con la mepivacaína pura con respecto a la duración de la acción, aunque con un inicio de acción ligeramente más lento. La prilocaína con vasoconstrictor tiene un inicio de acción y una duración de acción similar a la de la articaína, lidocaína y mepivacaína respectivamente (38). En pacientes infantiles con condiciones sistémicas asociadas como: metahemoglobine-mia congénita, anemia o síntomas de hipoxia, la Academia Americana de Odontología Pediátrica (AAPD), expresa la contraindicación del uso de prilocaína, por el riesgo de metahemoglobinemia adquirida (39). En la Tabla 5 se resumen consideraciones importantes para el uso de este fármaco (2).

Indicaciones	<ul style="list-style-type: none"> • Anestesia Local o Regional • Anestesia Infiltrativa • Pacientes hipertensos o con trastornos cardiovasculares controlados. • Procedimientos dentales cortos que no requieran anestesia pulpar profunda.
Contraindicaciones	<ul style="list-style-type: none"> • Historial de hipersensibilidad comprobada al fármaco. • Disfunción Hepática • Enfermedad Renal • Metahemoglobinemia congénita • Anemia • Pacientes con signos de hipoxia • Pacientes con deficiencia de la glucosa - 6 - fosfato.
Presentaciones comerciales para su uso	<ul style="list-style-type: none"> • Prilocaína al 3% • Prilocaína al 3% + felipresina • Prilocaína al 4%

Tabla 5. Características de la Prilocaína (3,16-19).

4.9.1.5. Bupivacaína

Se utiliza en cartuchos dentales como una solución al 0,5% con epinefrina 1:200000. Como solución al 0,5%, la bupivacaína es el anestésico local más potente que se emplea habitualmente en odontología. Al estar ligado a proteínas en un 95%, es un anestésico local de acción prolongada con anestesia pulpar, tras bloqueo nervioso, en el rango de 4 a 6 h y anestesia de partes blandas que puede exceder las 12 h. La bupivacaína tiene el pKa más alto de todos los anestésicos locales utilizados en odontología, lo que lo convierte en el anestésico local con el inicio de acción más lento. Si bien es cierto que la bupivacaína es cuatro veces más tóxica que la lidocaína, envasadas en cartuchos dentales son equitóxicas y equipotentes por ml inyectado. Debido a que la dosis máxima recomendada de bupivacaína en odontología es significativamente menor que en medicina y debido a que los anestésicos locales en odontología nunca se inyectan intencionalmente en una vena (siempre se debe realizar una aspiración cuidadosa para evitar una inyección intravascular), las preocupaciones cardiotoxicas que están presentes en la medicina no constituirían un problema en odontología (38). Si bien el efecto prolongado de un anestésico local como la bupivacaína puede ser beneficioso para el dolor posoperatorio en adultos, el aumento concomitante del riesgo de lesiones autoinfligidas en los pacientes pediátricos contraindica el uso de este fármaco y más aún cuando se trata de pacientes con necesidades especiales de atención de salud (39).

4.9.2. Agentes Farmacológicos de tipo éster

Los anestésicos locales de tipo éster brindan una duración anestésica corta y un menor efecto analgésico; estos anestésicos suelen ser más alérgicos que los del tipo amida, por esta razón no son utilizados en odontología, cabe recalcar que la benzocaína si se utiliza en forma tópica antes de infiltrar una amida (24).

4.9.2.1. Benzocaína

Es un anestésico de tipo éster considerado poco hidrosoluble, su absorción hacia el sistema cardiovascular es escaso, pueden ocasionar reacciones tóxicas por sobredosis, así como también se le atribuye reacciones alérgicas por su uso prolongado o repetido, convirtiéndose más alérgicos que las amidas. Cuando este anestésico es aplicado de forma tópica suele permanecer más tiempo proporcionando así una duración de acción larga. La benzocaína se

encuentra disponible en el mercado en: gel, aerosol, pomadas, soluciones y parches de gel, en dosis de: benzocaína, 140mg/ml; butambén, 20mg/ml; clorhidrato de tetracaína, 20mg/ml (24).

Éstres	Amidas
Procaína	Lidocaína
Propoxicaína	Mepivacaína
Tetracaína	Prilocaína
Benzocaína	Etidocaína
	Bupivacaína
	Articaína

Tabla 6. Clasificación de los Anestésicos Locales (16).

4.10. Vasoconstrictores

La mayoría de los anestésicos locales eficaces desde el punto de vista clínico que se inyectan son vasodilatadores, con una variación del grado de vasodilatación diferente que va desde significativo (procaína) a menor (prilocaína, mepivacaína). Cuando se inyectan en los tejidos primordialmente las arteriolas y capilares (vasos sanguíneos) en esta zona donde se dio la inyección se dilatan los anestésicos locales, aumentando la perfusión de la zona inyectada apareciendo las siguientes reacciones (38).

- Acelera la absorción del anestésico local en el sistema cardiovascular y, por su parte, lo elimina del sitio de aplicación (redistribución).
- Las concentraciones plasmáticas más elevadas de anestésicos locales se asocian con un mayor peligro de toxicidad del fármaco (sobredosis).



- Reducción de la profundidad y duración de la anestesia porque los anestésicos locales se difunden más rápido desde el lugar de la inyección.
- Se incrementa la hemorragia en la zona quirúrgica por aumento de la perfusión.

Los receptores adrenérgicos actúan sobre los vasos constrictores de los anestésicos locales; Ahlquist descubrió dos tipos de estos receptores denominándolos alfa (α) y beta (β), lo cual se basó en el efecto inhibitorio de las catecolaminas que producían sobre el músculo liso (5).

El uso de un fármaco simpaticomimético (receptores α) a menudo provoca la contracción del músculo liso de los vasos sanguíneos, lo que se conoce como vasoconstricción. Los receptores se dividen en grupos según su función y ubicación. Los receptores α_1 son excitadores postsinápticos, mientras que los receptores α_2 son inhibidores postsinápticos (24).

La relajación del músculo liso (vasodilatación y broncodilatación) y la estimulación cardíaca (aumento de la frecuencia cardíaca y la fuerza de la contracción) se producen cuando se activan los receptores β . Los receptores β_1 y β_2 son subtipos de receptores β . En el corazón e intestino delgado se localizan los β_1 , siendo estos los encargados de estimular el corazón y la lipólisis; mientras que los β_2 se encuentran en los bronquios, los lechos vasculares y el útero, estos causan aumento del tamaño de los bronquios (broncodilatación) y del calibre de los vasos sanguíneos (vasodilatación) (5).

Los fármacos que se encargan de contraer los vasos sanguíneos son los vasoconstrictores, por ende, van a controlar la perfusión tisular. Estos son añadidos a soluciones de los anestésicos locales para compensar los efectos vasodilatadores inherentes de estos medicamentos.

Por las siguientes razones son agregados esenciales de las soluciones de anestésicos locales (38).

- Reducen el flujo sanguíneo (perfusión) al contraer los vasos sanguíneos, al sitio de la inyección y retardan la absorción del anestésico local en el sistema cardiovascular.
- Se reducen las concentraciones plasmáticas de anestésicos locales, reduciendo el riesgo de toxicidad con este fármaco.

- Cuando se penetra en el nervio aumenta la cantidad de anestésico local, permaneciendo durante largos periodos de tiempo, aumentando (en algunos casos notablemente y en otros mínimamente) la duración de la acción de la totalidad de los fármacos anestésicos locales.
- Los vasoconstrictores producen hemostasia local después de la infiltración del anestésico en el campo operatorio. Esto ayuda en el control de la hemorragia posoperatoria (40).

Catecolamina	No catecolamina	Felipresina
Epinefrina	Anfetamina	(análogo sintético)
Norepinefrina	Efedrina	
Dopamina		

Tabla 7. Tipos de vasoconstrictores (6,16).

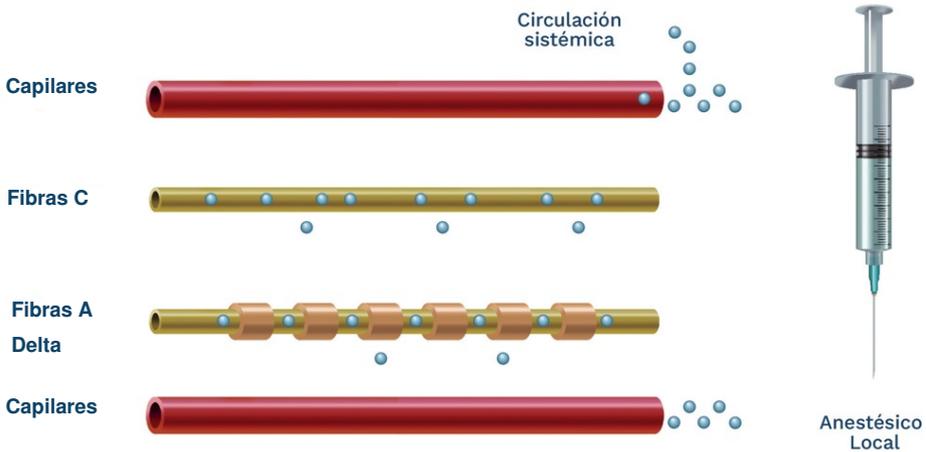


Figura 8. El anestésico local es ingresado sin vasoconstrictor, disminuyendo su tiempo de acción (16).

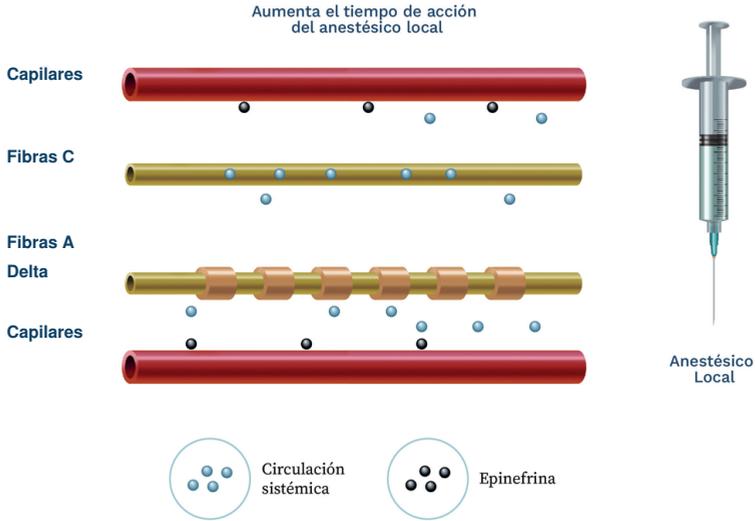


Figura 9. El anestésico local se inyecta con vasoconstrictor (Epinefrina), aumentando así el tiempo de acción (16).

Es necesario destacar que, en pacientes pediátricos, se prefiere el uso de un vasoconstrictor añadido porque el mayor gasto cardíaco, la perfusión tisular y la tasa metabólica basal tienden a eliminar la solución anestésica local de los tejidos y transportarla a la circulación sistémica de forma rápida, causando así una duración de acción más corta y una acumulación más rápida de toxinas en la sangre (40).

Los vasoconstrictores son agentes simpaticomiméticos y no simpaticomiméticos que tienen sus propios efectos tóxicos intrínsecos. Los agentes simpaticomiméticos (epinefrina, norepinefrina, levonordefrina) generan estimulación cardíaca con efectos que incluyen taquicardia, hipertensión, dolor de cabeza, ansiedad, temblor y arritmias (40). La epinefrina es un fármaco con contraindicación relativa en pacientes con enfermedad cardiovascular significativa, disfunción tiroidea, diabetes o sensibilidad al bisulfito de sodio y aquellos que reciben inhibidores de la monoaminoxidasa, antidepresivos tricíclicos, antipsicóticos, y fenotiazinas logran solicitar una consulta médica para establecer la necesidad de un anestésico local sin vasoconstrictor (39).

Los vasoconstrictores no simpaticomiméticos como la felipresina no son arritmogénicos a diferencia de los simpaticomiméticos. La felipresina no

ejerce ningún efecto sobre la neurotransmisión adrenérgica, por lo que puede usarse con seguridad en pacientes con hipertiroidismo y en aquellos que reciben inhibidores de la monoaminoxidasa o antidepresivos tricíclicos, pero tiene efecto antidiurético y oxitocina, contraindicando así la administración en pacientes embarazadas (38).

Dilución de los Vasoconstrictores: concentración ⁶
1:1000 = 1 mg / 1000 ml de solución, esto significa 1000 mg/1000ml = 1mg/1ml
1:10000 = 0,1mg/ml
1:100000 = 0,01mg/ml
1:80000 = 0,0125mg/ml
1:200000 = 0,005mg/ml

Figura 10. Concentración de los vasoconstrictores (16).

4.11. Cálculo de dosis del anestésico local

Para calcular la dosis de los cartuchos que trae cada anestésico vamos a considerar lo siguiente: el porcentaje de la concentración anestésica, por ejemplo, lidocaína al 2% este porcentaje debe representarse como una fracción de 100 al cual se le va a agregar las unidades de g/mL, entonces esta sería la operación: (33)

$$\text{Lidocaína al 2\%} = 2 \text{ g}/100 \text{ ml.}$$

Estos valores deben ser expresados en miligramos, por esta razón se los tiene que transformar de gramos a miligramos es decir 1g=1000mg y se va a determinar en 1mL el número de miligramos; entonces esta sería la operación: (33)

$$2\text{g}/100\text{mL} = 2 \times 1000\text{mg}/100\text{mL} = 20\text{mg}/1\text{mL}$$

Para establecer los miligramos que tiene un cartucho se debe multiplicar la concentración por el volumen administrado, por ejemplo, lidocaína al 2% de solución anestésica contiene: (33)

$$1\text{mL} \text{ ----- } 20\text{mg}$$

$$1,8\text{mL} \text{ ----- } X$$

$$1,8 \text{ mL} \times 20\text{mg}/1\text{mL} = 36 \text{ mg de solución anestésica.}$$

En la siguiente Tabla 8 se plasmará la concentración de dosis recomendadas de los anestésicos más utilizados

PRESENTACIÓN	mg en cada ml	Cartucho 1.8ml	Total, mg en cada Cartucho
1%	10mg	10*1.8ml	18mg
2%	20mg	20*1.8ml	36mg
3%	30mg	30*1.8ml	54mg
4%	40mg	40*1.8ml	72mg

Tabla 8. Concentración de los anestésicos locales (3,16,41).

Ahora bien, como ya conocimos los mg que tiene cada cartucho se nos viene la duda de como calcular la dosis de cada anestésico que debe suministrarse al paciente al momento de realizar cualquier procedimiento odontológico; para dar una mejor explicación partiremos de los siguientes casos clínicos: (41)

- Paciente de 35 años de sexo masculino sano con 80kg de peso se le va a suministrar lidocaína al 2% más epinefrina (vaso constrictor= 7mg x kg). Entonces:

$$\text{Lidocaína al 2\%} = 36\text{mg}/\text{cartucho}$$

$$\text{Lidocaína más epinefrina: } 7\text{mg} \times 80\text{kg} = 560\text{mg dosis teórica}$$

$$\text{Número de cartuchos teóricos: } 560\text{mg}/36\text{mg} = 15,5$$

4.12. Seguridad de los anestésicos locales

4.12.1. Intoxicación sistémica por anestésicos locales (ISAL)

La toxicidad sistémica por anestésicos locales es una reacción rara reportada en la literatura con una frecuencia de 2,0 – 2,8 casos por 10000 bloqueos (43). Desencadena reacciones graves y potencialmente mortales, asociadas

típicamente con dosis altas y/o inyecciones múltiples de anestésicos locales en un periodo de tiempo relativamente corto. Adicionalmente puede ocurrir una inyección intravenosa o intraarterial inadvertida, en cuyo caso incluso cantidades relativamente pequeñas de anestésicos locales, pueden precipitar a una toxicidad. Existen varios mecanismos que juegan un papel importante en el desarrollo de este escenario que pueden desencadenar incluso la presentación de una reacción atípica (43). Los factores relacionados con la aparición de ISAL incluyen:

I. Antecedentes del paciente: a) variaciones de la función hepática y renal reducidas que comprometen el metabolismo y la excreción del agente, b) enfermedades cardíacas que reducen el flujo sanguíneo a los órganos vitales y por tanto reducen la eliminación del fármaco, c) embarazo, en donde el aumento del gasto cardíaco a partir del segundo trimestre incrementa la absorción del anestésico local en los lugares de inyección, aumentando las concentraciones plasmáticas (44). Adicionalmente la función renal puede estar comprometida durante la gestación, ya que lleva a una evacuación inadecuada de algunos fármacos y a su subsiguiente almacenamiento en la sangre con un aumento en el riesgo de sobredosis (45). Es importante destacar en este contexto que uno de los factores dependientes del paciente para desencadenar con mayor o menor medida una reacción de toxicidad, es la edad, es así que pediátricos jóvenes tienen un mayor riesgo de desarrollar reacciones de toxicidad y reacciones adversas asociadas a su edad y peso corporal.

II. Dosis del fármaco: una adecuada dosificación de los anestésicos locales debe ser basada en el peso corporal y los factores de riesgo sistémicos. En los pacientes pediátricos los márgenes de seguridad son más específicos, el volumen total de sangre es esencial para la dilución del anestésico, en la mayoría de niños existe una relación bastante precisa entre el volumen de sangre y el peso corporal, por lo tanto este último factor puede usarse para estimar la dosis máxima de anestésico, sin embargo en niños obesos, el riesgo de ISAL existe cuando solo se tiene en cuenta el peso corporal, es importante analizar el número de cartuchos a emplear de acuerdo al procedimiento clínico, por ejemplo la cantidad de líquido anestésico requerida para una extracción indolora dentro de un cuadrante, rara vez excede el volumen de dos cartuchos(44).



La Tabla 9 Sistematiza las dosis máximas recomendadas (DMR) de los principales agentes anestésicos locales inyectables.

Anestésicos	Duración en minutos ^A	Dosis Máxima ^B		Mg Anestésico/ (1,7ml) Cartucho	Mg Vasocon- trictor/ (1,7ml) Cartucho	Mg Anestésico/ (1,8ml) Cartucho
		mg/kg	mg/lb			
Lidocaína^C 2%+1:50.000 epinefrina 2%+1:100.000 epinefrina	90-200	4,4	2	34	0.034 mg	36
				34	0.017 mg	36
Articaína 4%+1:100.000 epinefrina 4%+1:200.000 epinefrina	60-230	7	3.2	68	0.017mg	72
				68	0.0085mg	72
Mepivacaína^D 3% plain 2%+1:20.000 levonordefrina	120-240	4.4	2	51	-	54
				34	0.085	36
Bupivacaína^E 0.5%+1:200.000 epinefrina	180-600	1.3	0.6	85	0.085 mg	9

Tabla 9. Dosis Máxima Recomendada (DMR) de anestésicos locales inyectables (16).
Adaptado del Reference Manual of Pediatric Dentistry, American Academy of Pediatric Dentistry; 2020.

- Duración de anestesia, variable según la concentración, dosis total, lugar de administración, uso de epinefrina y edad del paciente.
- Dosis total más baja que proporciona anestesia eficaz. Las dosis deben reducirse en un 30% en bebés menores de 6 meses.
- Dosis máxima de lidocaína dental pediátrica.
- Está contraindicado su uso en pacientes pediátricos menores de 4 años.
- La anestesia con bupivacaína puede aumentar el riesgo de lesiones en los tejidos blandos.

III. Técnica anestésica: cierto tipo de bloqueos intraorales, particularmente el bloqueo de los nervios alveolar superior, posterior e inferior, conllevan a una mayor probabilidad de penetración de un vaso sanguíneo. La aspiración cuidadosa, la inyección lenta y el uso cada vez mayor de anestesia por infiltración bucal para procedimientos dentales de rutina son contribuciones importantes en la reducción de LAST (44).

4.12.2. Presentación clínica de ISAL

La presentación clínica y la velocidad de aparición de los signos y síntomas de LAST son extremadamente variables. De acuerdo con los reportes de los últimos casos publicados, el 26% de las presentaciones de toxicidad ocurre dentro de 1min y el 48% de las reacciones se hace evidente dentro de los 5 min posteriores a la inyección (46). Los principales efectos tóxicos se distinguen en los sistemas cardiovascular y nervioso central, sin embargo, la toxicidad neurológica ocurre a concentraciones más bajas, seguida de la toxicidad cardiaca a concentraciones superiores.

- a. **Toxicidad del sistema nervioso central (SNC) o neurotoxicidad:** la barrera hematoencefálica es fácilmente atravesada por los anestésicos locales, por lo que pueden alterar la función cerebral. Sobre el SNC no se han observado efectos relevantes a concentraciones plasmáticas terapéuticas o atóxicas (45). La respuesta tóxica central está relacionada específicamente con los niveles plasmáticos del anestésico local en el SNC y su efecto sobre la compleja interacción entre las vías excitadoras e inhibitoras que facilitan la neurotransmisión. Inicialmente, hay una fase excitadora generalizada, que se manifiesta en última instancia por la actividad convulsiva. Los primeros signos clínicos prodrómicos de toxicidad del SNC incluyen mareos, visión borrosa, tinnitus, aturdimiento, confusión, disartria, espasmos de las extremidades, y temblor (46). Ante concentraciones plasmáticas y cerebrales crecientes, a menudo se observan espasmos musculares y temblores que involucran la musculatura facial, así como la aparición de reacciones convulsivas tonicoclónicas las cuales se han reportado como el signo más común de toxicidad del SNC en un porcentaje de hasta el 54% de los casos (29). Cuando los niveles del anestésico local en el SNC aumentan aún más inhiben las vías inhibitora y excitadora, lo que conduce a una degra-

dación del SNC, disminución del nivel de conciencia y finalmente el coma (46). Ciertos anestésicos locales como la lidocaína, la mepivacaína y la prilocaína del grupo amino - amidas, han demostrado propiedades antiepilépticas a concentraciones plasmáticas inferiores, es así como han sido utilizados por vía intravenosa para terminar y reducir la duración de convulsiones tonicoclónicas y las carencias típicas. En el caso de la lidocaína que es uno de los anestésicos locales de primera elección, su concentración plasmática antiepiléptica oscila entre 0,5-4 ug/ml, signos y síntomas preconvulsivos sobrevienen a concentraciones entre 4,5 - 7 ug/ml, mientras que las manifestaciones de convulsiones tonicoclónicas acontecen a un valor plasmático del fármaco > 7,5 ug/ml. La permanencia de la actividad convulsiva mantiene correlación con la concentración plasmática del anestésico, y generalmente suele ser autolimitada, ya que la distribución y biotransformación farmacológica continúan durante el episodio convulsivo, por lo cual la finalización de este ocurre en un periodo de 1 minuto (45).

- b. **Toxicidad del sistema cardiovascular o cardiotoxicidad:** la cardiotoxicidad generalmente sigue una vía de dos etapas. En la primera etapa, la activación del sistema nervioso simpático, durante la fase excitadora del SNC, conduce indirectamente a hipertensión y taquicardia. A concentraciones superiores se produce un efecto depresor miocárdico directo, personificado por arritmias ventriculares, retraso en la conducción del miocardio, y disfunción contráctil profunda que finalmente conduce al colapso cardiovascular. Con respecto a las arritmias que acontecen, los cambios sutiles de la onda T en el electrocardiograma, progresan a arritmias ventriculares, que pueden ir seguidas de fibrilación ventricular, e incluso alternativamente sobreviene bradicardia profunda, seguida de asistolia eléctrica. Estos efectos electrofisiológicos se ven agravados por un efecto inotrópico negativo directo de los anestésicos locales (47).
- c. **Toxicidad del sistema respiratorio:** se genera sobredosis a concentraciones menores a las necesarias, produciendo un efecto relajante directo sobre el músculo liso bronquial, sin embargo, ante una toxicidad farmacológica se inicia un paro respiratorio como resultado de una depresión general del SNC (45).

4.12.3. Manejo y Tratamiento de la ISAL

Las intervenciones inmediatas al primer signo de toxicidad mejoran las posibilidades de éxito del tratamiento. El manejo de ISAL en el entorno ambulatorio dental incluirá las siguientes medidas:

- a. **Prevención:** la prevención de complicaciones es la clave para la práctica segura y eficaz de la anestesia local, una lista de verificación pre anestésica, un amplio conocimiento anatómico, la selección adecuada de los pacientes, y la habilidad técnica que incluya dosificación correcta del anestésico local, uso de anestésicos menos cardiotoxicos, y aspiración previa a la inyección, son factores que ayudan a prevenir ampliamente los efectos adversos durante o después de un bloqueo nervioso.
- b. **Reconocimiento y detección de la toxicidad:** observar inmediatamente la presencia de signos en el estado mental (mareos, visión borrosa, tinnitus, aturdimiento, confusión) y signos cardiovasculares (hipertensión, taquicardia, bradicardia, arritmias).
- c. **Manejo inmediato:** detener la administración anestésica y el procedimiento dental, activar el Servicio de Emergencias Médicas (SEM), abrir y mantener la vía aérea, administrar oxigenoterapia con oxígeno al 100%. Obtener acceso intravascular (intravenoso o intraóseo) y detener las convulsiones con la administración parenteral de benzodiazepinas (midazolam 10mg vía intramuscular o intranasal, lorazepam 4mg vía intravenosa).
- d. **Manejo de arritmias cardíacas:** iniciar el Soporte Vital Básico (SVB) y las medidas de Reanimación Cardiopulmonar (RCP) con secuencia CAB: comprimir, abrir la vía aérea, ventilar y usar el Desfibrilador Externo Automático (DEA), hasta que llegue el Soporte Vital Avanzado (SVA) (29,48,49).

4.13. Reacciones alérgicas producidas por anestésicos locales

Tras la llegada de los anestésicos locales del tipo amino-amida en la década de 1940; se redujo de manera radical la incidencia de las reacciones de tipo



alergénico atribuidas al uso de los anestésicos locales. Hoy en día se conoce que las respuestas alérgicas latentemente mortales asociadas con el uso de anestésicos locales del tipo amida son extremadamente raras. Su presentación clínica puede desencadenar síntomas cutáneos como dermatitis, afectación del sistema respiratorio con broncoespasmo y dificultad respiratoria hasta una anafilaxia sistémica mortal. Manifestaciones de hipersensibilidad tras el uso de anestésicos locales tópicos del tipo animo-éster como la benzocaína son más habituales, sin embargo, ante el hecho que la benzocaína no se absorbe en la circulación sanguínea, las respuestas alérgicas tras su uso se limitan a su lugar de aplicación. La alergia real y documentada a un anestésico local del tipo amino - amida, no contraindica el uso de otra amida, ya que no se produce una reactividad cruzada. En el caso de los ésteres una alergia documentada a estos fármacos contraindica el uso de todos los anestésicos locales de este tipo por la posibilidad de reacciones cruzadas. Es preciso destacar que se han certificado respuestas de tipo alérgico a varios ingredientes contenidos en los cartuchos del anestésico local entre ellos el bacteriostático metilparabeno, cuyo uso se eliminó desde el año de 1984; al demostrarse reacciones alérgicas negativas a los anestésicos locales del tipo amida sin este compuesto. Otra alergia comunicada cada vez con mayor frecuencia es la que se presenta al metabisulfito, o bisulfito sódico, antioxidante aplicado en la mayoría de los cartuchos de anestesia que contengan vasoconstrictor. Ante una hipersensibilidad identificada a este ingrediente específico se recomienda usar anestésico local sin vasoconstrictor (38).

4.14. Anestésicos locales en el embarazo

Las mujeres en estado de gestación sufren muchos cambios fisiológicos, dichos cambios pueden ser sistémicas y locales, como los que suceden en la cavidad oral. Debido a que la salud oral es una parte fundamental de la salud general, los problemas que presenta la mujer gestante deben ser resueltos de manera urgente. Es de suma importancia que el odontólogo conozca las variaciones fisiológicas que ocurren en el transcurso del embarazo y debe tener en cuenta que su intervención odontológica tiene que ser la indicada ya que cualquier efecto puede ser perjudicial para la mamá y el bebé. Por este motivo el odontólogo debe adoptar todas las medidas necesarias para

minimizar los riesgos de eventos adversos. Se conoce que todos los anestésicos locales atraviesan la barrera placentaria con el potencial de efectos fetales negativos, así como también cardiovasculares y neurotóxicos (50).

Como se mencionó anteriormente los anestésicos se clasifican en dos: tipos éster y amidas. Los anestésicos de tipo éster son hidrolizados por la esterasa en el plasma, teniendo una duración de acción más corta que las amidas; en cambio los de tipo amida son hidrolizados de forma rápida en el plasma de la madre por esta razón tienen menos efectos sobre el feto. Otro tema importante son las reacciones alérgicas que causan los anestésicos locales, representando un peligro para la mamá y el feto, existe una probabilidad más alta que los ésteres produzcan estas reacciones en comparación con las amidas ya que estas producen reacciones alérgicas muy bajas (51).

Todos los anestésicos locales están incluidos en las categorías B o C de la FDA. En la categoría B esta la lidocaína, siendo este el anestésico local más utilizado durante el embarazo, también encontramos la prilocaína y la etidocaína. En la categoría C incluyen los fármacos que deben usarse con precaución, como el clorhidrato de bupivacaína, la articaína y la mepivacaína (52). (Tabla 10)

Los vasoconstrictores, como la epinefrina, comúnmente se agregan a la lidocaína para aumentar la duración de su efecto y reducir la toxicidad. Cuando se usa epinefrina se aumenta la profundidad y duración del anestésico, mejorando de esta manera el control del dolor. No obstante, puede oprimir la arteria uterina y ocasionar una disminución del flujo sanguíneo uterino. Por esta razón cuando se usan estos vasoconstrictoras en mujeres gestantes se debe hacer en concentraciones muy bajas, también se menciona que se debe usar la técnica de aspiración para evitar la inyección intravascular (52).

Cuando se utiliza anestesia mucosa tópica, una alternativa ideal es una mezcla de lidocaína y prilocaína al 2,5% para no utilizar la benzocaína que es un medicamento de categoría C (52).

Por lo antes mencionamos podemos decir que los anestésicos locales se pueden usar cuidadosamente en la mujer gestante siguiendo las pautas correctas al momento de realizar intervenciones odontológicas. Debido a que en el primer trimestre de embarazo existe un mayor riesgo teratogénico no se recomienda realizar la atención dental, por esta razón el segundo trimestre es ideal para los tratamientos de rutina y no urgentes (53).

Fármaco		Clasificación FDA	Uso en Embarazo (si/no)
Anestésicos Locales	Lidocaína	B	Sí
	Articaína	C	Sí
	Prilocaina	B	Sí
	Mepivacaína	C	Sí
	Bupicaína	C	Sí
Vasoconstrictores	Adrenalina	C	Sí con precaución
	Felipresina	No categorizada	CONTRAINDICADO riesgo de aborto/parto prematuro.

Tabla 10. Indicaciones de uso de Anestésicos Locales en Embarazadas (16-18).

4.15. Estrategias para mejorar el efecto de los anestésicos locales

4.15.1. Anestésicos locales y AINES

En pacientes que presenten pulpitis irreversible en molares mandibulares una de las estrategias sugeridas para conseguir mejorar el efecto de los anestésicos locales es optar por la premedicación con medicamentos antiinflamatorios no esteroides (AINE) y analgésicos como paracetamol; estos medicamentos son encargados de evitar el establecimiento de nociceptores periféricos e inhibir la producción de mediadores inflamatorios, por esta razón se cree que posee un efecto significativo para mejorar el éxito anestésico y aminorar el dolor (54).

Para realizar el bloqueo del nervio alveolar inferior en pulpitis irreversible asintomática se recomienda una administración preoperatoria combinada de ibuprofeno y dexametasona. La dexametasona ayuda a aumentar el efecto antiinflamatorio porque actúan inhabilitando la formación de liberación de ácido araquidónico (AA) a partir de neutrófilos y fosfolípidos de la membrana celular de los macrófagos, bloqueando de esta manera las vías de las enzimas ciclooxigenasa (COX), la lipoxigenasa y la respectiva síntesis de prostaglandina (PG), en cambio el ibuprofeno actúa en la cascada inflamatoria inhibiendo las enzimas COX paralizando de esta forma la síntesis de PG, por esta razón estos medicamentos van ayudar a aumentar el

efecto antiinflamatorio obteniendo un mayor éxito anestésico (54).

Estos fármacos se deben suministrar por vía oral en una única dosis a los 30-45 minutos del preoperatorio (54-56).

Medicamento	Dosis
Ibuprofeno	400mg
Paracetamol	500mg
Ketorolaco	10-20mg
Dexametasona	8mg
Meloxicam	7.5-15mg
Diclofenaco Potásico	25-50mg
Piroxicam	20mg

Tabla 11. Medicamentos utilizamos para mejorar la Anestesia Local.

4.16. Anestésicos locales sin aguja

El dolor es una sensación desagradable que experimenta el paciente al momento de realizarse un tratamiento odontológico porque se utilizan anestésicos locales inyectables, lo cual esto hace que se genera fobia a las agujas convirtiéndose en el principal factor que desanima a los pacientes acudir a la consulta, esta situación retrasa los tratamientos, perjudicando así significativamente su salud bucal y por ende su calidad de vida. Por esta razón existe la necesidad de desarrollar e investigar otros métodos para lograr la anestesia local sin utilizar agujas, con el uso de nuevas formas de aplicación como los films bucales y parches iontoforéticos, reduciendo así las sensaciones negativas a los anestésicos convencionales por parte de los pacientes (56).

4.16.1. Films o películas bucales

Las películas anestésicas son muy eficaces para disminuir la sensación de dolor superficial y profundo asociado a las inyecciones de infiltración bucal.



Estas películas contienen sales de aminoamidas combinadas (clorhidrato de prilocaína y lidocaína) en proporciones de 1:1; 1:2; 1:4 y polímeros formadores de películas como hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC).

Dependiendo de su estructura y composición estas películas tienen la capacidad de (57):

- a. Adherirse y localizar la administración de fármacos estrictamente a la mucosa.
- b. Contacto directo del fármaco con la mucosa.
- c. Encaminar a la liberación y penetración del fármaco a través de la mucosa.
- d. Ser removido de manera fácil del lugar en donde se administra, dependiendo de las necesidades del tratamiento.

Al momento de cumplir estos requisitos estas películas exponen una estrategia atractiva y factible para el uso de anestésicos locales sin aguja (57). Estos anestésicos actúan en 5 minutos y pueden mantener la anestesia hasta por 50 minutos en pacientes adultos; también presentan una adecuada mucoadhesión convirtiéndose en un anestésico seguro y bien tolerado por los pacientes (58).

4.16.2. Uso de parches iontoforéticos

Estos parches son utilizados para anestesia local en procedimientos clínicos de mediana complejidad; fueron fabricados con capas de liberación del fármaco mucoadhesivas. Gracias a la utilización de estos parches anestésicos podemos minimizar el riesgo inherente de causar úlceras traumáticas posanestésicas, hematomas causados por traumatismos y reacciones alérgicas, las cuales estamos enfrentados cuando aplicados anestésicos con jeringas y agujas (59).

Las siguientes propiedades se pueden identificar en estos anestésicos:

- a. Estrecho contacto con la mucosa
- b. Mantenimiento en el sitio de administración durante el tiempo deseado, debido a sus propiedades mucoadhesivas.
- c. La larga duración del anestésico se le atribuye por la rápida liberación y permeación de una cantidad de medicamento capaz de alcanzar las fibras nerviosas, provocando un inicio rápido de dicho fármaco.

- d. Ayuda a evitar la dispersión de su composición en el medio bucal por su liberación unidireccional del fármaco.
- e. Biocompatibilidad.
- f. Seguridad.

Varios estudios mencionan que se puede mejorar aún más el efecto de este anestésico hidratando la superficie de la capa de liberación del fármaco con una o dos gotas (50-100 μ L) de agua destilada minutos antes de que se administre el anestésico en el sitio deseado, realizando esta hidratación previa se puede acelerar la disolución del medicamento y facilitar su inmediata transmisión al epitelio.

El efecto de este anestésico inicia a los 5 minutos y dura hasta por 50 minutos luego de ser instalado en los sitios maxilares (60).

Referencias bibliográficas

1. López-Valverde A, De Vicente J, Cutando A. The surgeons Halsted and Hall, cocaine and the discovery of dental anaesthesia by nerve blocking. *Br Dent J*. 2011;211(10):485-7.
2. Martínez A. Anestesia Bucal: de la evidencia a la práctica. 2ª ed. Bogotá: Editorial Médica Panamericana; 2019.
3. Lottinger C. Local Anesthetics in Dentistry. In: Evidence-Based Oral Surgery. Cham: Springer International Publishing; 2019; 129-50.
4. Alexander SPH, Striessnig J, Kelly E, Marrion N V, Peters JA, Faccenda E, et al. The Concise Guide To Pharmacology 2017/18: Ligand-gated ion channels. *Br J Pharmacol*. 2017;174(Suppl Suppl 1):S160-94.
5. Gaedcke F. Ueber das Erythroxylin, dargestellt aus den Blättern des in Südamerika cultivirten Strauches Erythroxyton Coca Lam. *Arch Pharm (Weinheim)*. 2006;132(2):141-50.
6. Hadzic A. Tratado de anestesia regional y manejo del dolor agudo. 1ª ed. México: McGrwaw-Hill; 2010.
7. Anrep B. Ueber die physiologische Wirkung des Cocaïn. *Pflüger, Archiv für die Gesammte Physiologie des Menschen und der Thiere*. 1880;21(1):38-77.
8. Goerig M, Bacon D, van Zundert A. Carl Koller, cocaine, and local anesthesia: some less known and forgotten facts. *Reg Anesth Pain Med*. 2012;37(3):318-24.
9. Ring ME. The history of local anesthesia. *J Calif Dent Assoc*. 2007;35(4):275-82.
10. Calatayud J, González A. History of the development and evolution of local anesthesia since the coca leaf. *Anesthesiology*. 2003;98(6):1503-8.
11. Saxena P, Gupta SK, Newaskar V, Chandra A. Advances in dental local anesthesia techniques and devices: An update. *Natl J Maxillofac Surg*. 2013;4(1):19-24.

12. Patel BJ, Surana P, Patel KJ. Recent Advances in Local Anesthesia: A Review of Literature. *Cureus*. 2023;15(3):e36291.
13. Ruetsch Y, Boni T, Borgeat A. From Cocaine to Ropivacaine: The History of Local Anesthetic Drugs. *Curr Top Med Chem*. 2001;1(3):175-82.
14. Boyce RA, Kirpalani T, Mohan N. Updates of Topical and Local Anesthesia Agents. *Dent Clin North Am*. 2016;60(2):445-71.
15. Vree, Tom B, and Mathieu J M Gielen. Clinical pharmacology and the use of articaine for local and regional anaesthesia. *Best practice & research. Clinical anaesthesiology*. 2005: 19(2) 293-308.
16. Malamed S. *Manual de Anestesia Local*. 6ª ed. Barcelona: Elsevier; 2013.
17. Ahmad Esam O. *Local Anesthesia and Extractions for Dental Students*. 1ª ed. UAE: Bentham Science Publishers – Sharjah; 2018.
18. Macouzet C. *Anestesia local en odontología*. 2ª ed. Mexico: El Manual Moderno; 2008.
19. Katzung B. *Farmacología básica y clínica*. 14ª ed. Mexico: McGraw-Hill Interamericana; 2019.
20. León M. Anestésicos locales en odontología. *Colomb Med*. 2001;32: 137-140.
21. Pérez N, Navarro Y, Cantillo D. Anestésicos Locales. Generalidades. *Revista Información Científica*. 2009;61(1):1-15.
22. Lottinger C. Local Anesthetics in Dentistry. En: *Evidence-Based Oral Surgery*. Cham: Springer International Publishing; 2019: 129-50.
23. Malagón Baquero O. *Urgencias Odontológicas*. 4ª ed. Colombia: Editorial Médica Panamericana; 2013.
24. Weinberg M, Froum S. *Fármacos en Odontología: guía de Prescripción*. 1ª ed. México: Manual Moderno; 2014.
25. Espinosa Meléndez, M.T. *Farmacología y Terapéutica en Odontología, Fundamentos y guía práctica*. 1ª ed. México: Editorial Medica Panamericana; 2012.

26. Brenner G, Stevens C. *Farmacología Básica*. 5ª ed. España: Elsevier; 2019.
27. Catterall WA. Voltage-gated sodium channels at 60: structure, function and pathophysiology. *J Physiol*. 2012;590(11):2577-89.
28. Drasner K. Local Anesthetics. In: Katzung BG, Trevor AJ. 13ª ed. New York: McGraw-Hill Education: Basic and clinical pharmacology; 2015.
29. Bruhova I, Tikhonov DB, Zhorov BS. Access and binding of local anesthetics in the closed sodium channel. *Mol Pharmacol*. 2008;74(4):1033-45.
30. Lirk P, Picardi S, Hollmann MW. Local anaesthetics. *Eur J Anaesthesiol*. 2014;31(11):575-85.
31. Stoelting R, Hiller S. *Handbook of pharmacology and physiology in anesthetic practice*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006.
32. Patel N SA. Pharmacology of local anesthetics. In: Kaye AD. New York: Springer Science and Business Media: Essentials of pharmacology for anesthesia, pain medicine, and critical care; 2015.
33. Macouzet C. *Anestesia local en odontologia*. 2ª ed. Mexico: El Manual Moderno; 2008. 39-56.
34. Becker DE. Adverse drug interactions. *Anesth Prog*. 2011;58(1):31-41.
35. Singh P. An emphasis on the wide usage and important role of local anesthesia in dentistry: A strategic review. *Dent Res J (Isfahan)*. 2012;9(2):127.
36. Becker DE, Reed KL. Essentials of local anesthetic pharmacology. *Anesth Prog*. 2006;53(3):98-108; 109-10.
37. Kambalimath DH, Dolas RS, Kambalimath H V, Agrawal SM. Efficacy of 4 % Articaine and 2 % Lidocaine: A clinical study. *J Maxillofac Oral Surg*. 2013 Mar 1;12(1):3-10.
38. Malamed SF. Clinical action of specific agents. In: *Handbook of Local Anesthesia*. Septima. St. Louis, Mo: Mosby; 2020. 57-85.

39. American Academy of Pediatric Dentistry. Use of local anesthesia for pediatric dental patients. *The Reference Manual of Pediatric Dentistry*. Chicago, Ill.: American Academy of Pediatric Dentistry; 2023:385-92.
40. Wilson S. Oral sedation for dental procedures in children. Springer Berlin Heidelberg; 2015. 46-48.
41. Brunton L, Lazo J, Parker K. Goodman y Gilman-Las bases Farmacológicas de la terapéutica. 11ª ed. México: McGraw-Hill Interamericana; 2007.
42. Decloux D, Ouanounou A. Local anaesthesia in dentistry: a review. *Int Dent J*. 2020;71(2):87-95.
43. Barrington MJ, Kluger R. Ultrasound guidance reduces the risk of local anesthetic systemic toxicity following peripheral nerve blockade. *Reg Anesth Pain Med*. 2013;38(4):289-99.
44. El-Boghdadly K, Chin KJ. Local anesthetic systemic toxicity: Continuing Professional Development. *Can J Anaesth*. 2016 Mar;63(3):330-49.
45. Mulroy MF. Systemic toxicity and cardiotoxicity from local anesthetics: Incidence and preventive measures. In: *Regional Anesthesia and Pain Medicine*. W.B. Saunders; 2002. p. 556-61.
46. Vasques F, Behr AU, Weinberg G, Ori C, Di Gregorio G. A Review of Local Anesthetic Systemic Toxicity Cases Since Publication of the American Society of Regional Anesthesia Recommendations: To Whom It May Concern. *Reg Anesth Pain Med*. 2015;40(6):698-705.
47. Mazoit JX. Pharmacology of local anesthetics. In: Bissonnette BJD. *New York: McGraw-Hill: Pediatric anesthesia: principles and practice*; 2002. 302-377.
48. Weinberg GL. Treatment of local anesthetic systemic toxicity (LAST). *Reg Anesth Pain Med*. 2010 Mar-Apr;35(2):188-93.
49. Neal JM, Bernards CM, Butterworth JF 4th, Di Gregorio G, Drasner K, Hejtmanek MR, Mulroy MF, Rosenquist RW, Weinberg GL. ASRA practice advisory on local anesthetic systemic toxicity. *Reg Anesth Pain Med*. 2010;35(2):152-61.

50. Favero V, Bacci C, Volpato A, Bandiera M, Favero L, Zanette G. Pregnancy and Dentistry: A Literature Review on Risk Management during Dental Surgical Procedures. *Dent J (Basel)*. 2021;9(4):46.
51. Lee JM, Shin TJ. Use of local anesthetics for dental treatment during pregnancy; safety for parturient. *J Dent Anesth Pain Med*. 2017;17(2):81-90.
52. Ather A, Zhong S, Rosenbaum AJ, Quinonez RB, Khan AA. Pharmacotherapy during Pregnancy: An Endodontic Perspective. *J Endod*. 2020;46(9):1185-1194.
53. Fayans EP, Stuart HR, Carsten D, Ly Q, Kim H. Local anesthetic use in the pregnant and postpartum patient. *Dent Clin North Am*. 2010 Oct;54(4):697-713.
54. Shirvani A, Shamszadeh S, Eghbal MJ, Marvasti LA, Asgary S. Effect of preoperative oral analgesics on pulpal anesthesia in patients with irreversible pulpitis-a systematic review and meta-analysis. *Clin Oral Investig*. 2017;21(1):43-52.
55. Kumar M, Singla R, Gill GS, Kalra T, Jain N. Evaluating Combined Effect of Oral Premedication with Ibuprofen and Dexamethasone on Success of Inferior Alveolar Nerve Block in Mandibular Molars with Symptomatic Irreversible Pulpitis: A Prospective, Double-blind, Randomized Clinical Trial. *J Endod*. 2021;47(5):705-10.
56. Shahi S, Mokhtari H, Rahimi S, Yavari HR, Narimani S, Abdolrahimi M, et al. Effect of premedication with ibuprofen and dexamethasone on success rate of inferior alveolar nerve block for teeth with asymptomatic irreversible pulpitis: A randomized clinical trial. *J Endod*. 2013;39(2):160-2.
57. Do Couto RO, Cubayachi C, Calefi PL, Lopez RFV, Pedrazzi V, De Gaitani CM, de Freitas O. Combining amino amide salts in mucoadhesive films enhances needle-free buccal anesthesia in adults. *J Control Release*. 2017;266:205-215.
58. Ferreira LFM, Thomaz DV, Duarte MPF, Lopez RFV, Pedrazzi V, de Freitas O, et al. Quality by design-driven investigation of the mechanical properties of mucoadhesive films for needleless anesthetics adminis-

tration. *Rev Ciênc Farm Básica Apl.* 2021;42:e707.

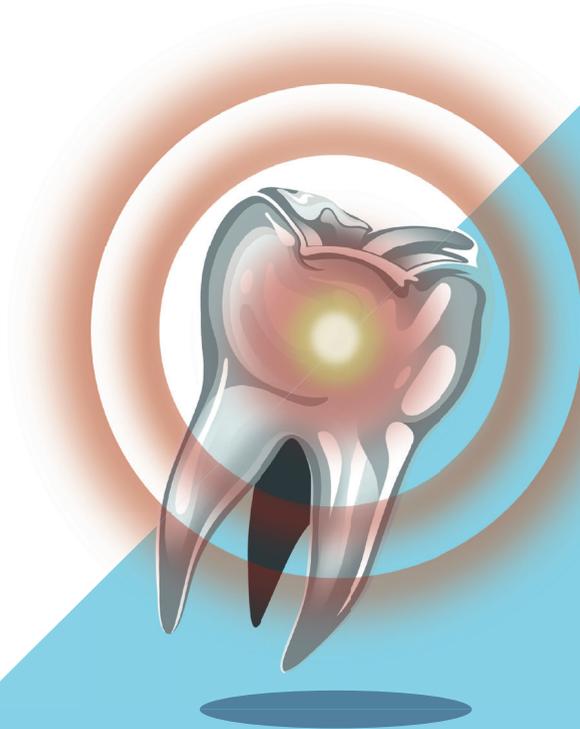
59. Adami LE, de Freitas O, de Figueiredo FAT, Ferreira MP, Macedo AP, Couto RO Do, et al. Needle-free anesthesia: clinical efficacy of a mucoadhesive patch for atraumatic anesthesia in dental procedures. *Braz Oral Res.* 2021; 35:e131.
60. Do Couto RO, Cubayachi C, Duarte MPF, Lopez RFV, Pedrazzi V, De Gaitani CM, de Freitas O. Towards the advance of a novel iontophoretic patch for needle-free buccal anesthesia. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl.* 2021;122:111778.



Capítulo 5



Hipersensibilidad en odontología



5.1. Conceptos generales

El sistema inmunológico es el encargado de brindarnos protección ante lo que se puede considerar no propio o extraño, concepto muy conocido cuando hablamos de la función del sistema inmune; sin embargo, se ha evidenciado que más bien que el sistema inmunológico trabaja en base al reconocimiento de “señales de peligro”. Estas señales son las que reconoce el sistema inmune desencadenando los mecanismos celulares y humorales de defensa (1,2). Estas señales de peligro o agentes extraños se las conoce como antígenos, y producen una reacción de tolerancia; es decir, desencadenan una respuesta inmunológica sin síntomas. Por el contrario, cuando la reacción es exacerbada y provoca una enfermedad alérgica a ese antígeno se le denomina alérgeno. Muchos de estos alérgenos son numerosos y se encuentran distribuidos en el medio ambiente, pueden ser transportados por el aire, inhalados, ingeridos junto a los alimentos, siendo capaces de entrar en contacto con el hombre (3-5).

La activación del sistema inmune, no se da solamente con la presencia de agentes extraños como los microorganismos patógenos, si no con cualquier sustancia, aunque sea inocua, que en cantidades elevadas puede desencadenar señales de peligro y por consiguiente la activación de la respuesta inmune (1). Si la respuesta inmune no es proporcional al estímulo, se podrían originar dos variantes que se pueden considerar enfermedades inmunológicas o anomalías: escasa respuesta inmune, conocida como “inmunodeficiencia”; o cuando la respuesta inmune es excesiva lo que se denomina “hipersensibilidad” (5).

Hay cuatro tipos de hipersensibilidad, estos son activadas por diferentes elementos dependiendo cuál fue el antígeno desencadenante. A estos tipos de hipersensibilidad se les conoce comúnmente como alergias (2,3,5,6).

En el área odontológica en las últimas décadas se ha percibido que se vuelven más frecuentes las reacciones alérgicas, debido a la utilización de diversos materiales e instrumentos que se utilizan directamente en la cavidad oral, así como el uso cotidiano de antibióticos y anestésicos en procedimientos clínicos (6-8).

5.2. Alergias

Los primeros síntomas de las reacciones alérgicas de los cuales se tiene evidencia se dieron en el antiguo Egipto, en donde se registra el fallecimiento de faraones con cuadros clínicos compatibles con los síntomas alérgicos. Similar información fue encontrada en la antigua Roma, Grecia y China en donde se empieza a describir la importancia de los alérgenos, incluso se describen los síntomas y la revelación de sus posibles orígenes (5).

Se define como alergia a “la reacción de hipersensibilidad mediada por mecanismos inmunológicos que provocan signos y síntomas”. Los elementos del sistema inmunológico son los que desencadenan el proceso alérgico, porque han detectado una amenaza para el organismo activando una respuesta celular y humoral (6).

Estas reacciones de hipersensibilidad pueden ser de 4 tipos: Tipo I o inmediata mediada por inmunoglobulina (Ig) E, Tipo II, Tipo III y Tipo IV o retardada mediada por IgG (2,6).

5.3. Fisiopatología

La respuesta inmunitaria del sistema inmunológico se puede dividir en celular y humoral. Dentro de la respuesta celular se encuentran los procesos en los que intervienen los glóbulos blancos; mientras que en la respuesta humoral esta mediada por los anticuerpos, cada uno con una función específica. De los 5 tipos de anticuerpos, dos se relacionan completamente con la hipersensibilidad, IgE e IgG (3,5,9).

Los antígenos (Ag) se encuentran en diferentes sustancias o moléculas, debido a su estructura química, peso molecular, epítopes (secuencias específicas de aminoácidos que son reconocidas por el sistema inmunitario), desencadenan una respuesta inmunológica. Una vez que toman a ese alérgeno, lo llevan hasta los linfocitos T helper o sus siglas en inglés (Th), también conocidos como linfocitos T cooperadores o T ayudadores; para que finalmente los reconozca como elemento extraño y active a los linfocitos B vírgenes o inactivados, produciendo anticuerpos por medio de los linfocitos B plasmocitos. Si en alguna ocasión el mismo alérgeno ingresa por segunda ocasión, es cuando se desencadena todo este proceso de nuevo,



pero de manera más efectiva y rápida, mediante las células T y B de memoria (3,5).

Tanto la IgE, como la IgG, reconocen a los alérgenos y se unen a ellos por la región variable de la estructura de anticuerpo, y por el segmento constante se unen a los receptores de los glóbulos blancos; específicamente a los granulocitos en el caso de la IgE, y a los fagocitos en el caso de la IgG (2,3).

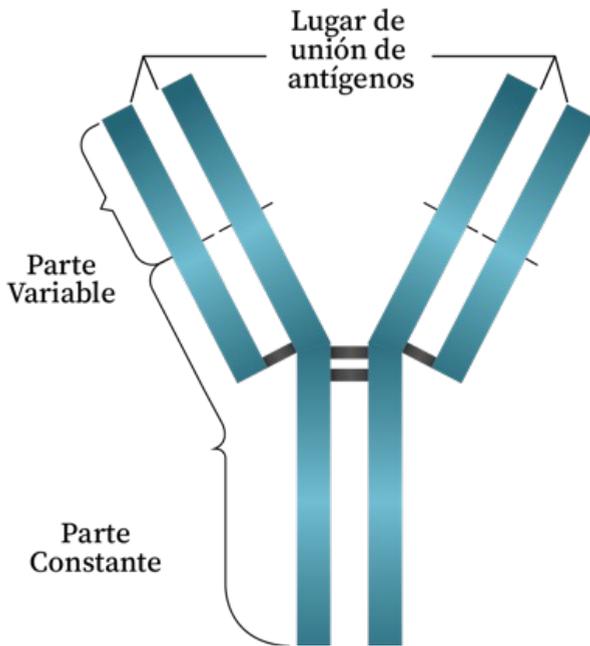


Figura 1. Estructura de los anticuerpos (2,3).

Los granulocitos son un tipo de glóbulos blancos que están involucrados en la respuesta inmunológica, se le conoce como células cebadas, específicamente mastocitos, eosinófilos y basófilos, son células que poseen en su citoplasma gránulos plasmáticos, los cuales contienen mediadores químicos; uno de ellos es la histamina. Su liberación inicia una serie de procesos bioquímicos que desemboca en la inflamación lo que inicia la síntesis de metabolitos lipídicos: prostaglandinas y leucotrienos. Esta liberación de histamina en el torrente sanguíneo puede iniciar procesos de anafilaxia por medio de la vasodilatación, incrementando la permeabilidad vascular y broncoconstricción (9-11).

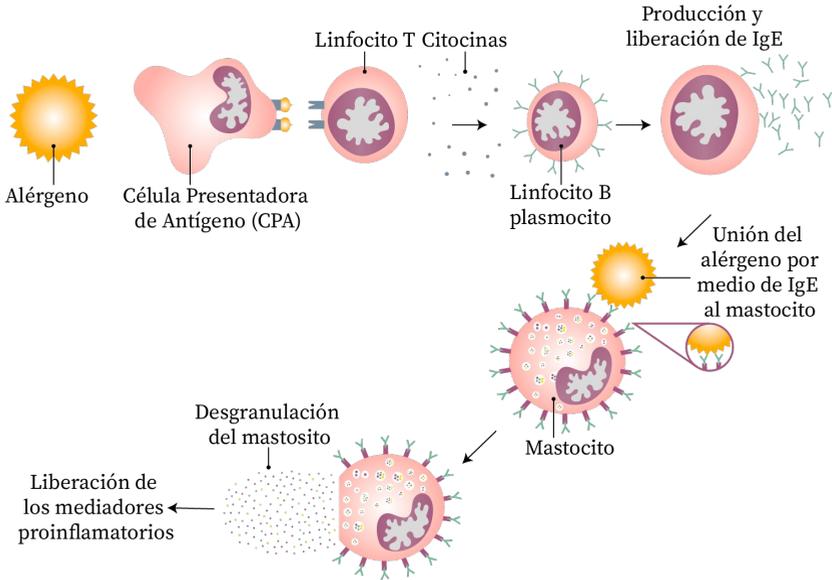


Figura 2. Liberación de los mediadores proinflamatorios luego del contacto con un alérgeno (2-4).

Existen cuatro receptores de histamina (H1R-H4R) distribuidos en varias células del organismo como: las células endoteliales, epiteliales, del músculo liso, neuronas y células del sistema inmune; una vez que se libera la histamina de las células cebadas, estas son captadas por los receptores que se encuentran en las membranas de las células produciendo una acción agonista lo que desencadena el proceso de la inflamación (11,12).

También puede originarse una anafilaxia no alérgica, cuando se activa la cascada del complemento, esta inicia con la entrada del alérgeno al organismo, nuestro cuerpo lo reconoce como cuerpo extraño y se activa el sistema del complemento por la vía alterna, causando la liberación de la histamina de las células cebadas, esto igualmente va a producir inflamación antes mencionada. Cuando la cascada del complemento se activa ya sea por la vía clásica, vía alterna o vía de las lectinas, tiende a producir tres roles principales: aumento de la fagocitosis, inflamación y lisis de los microorganismos (3,9).

Las reacciones de hipersensibilidad han sido clasificadas de acuerdo con el tiempo de respuesta, con los mediadores, con el tipo de antígeno

que la estimula, con los mecanismos efectores y con las enfermedades asociadas, y van desde el tipo I hasta el IV (2,3,9).

- La hipersensibilidad tipo I o inmediata, es activada por los alérgenos que se unen a la IgE preformada en pacientes inmunizados en ocasiones anteriores, lo que induce a la desgranulación de los mastocitos, eosinófilos, basófilos y como consecuencia induce el proceso de inflamación.
- La hipersensibilidad tipo II, inicia con el mecanismo de inflamación, cuando los antígenos o alérgenos son reconocidos por los anticuerpos IgG e IgM, iniciando la activación del complemento por la vía clásica.
- La hipersensibilidad tipo III, mediada por el complemento, al igual que en la hipersensibilidad tipo II, activa el complemento por vía clásica, formando complejos inmunes especialmente con IgM. Entonces estos compuestos no pueden eliminarse fácilmente entonces al depositarse sobre los tejidos causa una respuesta inflamatoria.
- La hipersensibilidad tipo IV, se considera como una reacción alérgica tardía, generalmente se dan al tener contacto directo con agente desencadenante o alérgeno. En donde hay una reacción exacerbada de liberación de sustancias mediadoras de la inflamación (citoquinas) por parte de los linfocitos T. Los ejemplos más comunes de esta hipersensibilidad es la dermatitis por contacto (3,8).

5.4. Alergias y su relación con odontología

Las reacciones alérgicas que se producen en cavidad oral cada vez se vuelven más frecuentes en la práctica clínica, es bastante conocida la reacción alérgica que se produce al utilizar los anestésicos locales ó materiales e instrumentos odontológicos (6-8,13).

La mayoría de los materiales dentales usados en obturaciones, prótesis fijas o removibles, ortodoncia, endodoncia, o periodoncia, etc., Son colocados en contacto directo con la mucosa bucal durante períodos de tiempo variables, teniendo muchos de ellos biocompatibilidad inadecuada (8,13).

Muchas de las lesiones en cavidad oral se producen por la utilización de agentes irritantes que no implican de manera directa un mecanismo de hipersensibilidad. En muchas ocasiones la sustancia o agente nocivo que produce algún grado de irritabilidad, suele ser un constituyente de contacto como con los componentes de las pastas dentales o enjuagues bucales, o un factor físico como el calor (6).

Las respuestas alérgicas que se presentan con mayor frecuencia en la cavidad oral son las que pertenecen a las de hipersensibilidad tipo I o inmediata, y la hipersensibilidad tipo IV o tardía. Las más frecuentes son las de tipo I, presentan una incidencia de alrededor del 80%, y están asociadas a la administración de medicamentos, incluyendo los anestésicos locales. Mientras que las de tipo IV, son asociadas a las alergias de contacto con la mucosa oral, sobre todo de los materiales e insumos dentales (2,6,7).

Las respuestas de hipersensibilidad se deben a la detección de alérgenos de manera local. Uno de los materiales que se considera altamente alérgico son los metales; entre estos el mercurio es altamente alergénico, y es muy utilizado en restauración. Debido a la fricción y producción continua de saliva se puede liberar mercurio de las zonas restauradas lo que induce la hipersensibilidad, muy asociado a la estomatitis de contacto alérgica y reacciones liquenoides (6-8,13,14).

Los aparatos de ortodoncia contienen aleaciones de metales como níquel, cobalto, titanio, entre otros, los cuales debido al ambiente local oral son expuestos a corrosión y liberación de iones; de todos metales mencionados el níquel es el que produce más reacciones alérgicas, produciendo síntomas como: sensación de ardor, descamación labial, queilitis angular, periodontitis, estomatitis de contacto con eritema que puede ser de leve a severo, y agrandamiento gingival (6,8).

De oro y paladio también existen reportes de reacciones alérgicas, después del níquel, el oro es uno de los metales más comunes en producir estomatitis alérgica de contacto, queilitis, dermatitis perioral, ardor y ulceración de la mucosa. El paladio está asociado a reacciones liquenoides orales, aun así, la alergia que se presenta a este metal no es muy frecuente, y generalmente se da en personas sensibles al níquel. por lo cual, se utiliza el titanio para implantes endóseos, este es un material bastante biocompatible. Las alergias son raras, y cuando se representa, se observa urticaria, eccema, enrojecimiento de la membrana mucosa y estomatitis (6-8,13,14).



Las resinas que contienen moléculas derivadas de los acrilatos también ocasionan alergias, generalmente estos se usan en coronas temporales, puentes, placas y prótesis dentales. Los metacrilatos de metilo son los más utilizados y tiene una prevalencia del 1% en alergias a ese material. Aunque se ha observado que las alergias se pueden presentar más en el personal de la práctica dental con dermatitis de contacto y asma. Por el contrario, en los pacientes se ha visto estomatitis alérgica de contacto, irritación y eritema de la mucosa oral, reacciones liquenoides, dolor, y pérdida del gusto en los pacientes que usan prótesis dentales acrílicas o restauraciones. Entre las recomendaciones para prevenir estas reacciones está el uso de guantes de nitrilo o doble guante para evitar el contacto, y mantener una ventilación óptima en el momento de la colocación de la prótesis y así reducir la exposición a los monómeros de metacrilato (6,8,13,15).

Algunos materiales endodónticos también producen hipersensibilidades, el eugenol se ha reportado que provoca desde una estomatitis de contacto irritante hasta síntomas anafilácticos generalizados en porcentajes que van desde 0,7% a 2%. El hipoclorito de sodio presenta menos frecuencia de alergias, sin embargo, en ocasiones produce dificultad para respirar o sensación de ardor. También, el formaldehído que se utiliza en el conducto puede producir reacciones de anafilaxia de manera rápida con urticaria (6,7,13).

Las reacciones alérgicas a los materiales de impresión se dan de manera ocasional, algunas reacciones alérgicas se han dado a los materiales de impresión de poliéster con reacciones como inflamación, prurito y enrojecimiento. Aunque si ha existido casos de pacientes alérgicos al alginato con reacción anafiláctica, siendo casos aislados (6-8,13).

Las cerámicas que se aplican en odontología son un material insoluble e inorgánico y se utiliza en las coronas, incrustaciones e implantes, su riesgo alergénico es muy bajo, aunque por la misma manipulación del material o inhalación del polvo durante el acabado de la cerámica dental podría inducir silicosis (7,13).

El látex es el componente de algunos materiales de uso odontológico, como los guantes, el dique de goma y el instrumental rotativo de goma. El personal clínico suele ser el más afectado, reportes indican que un 10% presentan alergias, mientras que con la población en general presentan un

3,8%. La sudoración además del continuo cambio de guantes durante el horario de trabajo se vuelve un factor predisponente para desarrollar la alergia. Dentro de las manifestaciones clínicas pueden variar desde estomatitis hasta complicaciones de las vías aéreas. El polvo de los guantes puede diseminar el alérgeno, es recomendable utilizar guantes sin polvo para evitar diseminar y disminuir las reacciones alérgicas (6-8,13).

Algunos ingredientes de pastas dentales y enjuagues bucales pueden causar alergias como estomatitis de contacto alérgica o irritante, reacciones liquenoides, ardor, prurito, queilitis y ulceraciones. Uno de los anti-sépticos más utilizados en los enjuagues es la clorhexidina, usado también como desinfectante de manera intraoral. Puede llegar a producir hipersensibilidad tipo I y tipo IV cuando se lo utiliza de manera tópica (6-8,13,16).

Las reacciones alérgicas a los anestésicos locales son raras y ocurren en menos del 1%. Pudiendo producirse reacciones de tipo I y tipo IV, y suelen ser reacciones al metabolito activo del anestésico de tipo éster o al ácido para-aminobenzoico, que tiene una estructura química similar a la de los parabenos (metilparabeno y p-hidroxibenzoato de propilo formiato), que son conservantes en cremas faciales, cosméticos, desodorantes, o alimentos. Entre los anestésicos de tipo amida se ha encontrado hipersensibilidad al componente meta-xileno, que también está presente en otros medicamentos como antirretrovirales, antiarrítmicos y antidiarreicos, por lo que existe riesgo de morbilidad primaria por riesgo de reactividad cruzada sensible (6-8,13).

Entre anestésicos locales, tanto de tipo amida y de tipo éster, el riesgo de reacción cruzada es menor al 3%; sin embargo, se han reportado estudios entre lidocaína y mepivacaína, por lo cual se recomienda realizarse pruebas cutáneas e intradérmicas, que continúan siendo las pruebas “gold estándar” a diferentes alérgenos para analizar la mejor opción terapéutica. Existen factores predisponentes y factores de riesgo para el desarrollo de estas alergias, como la edad, presencia de atopia, hipersensibilidad a fármacos, uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), betabloqueantes (BB) o antidepresivos de clase tricíclica (6-8,13,17).

La ingesta de fármacos de vía sistémica también desencadena reacciones alérgicas, entre los fármacos más comunes que pueden presentar alergias se encuentran los antibióticos y los AINES. Se puede considerar al

principio activo como el alérgeno en sí, aunque también podría ser un metabolito del fármaco, un vehículo o un excipiente (8).

Los AINES son fármacos utilizados para tratar el dolor y la inflamación, algunos de los cuales provocan reacciones alérgicas inmediatas o tardías, y pueden pertenecer a varias clasificaciones moleculares porque tienen estructuras químicas diferentes, lo que reduce la posibilidad de reactividad cruzada. Las reacciones de hipersensibilidad anafiláctica a los AINE incluyen angioedema y/o anafilaxia (13).

Cuando se presentan infecciones bacterianas dentro de la cavidad oral, los antibióticos de primera elección son antibióticos betalactámicos, como las penicilinas y cefalosporinas. Puede producirse alergia cruzada entre penicilina y cefalosporina, principalmente por la similitud de la estructura química entre estas. Las reacciones de hipersensibilidad pueden ser inmediatas o tardías, con urticaria, angioedema, broncoespasmo o edema laríngeo dentro de la primera hora después de la administración del antibiótico; también pueden ser tardías, con máculas, pápulas o exantema morbiliforme no pruriginoso. En algunos casos en los que los pacientes refirieron episodios previos de urticaria o alergia a la penicilina, se aconseja no prescribir ningún betalactámico (6-8,13,14).

5.5. Hipersensibilidad tipo I y IV

De los cuatro tipos de reacciones de hipersensibilidad que se pueden presentar dentro de la clasificación, en el área odontológica dos de estas se dan con mayor frecuencia, hipersensibilidad tipo I o inmediata y la hipersensibilidad tipo IV o tardía (8,9,18).

5.5.1. Hipersensibilidad tipo I o inmediata

Es hipersensibilidad esta mediada por la IgE, recordemos que es la inmunoglobulina que se relaciona con las alergias. Para esto el paciente debe estar previamente inmunizado, esto se consigue con la primera exposición o contacto de la persona con el alérgeno desencadenante. En esa primera vez que ingresa a nuestro organismo, componentes del sistema inmunológico lo reconocen y empieza el proceso de creación de IgE específica solo para ese alérgeno (8,9).

Los alérgenos son antígenos no parasitarios los cuales son reconocidos y tomados por las células presentadoras de antígeno (CPA), llevados hasta los linfocitos Th, que se activan pasando a ser linfocitos Th2 que van a secretar interleuquinas activando a los linfocitos B vírgenes o inactivos, para que produzcan gran cantidad de IgE en el torrente sanguíneo, quienes se van a unir a receptores específicos en la superficie de los mastocitos y basófilos, los cuales desencadenan la desgranulación de las células cebadas, liberando mediadores químicos e inflamatorios, uno de los principales es la Histamina. Cuando es la primera vez que ingresa el alérgeno, solo ocurre la producción de los IgE específicos, no se observan ningún tipo de síntomas en el paciente (8-10).

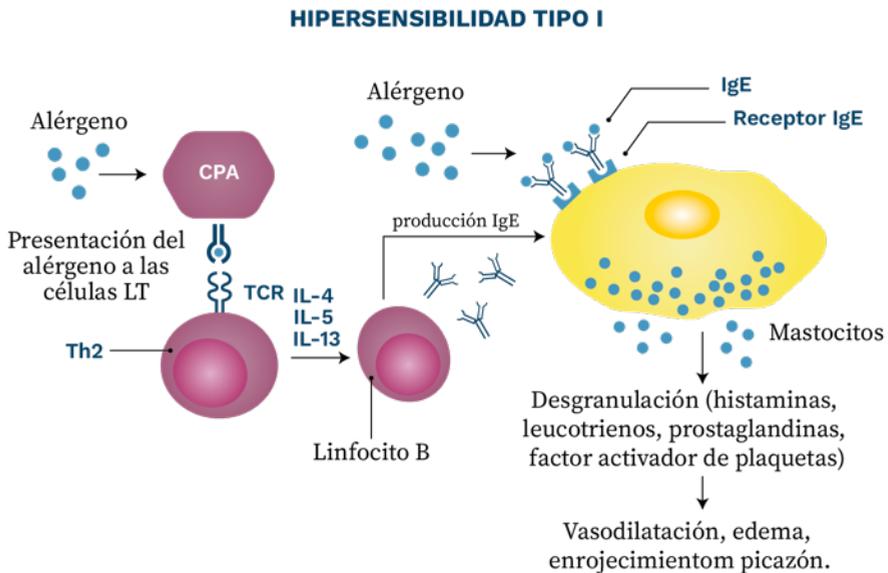


Figura 3. Proceso inmunitario de la hipersensibilidad tipo I (8-10).

Sin embargo, si el mismo alérgeno entra por segunda vez, se liberará histamina, provocando permeabilidad capilar, urticaria, edema, vasodilatación, broncoconstricción, hipotensión con taquicardia, hipersecreción glandular, espasmo del músculo liso, infiltración de tejido leucocitario, eritema, etc (5,9,19).

Se pueden dar tres métodos para clasificar las reacciones de hipersensibilidad de tipo I. La primera, depende del compromiso de los tejidos

en donde se produce la reacción anafiláctica, y puede ser local o sistémica; la segunda está relacionada con el tiempo de aparición de las manifestaciones clínicas y la tercera se basa en el curso de las manifestaciones, que puede ser aguda o crónica (8,9).

En la primera clasificación, está relacionado con la vía de entrada al organismo del alérgeno. Cuando ingresa por vía respiratoria o por contacto directo con piel y mucosas, se desencadenan reacciones locales, las cuales se manifiestan cuando hay un órgano o tejido comprometido, es decir, se evidencia el síntoma clínico, como por ejemplo congestión nasal, estornudos, eritema, prurito, etc. En cambio, cuando la vía de entrada es en la sangre ya sea de manera directa o indirecta (por ejemplo, la picadura de un mosquito), se desencadenan manifestaciones sistémicas que a menudo dañan múltiples órganos simultáneamente, produciendo dolor abdominal, diarrea, vómitos, dificultad respiratoria, inflamación y eritema facial, urticaria severa y arritmias cardíacas. Una complicación de esta presentación es el shock anafiláctico, condición que pone en peligro la vida del paciente (3).

En la segunda clasificación, se ven los síntomas minutos después de haber ingresado el alérgeno al organismo, teniendo en cuenta que ya debió haberse dado la inmunización; la IgE circulante se une a los mastocitos y basófilos, dando respuestas locales y anafilácticas inmediatas. Las respuestas tardías se dan dentro de las 3 a 4 horas e incluso hasta 24 horas después del contacto con el alérgeno (6).

La tercera manifestación tiene dos tipos de reacciones, agudas y crónicas. En las reacciones alérgicas agudas, son reacciones en las que los síntomas y signos aparecen a corto plazo tras la exposición a un alérgeno, en las que las manifestaciones locales disminuyen al cesar la exposición; sin embargo, si la reacción es anafiláctica, es necesario un tratamiento inmediato (4,5).

En las respuestas crónicas se observan los síntomas de manera continua, generalmente se da con alérgenos ambientales o de alimentos, y en muchas ocasiones hay mecanismos de remodelación y daño tisular. Como ejemplo tenemos el asma o las dermatitis alérgicas que son muy frecuentes en pacientes atópicos (3).

5.5.2. Hipersensibilidad tipo IV o tardía

Esta hipersensibilidad se presenta alrededor de las 24 a 72 horas después del contacto con el alérgeno, y depende de la inmunidad celular específicamente de los linfocitos T. El tiempo transcurrido entre la exposición al alérgeno y la

presentación de los síntomas dificulta reconocer con certeza al agente causal. Generalmente ocurre en individuos previamente sensibilizados a un alérgeno específico, esto significa que en algún momento previo ya existió un contacto con el antígeno el cual por medio de las células presentadoras de antígeno, fueron llevados hasta los linfocitos donde se dio el reconocimiento y activación para la creación de anticuerpos, manteniéndose la información guardada en los linfocitos T de memoria, almacenados en los ganglios linfáticos. En este primer contacto no suele existir sintomatología notoria (9,17,20).

Cuando el mismo alérgeno es reconocido por segunda vez, los linfocitos T de memoria lo reconocen y migran al sitio por donde ingresa el antígeno, provocando una respuesta inmuno-inflamatoria, y comienzan a secretar citoquinas, atrayendo linfocitos T, linfocitos citotóxicos, monocitos, macrófagos, eosinófilos o células plasmáticas, pudiendo incluso atravesar el endotelio de los vasos sanguíneos por acción de la histamina que induce mecanismos de permeabilidad vascular. La alergia de contacto generalmente ocurre en la mucosa oral y, a veces, los síntomas no son evidentes. En algunas ocasiones los pacientes no presentan necesariamente lesiones clínicamente evidentes, pero pueden experimentar sensación de ardor, dolor, alteración del gusto, parestesia u otros síntomas. Aunque el examen clínico puede ser negativo para signos locales, en algunos casos se han observado reacciones localizadas o difusas, edema intraoral, eritema, estomatitis de contacto, lesiones vesiculares, erosiones, úlceras, ausencia de papilas linguales, leucoplasia, reacción liquenoide, edema labial, descamación, agrietamiento, sequedad, formación de costras y queilitis angular (3,5,6,8).

5.6. Anafilaxia y shock anafiláctico

La anafilaxia es una reacción de hipersensibilidad tipo I, y se define como una reacción alérgica generalizada grave, en donde los signos y síntomas son notorios inmediatamente, siendo los más frecuentes: urticaria, angioedema, broncoespasmo, hipotensión, entre otros, que de no ser tratados oportunamente pueden ocasionar incluso la muerte (4,9,14,20-22).

La anafilaxia puede ser específica (alérgica) o no específica (no alérgica), y se considera una condición clínica potencialmente mortal por los signos que desencadena como son insuficiencia respiratoria aguda y colapso cardiovascular, los que pueden agravarse con broncoespasmo intenso, edema laríngeo, cianosis, hipotensión y shock (9).

Los desencadenantes se denominan alérgenos y son principalmente alimentos, venenos de insectos y medicamentos, incluidos antibióticos y anestésicos (4,9). Entre el 60% y el 70% de las reacciones de hipersensibilidad anafiláctica durante la anestesia están mediadas por IgE, correspondiendo a reacciones de hipersensibilidad inmediata tipo I. Las demás reacciones están mediadas por IgG y complejos inmunes asociados al complemento (9).

5.6.1. Anafilaxias mediadas por IgE y activación del complemento

Sucede cuando existió una inmunización previa con el antígeno y la IgE específica, por lo que su información se quedó almacenada en las células plasmáticas. Cuando se expone por segunda vez al mismo antígeno se induce una producción de IgE en grandes cantidades, estas inmunoglobulinas se unen a los receptores en la membrana de los mastocitos lo que induce a la desgranulación y liberación de los mediadores proinflamatorios que inducen urticaria, edema, vasodilatación, broncoconstricción, hipotensión con taquicardia, etc (4,9,20).

A su vez la activación también puede hacerse mediante el complemento, especialmente por la vía alterna, en donde el ingreso del alérgeno activa la proteína C3 y con eso finalmente se obtiene la liberación de la histamina, dando como consecuencia la inflamación (9).

5.6.2. Anafilaxis no alérgica

No es mediada inmunológicamente si no se produce por factores cuyo mecanismo exacto se desconocen. Por lo tanto, no es necesario que exista un contacto previo con la molécula alérgica, simplemente la molécula extraña activa el complemento por vía alterna o actúa directamente sobre los mastocitos, produciendo menor liberación de histamina. Ciertos fármacos con carga positiva inducen la liberación de histamina al actuar directamente sobre la membrana de los mastocitos, entre ellos los medicamentos que producen anestesia (9,17).

5.6.3. Shock anafiláctico

La anafilaxia en su fase más avanzada puede evolucionar a shock anafiláctico, en donde a más de todos los síntomas descritos anteriormente, se observa afectación cardiovascular con hipotensión, este cuadro complica la situación alérgica del paciente en muy poco tiempo, con evolución fatal,

considerándose como una emergencia. Los fármacos que pueden influir con el desarrollo de una anafilaxia, incluso un shock anafiláctico, destacan los anestésicos y antibióticos (4,6).

Para atender esta emergencia se dispone de medidas generales, tratamiento de primera línea o primario, y tratamiento de segunda línea o secundario. Dentro de las medidas generales, se encuentra principalmente colocar al paciente en posición de Trendelenburg (paciente en decúbito supino pero con la cabeza más baja que los pies). Lo primero que se realiza como tratamiento es administración de adrenalina (epinefrina) en dosis correspondientes en función del peso del paciente y las manifestaciones clínicas, también se despeja las vías respiratorias para mantener el oxígeno al 100% y la reanimación agresiva con líquidos intravenosos. En el caso del tratamiento secundario se incluye corticoides y antihistamínicos (4,9,22).

5.7. Fármacos utilizados en el manejo de la hipersensibilidad

Los fármacos que se utilizan en las reacciones de hipersensibilidad tienen como objetivo interrumpir el contacto con el alérgeno desencadenante de la reacción alérgica, así como modular la respuesta de la liberación de los mediadores proinflamatorios (9,10,23).

5.7.1 Agonistas adrenérgicos

5.7.1.1. Adrenalina (epinefrina)

La adrenalina conocida también como epinefrina, es producida por las glándulas suprarrenales y células nerviosas, presentando dos funciones: actúa como neurotransmisor y también como hormona (24).

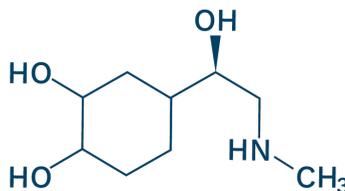


Figura 4. Fórmula química de la Adrenalina (24).

La adrenalina actúa en la neurotransmisión simpática y son varios los acontecimientos que se dan dentro de este proceso.

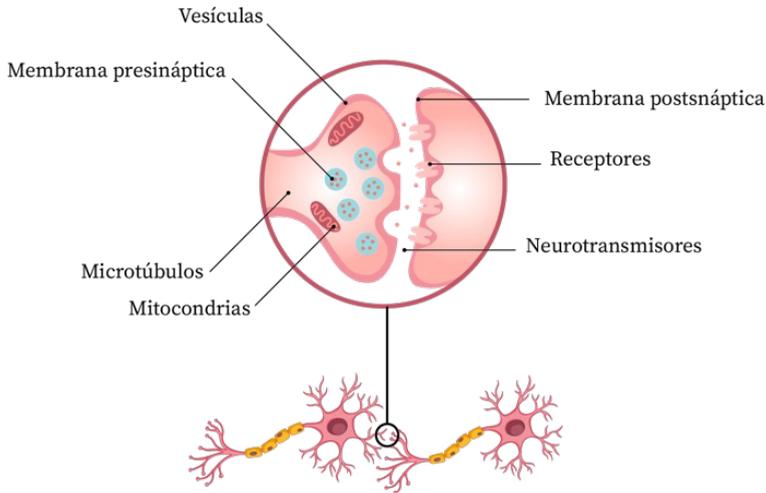


Figura 5. *Neurotransmisión (24).*

5.7.1.2. Fármacos con acción en la neurotransmisión adrenérgica

Existen diversos fármacos que pueden actuar a nivel de las neuronas sensoriales, las mismas presentan receptores de tipo α y β , que se encuentran en la superficie de las membranas. Estos receptores son las dianas de los fármacos; ya que activan la neurotransmisión como son los agonistas directos de los receptores adrenérgicos y los agonistas indirectos que aumentan la concentración de la noradrenalina durante la comunicación de las neuronas. En cambio los fármacos que actúan sobre los mismos receptores pero tienen un efecto depresor de la estimulación simpática son los antagonistas de los receptores adrenérgicos (24).

5.7.1.3. Agonistas directos de los receptores adrenérgicos.

Los fármacos agonistas directos se consideran como neurotransmisores excitatorios y se encargan de estimular la sinapsis neuronal. Dentro de estos se encuentran las catecolaminas como la noradrenalina, la adrenalina y la dopamina, y las sintéticas son el isoproterenol y la dobutamina (24,25).

5.7.1.4. Mecanismos de acción

Tiene un efecto α y β adrenérgico, dentro del efecto β produce broncodilatación y vasodilatación, en lo que se refiere a su papel dentro de la inflama-

ción. Tiene un efecto contrario al de la histamina y otros mediadores que son liberados por los mastocitos y los basófilos durante las reacciones de hipersensibilidad inmediata o tipo I (9,24,25).

5.7.1.5. Farmacocinética y Farmacodinámica

La adrenalina actúa rápidamente, con una corta duración. Debido a la rápida absorción, la vía de administración preferida para el manejo de la anafilaxia es la intramuscular (parte anterior del muslo), también se puede administrar por vía subcutánea, a través de un tubo endotraqueal o por inhalación (24).

Una vez inyectada la adrenalina desaparece rápidamente de la circulación, debido a que tiene una semivida bastante corta, alrededor de 20 segundos. Luego pasa a todos los tejidos, y por consiguiente a los órganos; como el corazón, hígado, riñón y bazo, no logra pasar de manera efectiva la barrera hematoencefálica por lo que llegan escasas cantidades al cerebro. Pudiendo metabolizarse dentro de las neuronas mediante la catecol-o- metiltransferasa (COMT, extraneuronal) y la monoaminoxidasa (MAO, intraneuronal) (23-25).

El metabolismo se lleva a cabo en el hígado, donde estos procesos tienen lugar en mayor medida. La conversión de epinefrina conduce a su inactivación farmacológica. Se excreta por la orina incluyendo sus metabolitos. De los cuales los que fueron más abundantemente encontrados son las metanefrinas conjugadas (aproximadamente 40%) y ácido vanililmandélico (otro 40%). Se eliminan también pequeñas cantidades de metanefrina libre, ácido dihidroximandélico, metoxihidroxifenilglicol y epinefrina inalterados (5% de la dosis administrada). Dentro de las primeras 6 horas, el 50% de la dosis total administrada es excretado, el resto dentro de las 18 horas y una cantidad muy pequeña se excreta por las heces (9,24,25).

5.7.1.6. Efectos adversos

Se presentan a nivel del sistema nervioso central (SNC), como ansiedad, miedo, nerviosismo, dolores de cabeza, temblores, y arritmias, especialmente si el paciente está siendo tratado con digoxina. Las dosis se reducen en pacientes hipotiroideos, ya que pueden aumentar la producción de receptores adrenérgicos en la vasculatura, lo que resulta en una mayor respuesta a la epinefrina (9,24,25).

Existe alergia a la adrenalina, y suele ser muy poco frecuente; aunque suele deberse al sodio, específicamente al metasulfito de sodio que se lo utiliza como conservante de la solución de adrenalina y en los dispositivos autoinyectores (14).

5.7.1.7. Indicaciones terapéuticas

La epinefrina es el fármaco más eficaz para tratar las reacciones alérgicas anafilácticas y no anafilácticas. Tiene un inicio de acción rápido, una vida media corta y un rango estrecho de toxicidad terapéutica. También se puede utilizar para broncoespasmo, paro cardíaco, anestesia local y cirugía intraocular (9,24,26).

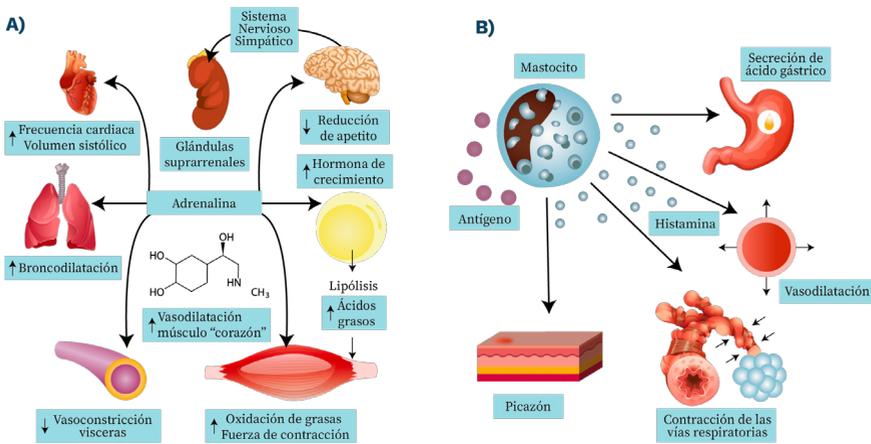


Figura 6. A) Acción de la adrenalina sobre varios órganos y tejidos del cuerpo. B) Liberación de la histamina por el mastocito al entrar en contacto con el antígeno alérgico (24-26).

5.7.2. Corticoides

Se utilizan por sus propiedades antiinflamatorias, sin embargo, son de lento inicio de acción; debido a esto su administración es más frecuente en reacciones tardías del shock anafiláctico, por esta razón son consideradas como parte del tratamiento secundario (9).

Los corticoides suprimen la liberación de citocinas proinflamatorias de los linfocitos T y Th (linfocitos T cooperadores) activados. Las citocinas son importantes debido a que atraen y activan a los eosinófilos para liberar la histamina, también estimulan la producción de anticuerpos por los linfo-

cidos B. De la misma manera, reducen la liberación de diversos mediadores químicos de la inflamación, como ya se había nombrado a la histamina pero también las prostaglandinas, leucotrienos y otras sustancias procedentes de mastocitos, eosinófilos y tejidos inflamados (9,11,24,25,27). Reducen los linfocitos circulantes, disminuyen la concentración de eosinófilos, basófilos y monocitos circulantes, al mismo tiempo que aumentan la concentración de eritrocitos, plaquetas y leucocitos polimorfonucleares (9,24).

Véase Capítulo 3 para más información.

5.7.3. Antihistamínicos

Los autacoides son sustancias biológicas que se producen localmente en los tejidos y actúan en el mismo lugar de su liberación. Su mecanismo de acción implica la interacción con receptores específicos en células cercanas, afectando funciones fisiológicas locales. Ejemplos de autacoides incluyen histamina, prostaglandinas y leucotrienos (24,25).

La histamina, un autacoide, desempeña un papel clave en la inflamación, se sintetiza a partir del aminoácido histidina. La enzima histidina descarboxilasa cataliza la conversión de histidina en histamina, siendo este proceso especialmente activo en células especializadas como los mastocitos y las células cebadas.

Químicamente la histamina es una amina biógena producida por los mastocitos y basófilos, son particularmente abundantes en la piel, el tubo digestivo y el aparato respiratorio, y se consideran un mensajero químico entre las células del sistema inmunitario (10,25,28).

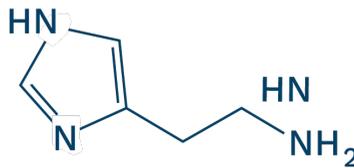


Figura 7. Fórmula química de la histamina (25).

Se almacenan en gránulos en los mastocitos y basófilos y bajo ciertos estímulos se libera, como: las toxinas de microorganismos, los venenos de insectos, la destrucción de células como resultado de frío, cuando la IgE de las membranas de los mastocitos interactúan con algún antígeno, o en

traumatismos. Las alergias y anafilaxias también pueden desencadenar la liberación de la histamina (24,25).

La histamina liberada se une a los receptores en las células de ciertos tejidos y órganos de nuestro cuerpo, así como a las células del sistema inmunitario. Estos se denominan receptores de histamina y se dividen en H1, H2, H3, H4. Los receptores H1 y H2 se expresan de manera ubicua y son objetivos de los fármacos, especialmente en la anafilaxia. Los receptores de histamina H1 intervienen en muchos procesos inflamatorios como la rinitis alérgica, la dermatitis atópica, la conjuntivitis, la urticaria, la broncoconstricción, el asma y la anafilaxia (9,24,27).

Subtipo	Distribución
H1	Músculo liso de vía aérea y gastrointestinal, sistema cardiovascular, endotelio, cerebro
H2	Mucosa gástrica, corazón, músculo liso de útero y vascular, mastocitos y cerebro
H3	Cerebro, nervios periféricos
H4	Timo, intestino, células hematopoyéticas, bazo y colon

Tabla 1. Receptores de Histamina (24-27).

La unión a los receptores H1 provoca vasodilatación y aumento de la permeabilidad vascular, facilitando la llegada de células del sistema inmunitario al sitio afectado. La activación de receptores H2 estimula la producción de ácido gástrico. En conjunto, la liberación de histamina contribuye a la respuesta inflamatoria al facilitar la llegada de células y sustancias efectoras al área afectada, promoviendo así la defensa y reparación del tejido (28).

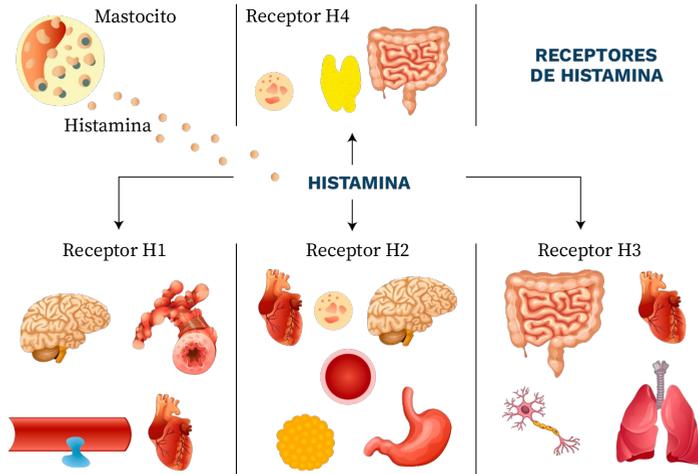


Figura 8. Distribución en diferentes órganos de los receptores de histamina (27,28).

Receptor	Efecto
H1	Reacciones de hipersensibilidad Dilatación capilar y venosa (eritema) Aumento permeabilidad vascular (edema) Broncoconstricción y contracciones gastrointestinales
H2	Participa en la secreción gástrica
H3	Implicado en la Neurotransmisión

Tabla 2. Efectos de los diferentes receptores de Histamina (27,28)

Finalmente, la histamina se inactiva mediante dos vías principales: metabolismo enzimático y recaptación. La enzima histaminasa, presente en varios tejidos, descompone la histamina en productos inactivos. Además, un sistema de recaptación en la membrana celular reabsorbe la histamina, limitando su acción y contribuyendo a la regulación de los niveles histamínicos en el organismo (10,24,25).

5.7.3.1. Antihistamínicos H1 (AH1)

Los antihistamínicos H1 también son conocidos como antagonistas de los receptores histamínicos H1. Se clasifican en antihistamínicos de primera generación entre los más mencionados están: la clorfenamina, el dimenhidrinato, la difenhidramina, la hidroxizina, la meclizina y la prometazina. Y de segunda generación: la cetirizina, la fexofenadina, la loratadina y la desloratadina. La diferencia entre los de primera y segunda generación se debe a que los antihistamínicos de primera generación pasan el SNC y producen sedación, mientras que los de segunda generación no atraviesan de manera significativa la barrera hematoencefálica, no produciendo sedación (24,25).

Grupo Químico	Principios activos (1era generación)	Grupo Químico	Principios activos (2da generación)
Alquilaminas	Dexlorfeniramina Dimetindeno	Alquilaminas	Acrivastina
Etanolaminas	Clemastina Difenhidramina Dimenhidrinato Doxilamina	Etanolaminas	Bepotastina
Etilendiaminas	Antazolina Pirilamina (Mepiramina) Tripelenamina	Fenotiacinas	Mequitazina

Fenotiacinas	Alimemazina Prometazina	Piperacinas	Cetirizina Levocetirizina Oxatomida
Piperacinas	Hidroxicina Meclozina	Piperidinas	Alcaftadina Bilastina Desloratadina Ebastina Epinastina Levocabastina Loratadina Mizolastina Olopatadina Rupatadina
Piperidinas	Azatadina Ciproheptadina Ketotifeno	Otros	Azelastina

Figura 9. Clasificación de los Antihistamínicos (24,25).

Mecanismo de acción

Los antihistamínicos H1 poseen dentro de su conformación química un grupo alquilamina similar a la cadena lateral de la histamina, por esta razón se pueden unir fácilmente a los receptores H1 ubicados en las superficies de las células, de esta manera actúan como antagonistas competitivos del receptor, al bloquear la unión de la histamina a su respectivo receptor ya sea sobre el músculo liso, nervios y también contrarrestan las reacciones alérgicas (25).

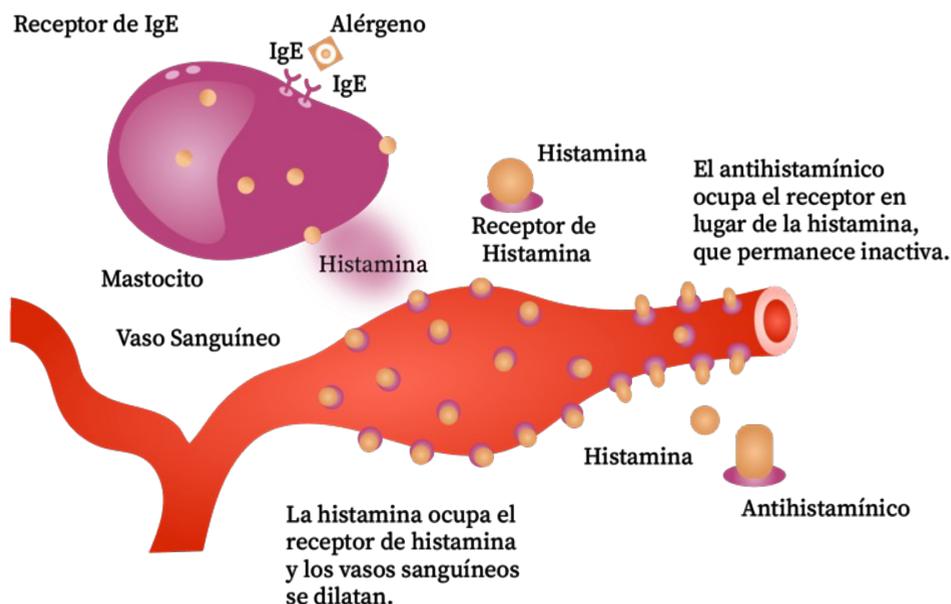


Figura 10. Mecanismo de acción de los antihistamínicos (24,25).

Farmacocinética y Farmacodinamia

Se absorbe bien por vía oral, con concentraciones en el suero sanguíneo máximas alcanzadas dentro de 1 a 2 horas, con una vida media promedio de 4 a 6 horas para los antihistamínicos de primera generación y de 12 a 24 horas para los antihistamínicos de segunda generación. Los antihistamínicos H1 de primera generación están ampliamente distribuidos en varios tejidos y células, incluido el sistema nervioso central. La mayoría se metaboliza en el hígado por la acción de las enzimas del citocromo P450, se excreta principalmente en las heces y otros antihistamínicos se excretan en la orina (24,25).

Efectos adversos

Los antihistamínicos H1 de primera generación bloquean el efecto neurotransmisor de la histamina sobre el SNC, lo que ocasiona sedación; en niños pequeños la difenhidramina puede causar hiperactividad paradójica. Otros efectos adversos pueden ser fatiga, mareo, falta de coordinación y temblores. Pueden también causar sequedad nasal y bucal. La reacción adversa más común de los antihistamínicos H1 de segunda generación, es la cefalea (24,25).

Interacciones y Contraindicaciones

Los antihistamínicos con el alcohol, pueden incrementar los efectos de otros depresores del SNC y además pueden tener un efecto negativo en la efectividad de los inhibidores de la colinesterasa en el tratamiento de Alzheimer (24,28,29).

5.8. Triple respuesta de Lewis

La triple respuesta de Lewis es una secuencia de cambios visibles en la piel en respuesta a una reacción alérgica o irritación. Cuando una sustancia alérgica entra en contacto con la piel, las células cebadas liberan histamina. La histamina causa la dilatación de los vasos sanguíneos en la zona afectada, resultando en enrojecimiento inicial. Luego, se produce una vasoconstricción reflexa, que se manifiesta como una zona pálida. Finalmente, aumenta la permeabilidad vascular, llevando a una hinchazón localizada conocida como edema (28).

Se observa cambios en la piel como respuesta a una irritación o estímulo alérgico; estos cambios incluyen enrojecimiento (vasodilatación), seguido de una zona pálida (vasoconstricción reflexa) y finalmente, una hinchazón localizada (aumento de la permeabilidad vascular). Esta respuesta cutánea es característica de una reacción de hipersensibilidad inmediata o tipo I, que es mediada por la liberación de histamina y otros mediadores de células cebadas (10,28,29).

5.9. Dosificación de antihistamínicos y adrenalina (26-30).

Fármaco	Dosis	Presentaciones
Adrenalina	<p>Vía IM: 0,01mg/kg (máx. 0,5mg) de una solución 1/1000 (= solución de 1mg/mL)</p>	Solución inyectable de 1mL
Loratadina	<p>Vía Oral: - Adultos y niños mayores a 12 años: 10 mg en 1 toma diaria. - Niños 2 a 12 años: 5 mg en 1 toma diaria</p>	<p>Comprimidos: 10 mg Cápsula: 10 mg Jarabe: 1mg/5 mL 5mg/5 mL</p>

<p>Cetirizina</p>	<p>Vía Oral: - Adultos y niños mayores a 6 años: 5 a 10 mg cada 12 o 24 horas según el caso. - Niños (2-6 años): 2.5 a 5 mg cada 12 o 24 horas.</p>	<p>Comprimidos: 10 mg Cápsula: 10 mg Jarabe: 1mg/mL 5mg/mL 5mg/5 mL 10mg/mL Gotero: 10mg/mL Solución Oral 10mg/10 mL</p>
<p>Desloratadina</p>	<p>Vía Oral: - Adultos y adolescentes mayores a 12 años: 5 mg cada 24 horas. - Niños de 6 a 11 años: 2,5 mg cada 24 horas. - Niños de 1-5 años: 1,25 mg cada 24 horas.</p>	<p>Comprimido: 5 mg Jarabe: 5mg/10mL 5mg/5mL 2,5mg/5mL</p>
<p>Levocetirizina</p>	<p>Vía Oral: - Adultos y niños mayores a 6 años: 5 mg cada 24 horas - Niños de 2 a 6 años: 1,25 mg cada 12 horas.</p>	<p>Comprimido: 5 mg Jarabe: 2,5mg/5mL 5mg/mL 5 mg/5 mL 5mg/10mL Gotero: 5mg/mL</p>

5.10. Principales fármacos de uso en hipersensibilidad (26-30).

Grupo	Indicaciones	Efectos secundarios	Interacciones
<p>Antihistamínicos H1</p>	<p>Alivio sintomático y temporal de procesos alérgicos por polen, animales domésticos, polvo u otros agentes. Tratamiento sintomático de rinitis alérgica y urticaria idiopática crónica.</p> <p>Alivia síntomas nasales y oculares de rinitis alérgica estacional y perenne, y síntomas de urticaria crónica idiopática, en adultos y niños.</p>	<p>Somnolencia, fatiga. Además, en adolescentes.: cefalea, mareo, sequedad de boca, dolor abdominal, faringitis, náuseas y en niños 6 meses-12 años: diarrea, rinitis.</p>	<p>Antibióticos del grupo macrólido: eritromicina, claritromicina, azitromicina.</p> <p>Antifúngicos (fármacos usados en las infecciones por hongos).</p> <p>Antihistamínicos H2 (para el estómago): cimetidina, ranitidina, famotidina.</p> <p>Antidepresivos: fluoxetina, paroxetina y otros.</p> <p>Antirretrovirales (fármacos empleados en el SIDA).</p> <p>Pueden interactuar con fármacos que afectan el trazado del electrocardiograma (ECG), incluyendo:</p> <p>Medicamentos antiarrítmicos.</p> <p>Antiparasitarios y antipalúdicos, como la cloroquina e hidrox-cloroquina (de amplio empleo en el mundo durante la pandemia por coronavirus de 2020).</p> <p>Antieméticos (inhibidores del vómito).</p> <p>Neurolépticos y psicótropos.</p> <p>Antibióticos del grupo quinolona (moxifloxacin y similares).</p> <p>Todos los antihistamínicos potencian el alcohol, los tranquilizantes y los hipnóticos.</p>

Referencias bibliográficas

1. Cuevas-Castillejos H, Cuevas-Castillejos JE. Allergy and hypersensitivity: basic concepts for the pediatrician. *Rev Mex Pediatr.* 2012;79(4):192-200.
2. Jura-Szołtys E, Rozłucka L, Gawlik R, Glück J. Immediate Hypersensitivity Reactions to Paraformaldehyde Used as a Dental Material. *Coatings.* 2022;12(10):1493.
3. Moreno-Correa S, Abadía L, Acosta C, Andrés Ardila F, Arias JS, Bibiana Ballesteros C, et al. Las Hipersensibilidades: Una respuesta inesperada del Sistema Inmune con consecuencias patológicas. *Salutem Scientia Spiritus.* 2019;5(1):37-47.
4. Londoño J, Raigosa M, Vásquez M, Sánchez J. Anafilaxia: estado del arte. *Iatreia.* 2018;31(2):166-79.
5. González Ortíz LM. Alergias y el sistema inmune. *Rev Fac Ciencias la Salud UDES.* 2014;1(1):43.
6. Martínez Camus DC, Yévenes Huaiquinao SR, Rodríguez Álvarez CJ. Alergias en la atención dental. *Odontol Sanmarquina.* 2020;23(4):435-43.
7. Rama TA, Cernadas J. Insights into hypersensitivity reactions in dentistry. *Porto Biomed J.* 2020;5(6):e090.
8. Yudileidy D, Ferrer B, Ramón J, García F. Alergia a materiales y fármacos de uso estomatológico. *Acta Médica del Centro.* 2015; 9(4):85-97.
9. Bustamante Bozzo R. Anafilaxia y anafiláctico. *Rev Chil Anest.* 2021;50(1):27-55.
10. Branco ACCC, Yoshikawa FSY, Pietrobon AJ, Sato MN. Role of Histamine in Modulating the Immune Response and Inflammation. *Mediators Inflamm.* 2018;2018:9524075.
11. Toral MT. Farmacoterapia de las enfermedades alérgicas. *Protoc Diagnósticos y Ter en Pediatría.* 2019;(1):35-49.

12. Fukasawa T, Yoshizaki-Ogawa A, Enomoto A, Miyagawa K, Sato S, Yoshizaki A. Pharmacotherapy of Itch-Antihistamines and Histamine Receptors as G Protein-Coupled Receptors. *Int J Mol Sci.* 2022;23(12):6579.
13. Syed M, Chopra R, Sachdev V. Allergic Reactions to Dental Materials-A Systematic Review. *J Clin Diagn Res.* 2015;9(10):ZE04-9.
14. Jevon P, Shamsi S. Management of anaphylaxis in the dental practice: an update. *Br Dent J.* 2020;229(11):721-8.
15. Bapat RA, Parolia A, Chaubal T, Dharamadhikari S, Abdulla AM, Sakkir N, Arora S, Bapat P, Sindi AM, Kesharwani P. Recent update on potential cytotoxicity, biocompatibility and preventive measures of biomaterials used in dentistry. *Biomater Sci.* 2021 May 4;9(9):3244-3283.
16. Pemberton MN, Gibson J. Chlorhexidine and hypersensitivity reactions in dentistry. *Br Dent J.* 2012;213(11):547-50.
17. Collado-Chagoya R, Alejandro Cruz-Pantoja R, Hernández-Romero J, León-Oviedo C, Andrea Aida Velasco-Medina D, Velázquez-Sámamo G, et al. Alergia a anestésicos locales: serie de casos y revisión literatura. *Rev. mex. anesthesiol.* 2019; 42 (4).
18. Lorenzo-Fernández P, Moreno González A, Leza Cerro J, Lizasoain Hernández I, Moro Sánchez M, Portolés Pérez A. *Farmacología Básica y Clínica.* 19ª ed. México: Editorial Medica Panamericana; 2018.
19. Sienna J. Antihistamínicos en el tratamiento de la urticaria en México. *Antihistamines for the treatment of urticaria in Mexico. Rev Alerg México.* 2015;62(3):157-74.
20. Larrauri Blas J, Torre María Gabriela, Malbrán Eloísa, Juri María Cecilia, Fernández Romero Diego S, Malbrán Alejandro. Anafilaxias y reacciones alérgicas durante cirugías y procedimientos médicos. *Medicina (B. Aires).* 2017; 77(5): 382-387.
21. Bina B, Hersh EV, Hilario M, Alvarez K, McLaughlin B. True Allergy to Amide Local Anesthetics: A Review and Case Presentation. *Anesth Prog.* 2018;65(2):119-123.
22. Nanavati R, Kale H, Kumar M, Modi T. Anaphylactic shock management in dental clinics: An overview. *J Int Clin Dent Res Organ.* 2014;5(1):36.

23. Thangam EB, Jemima EA, Singh H, Baig MS, Khan M, Mathias CB, Church MK, Saluja R. The Role of Histamine and Histamine Receptors in Mast Cell-Mediated Allergy and Inflammation: The Hunt for New Therapeutic Targets. *Front Immunol.* 2018;9:1873.
24. Whalen K. *Farmacología.* 7ª ed. Barcelona: Wolters Kluwer; 2019.
25. Brenner G, Stevens C. *Farmacología básica.* 5ª ed. Barcelona: Elsevier; 2019.
26. Durán CE. *El Libro Verde de los Medicamentos.* 5ª ed. Quito: Publiasesores Cia. Ltda; 2021.
27. Castillo J, Dimov V. Investigational drugs for the treatment of allergic rhinitis. *Expert Opin Investig Drugs.* 2014 Jun;23(6):823-36.
28. Parsons ME, Ganellin CR. Histamine and its receptors. *Br J Pharmacol.* 2006;147 Suppl 1(Suppl 1):S127-35.
29. Brunton L, Lazo J, Parker K. *Goodman y Gilman-Las bases Farmacológicas de la terapéutica.* 11ª ed. México: McGraw-Hill Interamericana; 2007.
30. Rang H., Ritter J., Flower R., Henderson G. *Rang y Dale Farmacología.* 8ª ed. Barcelona; 2016.



Capítulo 6



Protocolo farmacológico en
endodoncia y periodoncia



6.1. Conceptos generales

La endodoncia es una rama de la odontología que estudia la morfología, estructura y fisiología de cada pieza tanto a nivel coronal como apical. Dentro de cada pieza dental existe un conducto radicular en donde se pueden encontrar paredes de dentina, las cuales recubren un tejido conjuntivo laxo especializado denominado pulpa, dando paso a una interrelación entre estos dos, creando el denominado complejo dentino-pulpar (1).

El complejo dentino-pulpar no tiene la capacidad para expandirse e incrementar su volumen durante la vasodilatación de la pulpa y es por esto que existe una presión interna como consecuencia de un trauma, caries o restauraciones mal adaptadas. Se ha observado que la inflamación y la necrosis de la pulpa tienen relación con la presencia de microorganismos los cuales pueden tener diferentes vías de acceso como son los conductos laterales, procedimientos operatorios o fracturas. Por consiguiente, el tejido pulpar necrótico al no tener riego sanguíneo y perder su función se transforma en un almacenamiento de bacterias y bioproductos llegando a formar lesiones a nivel de los tejidos perirradiculares. Con una buena técnica de asepsia, conformación y obturación de los conductos radiculares dichas lesiones pueden repararse mejorando así los tejidos periodontales y periapicales (1).

6.2. Patologías pulpares y periapicales por tratar en endodoncia

La pulpa normal es una pulpa sana sin inflamación, es decir, las células pulpares no presentan alteraciones. La pulpa normal es sensible ante estímulos eléctricos, reaccionando a estos de forma leve a moderada ante el frío y siendo nulo al calor. Esto permite que su respuesta ante estímulos termine al momento en que estos se retiran. Por ejemplo, cuando los estímulos de percusión y palpación no se presentan existe movilidad dental. Por otro lado, si se observa una pulpa normal a través de una vista radiográfica, se podrá notar que sus tejidos dentales y periapicales están normales y en caso de que existan restauraciones estas se encontrarán bien adaptadas (2-5).

A continuación, se describen las principales patologías pulpares y periapicales:

6.2.1. Patologías pulpares

6.2.1.1. Pulpitis reversible

En la pulpitis reversible la pulpa se encuentra vital y con inflamación en el paquete vasculonervioso, esto debido a un irritante el cual al ser removido dará paso a que la inflamación se revierta. Una inflamación en el paquete vasculonervioso puede ser ocasionada por caries en estadios tempranos, exposición de los túbulos dentinarios, yatrogenia en operatoria y filtraciones por restauraciones mal adaptadas o sin base cavitaria. Los síntomas que esta inflamación produce son: reacciones dolorosas momentáneas ante estímulos térmicos como el frío, en donde el dolor se ve aumentado y al calor en donde el dolor es leve; la palpación y percusión son negativas y sin movilidad (2,5,6).

6.2.1.2. Pulpitis irreversible sintomática

También conocida como pulpitis aguda o crónica es una patología pulpar en donde la pulpa se encuentra vital e inflamada, en la cual al remover los irritantes es incapaz de curar la sintomatología. En este estado la pulpa se va degenerando poco a poco hasta el punto de provocar una necrosis, clínicamente se observarán caries profunda, exposición pulpar, restauraciones en mal estado y profundas y/o atrición, radiográficamente puede haber un aumento de espacio del ligamento periodontal (2,5,6).

Los síntomas que esta patología presenta son: dolor espontáneo, los cuales serán cada vez más frecuentes, dolor localizado, punzante y perseverante ante estímulos térmicos, aunque se retire el estímulo, reacciones ante el frío y al calor en donde el dolor se verá aumentado. Por otro lado, los síntomas que se presentan ante la prueba de percusión será un dolor severo, ante la prueba de movilidad existirá una sensación de diente extruido y en la prueba de palpación la respuesta al dolor será negativa (3,4).

La terapia para esta patología dependerá de su origen etiológico, lo que se recomienda es eliminar su agente causal y la pulpa como tal. El uso de antiinflamatorio no esteroideo (AINES) puede ser un apoyo para el dolor y el proceso inflamatorio, sin embargo, en esta etapa no se requiere el uso de antibióticos (4).

6.2.1.3. Pulpitis irreversible asintomática

Dentro de una pulpitis irreversible asintomática, clínicamente se puede observar una amplia relación entre la cavidad pulpar y la lesión cariosa, también se pueden notar restauraciones profundas con filtración y/o con un recubrimiento pulpar directo, en la vista radiográfica se puede observar lo mencionado anteriormente con la diferencia de que no existirá evidencia de cambios en el periápice (2,5,6). Al aplicar pruebas térmicas como frío y calor, esta dará una respuesta positiva al dolor, la que puede variar de leve a moderada. Por otro lado, las pruebas de percusión, palpación y movilidad darán una respuesta negativa (3,4). Por consiguiente, para tratar la pulpitis irreversible asintomática es necesario realizar un tratamiento endodóntico no quirúrgico, que consiste en la eliminación total de la pulpa.

6.2.1.4. Necrosis pulpar

La necrosis pulpar se da por la destrucción y muerte del tejido pulpar, por caries grandes y profundas, por una pulpitis irreversible no tratada a tiempo o por un traumatismo. Dentro de la vista radiográfica se puede notar un ensanchamiento del ligamento periodontal debido a la presencia de bacterias anaeróbicas facultativas, estrictas y aerobios, y las toxinas resultantes de la necrosis. Clínicamente en ocasiones se puede observar un cambio de coloración debido a la pérdida de translucidez (5,7).

En la aplicación de pruebas de vitalidad se puede observar que, térmicamente, en respuesta al frío, la presencia de dolor es negativo y en ocasiones en presencia de calor, la presencia de dolor es positivo, también se puede notar que no existe movilidad dentaria y al realizar test de palpación y percusión presenta resultados negativos (3,4).

Para tratar esta patología, el tratamiento endodóntico no quirúrgico es lo ideal, conjuntamente con ayuda de medicación intraconducto (hidróxido de calcio). En caso de que haya lesión a nivel apical se puede utilizar una pasta triantibiótica, para pacientes inmunocomprometidos se recomienda el uso de analgésicos y antibióticos (3,4).

6.2.1.5. Previamente tratado

Su nombre hace énfasis a una pieza que se encuentra con un tratamiento endodóntico realizado anteriormente. Independientemente de cómo esté

el estado de la obturación, en la pieza se encontrará una restauración definitiva o provisional, en donde al realizar las pruebas (térmicas, palpación, percusión, movilidad), serán relativas ante la presencia de signos, síntomas clínicos y/o radiográficos. Radiográficamente dentro de los conductos, se encontrará material de obturación, ya sea adecuado o deficiente (2-5).

6.2.1.6. Terapia previamente iniciada

En una terapia previamente iniciada, clínicamente se encontrará una apertura cameral en estado de inicio variable con provisional, el cual ante las pruebas (térmicas, palpación, percusión, movilidad), dará una respuesta variable. Radiográficamente se observará la pieza dental sin material de obturación, pero se podrá encontrar una provisional en contacto directo con el techo cameral (2-5).

6.2.2. Patologías apicales

6.2.2.1. Tejidos apicales normales

Clínicamente no habrá signos que demuestren condiciones patológicas, al realizar un examen radiográfico se ve la lámina dura intacta con el espacio del ligamento periodontal uniforme. Al aplicar las pruebas térmicas de frío el estímulo será negativo, con diferencia al aplicar calor, el cual puede dar una respuesta positiva ocasionalmente, en la prueba de percusión, palpación y movilidad serán negativas (2-5).

6.2.2.2. Periodontitis apical sintomática

En un examen clínico se observará que existe contacto interoclusal, el cual producirá dolor en la masticación con una intensidad que puede variar de moderado a severo, con posibilidad a perdurar. Radiográficamente se notará un ensanchamiento del ligamento periodontal, en ocasiones con lesión apical (2,5). Ante las pruebas térmicas de frío y calor puede dar una respuesta variable, en la prueba de percusión dará positivo presentando dolor severo, en la prueba de palpación dará positivo con dolor severo por un ensanchamiento del ligamento periodontal, por último, al aplicar la prueba de movilidad puede existir una movilidad de grado 1; 2 o 3 (3,4).

6.2.2.3. Periodontitis apical asintomática

La periodontitis apical asintomática se relaciona con antecedentes de necrosis pulpar en estado asintomático, en donde radiográficamente puede



haber un incremento del espacio del ligamento periodontal y/o lesión radiolúcida asociada al ápice radicular. Al aplicar las pruebas térmicas de calor y frío darán negativas, a la palpación y percusión darán negativas pudiendo presentar dolor leve, mientras que en la prueba de movilidad habrá cierto grado de movilidad dependiendo de la condición del tejido óseo de soporte (2-5).

6.2.2.4. Absceso apical agudo

El paciente con un absceso apical agudo clínicamente tendrá una inflamación intra y extraoral, indicando que tiene un dolor severo, constante y espontáneo, pudiendo presentar manifestaciones sistémicas. Radiográficamente se verá aumentado el espacio del ligamento periodontal con una lesión radiolúcida asociada al ápice radicular. A las pruebas térmicas del calor y frío darán negativas, sin embargo, a las pruebas de percusión y palpación dará positivo con un dolor severo, mientras que en la prueba de movilidad será variable con grado 1; 2 o 3 (2-5).

6.2.2.5. Absceso apical crónico

En el absceso apical crónico clínicamente se observará una fístula asintomática. Al realizar una fistulografía se observará una lesión radiolúcida en ápice radicular de la pieza comprometida cuyo tamaño es variable. A las pruebas térmicas darán como resultado negativas, a la percusión y palpación dará una respuesta negativa o leve, y en la prueba de movilidad su respuesta será variable según la pérdida ósea (2-5).

6.2.2.6. Osteítis condensante

La osteítis condensante tiene relación con la pulpitis irreversible asintomática o una necrosis pulpar, dentro de la cual, radiográficamente se observará una lesión radiopaca periapical, concéntrica y difusa. Al aplicar las pruebas térmicas (frío, calor) y percusión darán una respuesta variable dependiendo de su patología pulpar, mientras que en las pruebas de palpación y movilidad darán una respuesta negativa (2-5).

6.3. Medicamentos aplicados en endodoncia

6.3.1. Analgésicos utilizados durante el tratamiento endodóntico

El uso de analgésicos en endodoncia se enfoca al manejo del dolor que tiene origen multifactorial teniendo inhibidores de ciclooxygenasa I (COX-1) e inhibidores selectivos (COX-2), sin embargo, entre los fármacos más utilizados están los AINES y analgésicos como el paracetamol (7).

Dentro de los AINES, el más utilizado es el ibuprofeno, este se caracteriza por tener una eficacia significativa y ser confiable, a dosis de 600mg de ibuprofeno hay una gran reducción del dolor entre las 4 y 8 horas de haber realizado la endodoncia en patologías pulpares y periapicales. Sin embargo, es importante saber que el ibuprofeno presenta interacción medicamentosa con fármacos como los antihipertensivos, hipoglucemiantes orales, antidepresivos y anticoagulantes, por lo cual, en una emergencia endodóntica podemos tomar como segunda opción el ketorolaco, siendo este es el primer AINE que se puede administrar por vía intramuscular para controlar dolor, particularmente cuando este es agudo y severo, debe ser aplicado 30mg antes de empezar el tratamiento caso contrario se puede administrar ketorolaco de 10mg debido a que tiene una rápida absorción sublingual alcanzando sus niveles terapéuticos en menos de 30 minutos (8,9).

Analgesico	Presentación comercial Ecuador	Posología	Dosis máxima	Frecuencia
Acido acetil salicílico	Comprimido 500mg	VO: 500 mg	4 g/día	Cada 6 horas
Ketoprofeno	Comprimido 100 mg Comprimido de liberación prolongada 120 mg	VO: 100 a 120 mg	300 mg	Cada 6 a 8 horas

Farmacología en Odontología

Paracetamol	Comprimido 500mg 750mg 1g Cápsulas 500 mg - 1 g Sol. Inyectable 100 mg/10 mL Jarabe 120mg/ 5 mL 150mg/ 5 mL 160 mg/ 5mL Comp. Masticable 160mg Granulado sol. oral 1g Gotero 100 mg/mL 100 mg / 5mL	Adultos: 500mg a 1g Niños: 10-15mg/kg/dosis	4 g/día	Cada 6 a 8 horas
Ibuprofeno	Comprimido y Cápsula blanda 200 mg 400 mg 600 mg 800 mg Suspensión oral 100 mg / 5 mL 200 mg / 5mL Gotero 40 mg/ mL	Adultos: Dolor y fiebre: 200 a 400 mg Inflamación: 800mg a 1.8 g/día Niños: Fiebre + malestar general 5 mg/kg Dolor: 5 a 10 mg/kg	2,4 g /día 1,2g/día	Cada 8 horas Cada 6 a 8 horas Cada 8 horas
Diclofenaco	Cápsula 50 mg 100 mg 140 mg Comprimido 25 mg 50 mg 75 mg Cápsula de liberación retardada 100 mg Cápsula de liberación prolongada 75 mg 100 mg 150 mg Suspensión oral 9mg/5mL	VO: 50 mg a 150 mg	150 mg	Cada 8 a 12 horas

Ketorolaco	Comp. Recubierto 10mg 20mg Comp. Sublingual 10mg 20mg 30mg Sol. Inyectable 30 mg/mL 60 mg/mL	VO: 10 mg a 30 mg	40 mg	Cada 6 a 8 horas.
Naproxeno	Comprimido 100mg 275mg 500 mg 550mg Comp. Recubierto 550 mg Susp. Oral 125 mg/5mL	550-500 mg dosis inicial, luego 275mg	1,25g	Cada 12 horas
Tramadol	Cápsula 50mg 100 mg 150 mg Comprimido de liberación prolongada 50mg 100 mg 150mg	V.O: 150 a 400 mg al día	400 mg	Cada 6 a 8 horas al día. (tab. liberación prolongada)
Piroxicam	Cápsula 20 mg	V.O: 20 mg	40 mg	Cada 24 horas

Tabla 1. Analgésicos y antiinflamatorios utilizados durante la endodoncia (8,9).

6.3.2. Antibióticos sistémicos y su empleo en endodoncia

El tratamiento endodóntico es el paso más importante para tratar el dolor y la infección. Por ello, previamente, se deberá realizar un correcto diagnóstico clínico y llenado de historia clínica puesto que aquí tendremos presente las patologías crónicas, sintomatología y signos que presente el paciente, esto permitirá que el tratamiento logre ser asertivo y eficaz. Por lo tanto, el uso de los antibióticos puede ser empleados como apoyo únicamente en casos específicos ayudando a evitar la propagación de la infección y a disminuir posibles dificultades infecciosas (10,11).

En cuanto a los instrumentos endodónticos usados para la remoción de la pulpa afectada no alcanzan los microorganismos que se encuentran en túbulos dentinarios, por ello se debe hacer uso de irrigantes intraconductos como el hipoclorito de sodio, que ayuda a diluir todos los tejidos que se encuentren en el conducto radicular, también se puede optar por el uso de ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), el cuál es quelante y ayuda a eliminar barrillo dentinario (12).

En caso de que se encuentre un absceso apical agudo, el nervio estará necrótico e infectado por lo que existe presencia de bacterias anaerobias, por lo que se requiere el uso de terapia antibiótica, por vía sistémica es empleada solamente cuando la infección tenga origen dental y a su vez tejidos por fuera del conducto radicular (9,12).

Por consecuencia, la prescripción de antibióticos deberá ser realizada conscientemente tomando precaución en el tiempo de administración, lo que puede evitar el incremento de resistencia ante grupos bacterianos que puedan existir (12).

Indicaciones del empleo de antibióticos sistémicos en endodoncia.	Contraindicaciones para el empleo de antibióticos sistémicos en endodoncia
Absceso apical agudo con compromiso sistémico (abultamiento oscilante específico, temperatura corporal alta, molestia común, linfadenopatía, trismus)	<ul style="list-style-type: none"> Pulpitis reversible Pulpitis irreversible sintomática Pulpitis irreversible asintomática Necrosis pulpar

<p>Infecciones progresivas (comienzo acelerado de infección severa en 24horas, celulitis o un contagio que se difunde).</p>	<p>Previamente tratado Terapia previamente iniciada Periodontitis apical sintomática</p>
<p>Infecciones persistentes</p>	<p>Periodontitis apical asintomática</p>

Tabla 2. Indicaciones y contraindicaciones de antibióticos sistémicos. Adaptado de: Khann AA. *Pharmacological Management of Acute Endodontic Pain. Department of Endodontics, University of Texas Health. 2021 (13).*

6.3.3. Antibióticos, dosis recomendadas y duración del tratamiento

- **Penicilina V y Amoxicilina**

La penicilina V y la amoxicilina, son antibióticos pertenecientes a la familia de los betalactámicos siendo la primera línea de elección como agentes terapéuticos debido a que actúan uniendo e inhibiendo la actividad de varias proteínas bacterianas implicadas en la síntesis de la pared celular de peptidoglicano en bacterias susceptibles como las grampositivas y gramnegativas (12).

El uso de estos betalactámicos es altamente efectivo contra las bacterias que se encuentran dentro de los conductos radiculares infectados, los cuales están conformados por anaerobios facultativos (12).

Actualmente existe una gran resistencia bacteriana a la penicilina, puesto que las penicilinas han sido usadas desde 1928 siendo así la primera en utilizarse como terapia para infecciones que han sido letales, sin embargo, con las cepas derivadas del *Staphylococcus aureus* son resistentes a la penicilina varios años atrás, debido a esta situación es que el uso de las penicilinas, especialmente la amoxicilina ha sido reducida, o usada en combinación con otros inhibidores de beta-lactamasa como es el ácido clavulánico (14).

La amoxicilina tiene mayor eficacia debido a que tiene un espectro más amplio y efectivo en comparación con la penicilina V contra ciertos

anaerobios gramnegativos, su absorción es más sencilla en el tracto gastrointestinal en comparación con la penicilina V. La absorción de la amoxicilina no se ve afectada por los alimentos que posterior a las 2 horas de ingestión alcanzan niveles plasmáticos máximos, así también la amoxicilina tiene una vida media mayor a la penicilina V, requiriendo dosis cada 8 horas al día en comparación con 4 veces al día para la penicilina V. El régimen de dosis recomendado para la amoxicilina es de 500mg cada 8 horas hasta 7 días (12).

Alrededor del 30% de las infecciones dentales poseen cepas perennes a fármacos tipo penicilina esto quiere decir, que, si no observamos mejoría con el tratamiento, se opta por combinar amoxicilina con metronidazol en una dosis de 1000mg seguida de 500mg cada 6 horas y la amoxicilina + Ac. Clavulánico cada 8 horas. El ácido clavulánico actúa como inhibidor de la betalactamasa aumentando de esta manera la vulnerabilidad de los grupos resistentes, esta composición es efectiva contra el 100% de microorganismos endodónticos (12,15).

Fármacos	Presentación comercial Ecuador	Dosis de carga	Dosis de mantención	Duración
Amoxicilina	Cápsulas 500 mg Comprimidos 875mg 750mg 500 mg 1 g Suspensión oral 125 mg/5mL 250 mg/5mL 400 mg/5mL 800 mg/5mL 1g/5mL	1000mg	500 mg cada 8 horas o 875 mg cada 12 horas	5-7 días

<p>Amoxicilina + Ac. Clavulánico</p>	<p>Comp. Recubierto 500 + 125mg 875 mg + 125mg 1 g + 62,5mg Suspensión oral Amoxicilina 125 mg/5mL Ac. Clavulánico 31,25mg/5mL Amoxicilina 200 mg/5mL Ac. Clavulánico 28mg/5mL Amoxicilina 250 mg/5mL Ac. Clavulánico 62,5mg/5mL Amoxicilina 400 mg/5mL Ac. Clavulánico 57mg/5mL Amoxicilina 600 mg/5mL Ac. Clavulánico 42,9mg/5mL Amoxicilina 800 mg/5mL Ac. Clavulánico 57mg/5mL</p>	<p>1000mg</p>	<p>500 mg cada 8 horas o 875 mg cada 12horas</p>	<p>5-7 días</p>
<p>Clindamicina</p>	<p>Cápsulas 300 mg</p>	<p>600mg</p>	<p>300 mg cada 6 hora</p>	<p>5-7 días</p>
<p>Claritromicina</p>	<p>Comprimidos, Cápsulas 500 mg Suspensión oral 125mg/5 mL 250mg/5 mL</p>	<p>500mg</p>	<p>250 mg cada 12 horas</p>	<p>5-7 días</p>



Azitromicina	Comprimidos, Cápsulas 500 mg Suspensión oral 200mg/5 mL 400mg/5 mL	500mg	250 mg cada 24 horas	3-5 días
Metronidazol	Comprimidos 500 mg Cápsulas 250 mg 500 mg Solución oral 125 mg/5 mL 250 mg/5 mL	1000mg	500 mg cada 6 horas	5-7 días

Tabla 3. Antibióticos empleados en Endodoncia (12,15).

6.3.4. Profilaxis antibiótica en endodoncia

La profilaxis antibiótica consiste en prescribir un fármaco que ayude a prevenir infecciones o en ciertas ocasiones a controlarlas ya que hay intervenciones que involucran la manipulación de los tejidos gingivales y periapicales, por ende el riesgo a inducir la colonización de microorganismos y bacterias aumentan, así también la profilaxis antibiótica es aplicada en pacientes con alto riesgo de desarrollar una endocarditis bacteriana o con historia de una endocarditis infecciosa, pacientes con enfermedades congénitas o adquiridas en las válvulas cardiacas o con una prótesis de válvulas cardiacas reciente, valvulopatías adquiridas o que hayan tenido un trasplante cardiaco, de igual importancia en aquellos pacientes que tengan algún compromiso sistémico como malestar, fiebre, celulitis, linfadenopatías, osteomielitis y/o aumento de la hinchazón e infecciones persistentes (12).

El fármaco de elección para realizar una profilaxis antibiótica generalmente es la penicilina V. Gran parte de las infecciones necesitan mínimo 5 días de antibioticoterapia, la cual se emplea cuando existe una complicación del cuadro clínico en donde el estomatólogo no puede emplear el tratamiento ideal para la situación clínica, por lo cual, el mismo determinará el

tiempo necesario para poder realizar el tratamiento (16).

Cabe recalcar que la terapia antibiótica no reemplaza los procedimientos realizados dentro del tratamiento como es la endodoncia, el drenaje y el curetaje (9,16).

Fármaco	Presentación	Adultos	Niños	
Amoxicilina	Cápsulas Comprimidos	2g	50 mg/kg	1° opción
Ampicilina	Cápsulas Comprimidos Polvo. Susp. oral	2g	50 mg/kg	1° opción en caso de no poder administrarse por vía oral
Cefalexina	Cápsulas Comprimidos	2g	50 mg/kg	1° opción en pacientes alérgicos a la penicilinas
Clindamicina	Cápsulas	600mg	20 mg/kg	2° opción en alérgicos a la penicilina y macrólidos
Doxiciclina*	Cápsulas	100mg	100mg	
Azitromicina o Claritromicina	Cápsulas Comprimidos	500 mg	15 mg/kg	3° opción en alérgicos a la penicilina.

Tabla 4. Protocolo de profilaxis antibiótica para pacientes con riesgo algo de endocarditis infecciosa sometidos a procedimientos endodóntico en dosis única de 30 a 60 minutos antes del procedimiento odontológico (9,16). **Nota:** Doxiciclina* se ha agregado en la última actualización en el protocolo de prevención de endocarditis infecciosa en reemplazo de la clindamicina.

6.3.5. Medicación intraconducto utilizados en endodoncia.

La medicación intraconducto consiste en colocar medicamentos en el interior del conducto radicular con la finalidad de bajar la carga bacteriana existente promoviendo la desinfección y eliminación de los microorganismos, así logrando un tratamiento exitoso, con mejores resultados cuando este necesita varias sesiones, en donde entre cada consulta se puede dar paso a una recontaminación de los conductos radiculares (17).

Cuando y qué utilizar como medicación intraconducto dependerá del diagnóstico y pronóstico que tenga la pieza a tratar, debido a que esta puede estar indicada en caso de que la anatomía dental sea muy compleja e inaccesible con irrigación o instrumentación, también se la puede usar en caso de que exista una periodontitis con reabsorción apical, una sobre instrumentación y/o por razones de comportamiento psicológicas del paciente. En estos casos usualmente se realiza una pasta triantibiótica compuesta de amoxicilina, metronidazol y claritromicina en caso donde el cuadro clínico sea agudo (17).

6.4. Conceptos generales en Periodoncia

Las enfermedades periodontales son todas las patologías que alteran los tejidos de soporte del diente con infecciones e inflamaciones ocasionadas por los microorganismos que se encuentran en la biopelícula dental siendo esta la más importante, ya que desencadena la gingivitis a pesar de que no toda gingivitis se convierte en periodontitis, sin embargo, es un factor predisponente para una pérdida ósea y de inserción (18,19).

Por otra parte, la mayoría de los pacientes con enfermedad periodontal son tratados con terapias mecánicas para controlar y reducir las bacterias tanto de la biopelícula como de la placa bacteriana mediante medidas correctas de higiene oral o mediante un raspado y alisado radicular de todas las superficies afectadas, este puede ir de la mano con una cirugía para eliminar de manera física y directa la carga bacteriana o alterando su hábitat a nivel supra y subgingival, de esta manera las bacterias presentes alcanzarán un nivel compatible con la salud periodontal (19).

A pesar de alcanzar un nivel compatible con la salud periodontal mediante los medios mecánicos, no siempre puede llegar a ser un éxito, es

por eso que se emplean sustancias antimicrobianas, antisépticos, antibióticos y en ciertas ocasiones antiinflamatorios y analgésicos en cualquier fase del tratamiento periodontal (18,19).

6.4.1. Clasificación de condiciones y enfermedades periodontales y periimplantarias

6.4.1.1. Enfermedades periodontales

- **Salud periodontal**

Se dice salud periodontal cuando el periodonto está libre de enfermedad periodontal inflamatoria, es decir no hay presencia de inflamación asociada a la gingivitis, periodontitis o alguna condición periodontal (20).

Dicho esto, se define que la salud periodontal puede presentarse a nivel completo en la cavidad oral o a nivel localizado, así puede existir un periodonto reducido o sano. Un periodonto reducido es cuando hay una pérdida de inserción clínica o una pérdida ósea debido a una cirugía o con un precedente de periodontitis (21).

La salud gingival existe cuando hay menos de un 10% de localizaciones con presencia de sangrado y ≤ 3 mm en la profundidad al sondaje (PS), sin embargo, cuando existe un periodonto reducido en un paciente que ha sido tratado exitosamente la periodontitis se permite una PS hasta de 4 mm sin sangrado (21).

- **Gingivitis**

Gingivitis inducida por biofilm de placa bacteriana

En la gingivitis provocada por biofilm existe inflamación a nivel local producida por la gran acumulación de biofilm de la placa bacteriana en el interior del tejido gingival, extendiéndose hasta la inserción periodontal siendo un factor de riesgo para sufrir de periodontitis. Esto puede ser controlado a tiempo por un odontólogo con la reducción de niveles de placa en sub y supragingival (22).

Los signos más comunes que se presentan son: inflamación gingival, sangrado, eritema, halitosis y edema existiendo variación de la intensidad de estos signos en relación con cada individuo (20).

Dentro de la gingivitis inducida por biofilm de placa bacteriana tenemos tres categorías: la que está asociada únicamente a biofilm dental, la

que se presenta debido a factores de riesgo locales o sistémicos y la hipertrofia gingival debido al uso de fármacos (21).

En dependencia, si la gingivitis inducida por la biopelícula dental se encuentra en un periodonto reducido o intacto, o si es un paciente diagnosticado con periodontitis estable, la gingivitis se puede clasificar como una gingivitis en periodonto intacto, gingivitis en un periodonto reducido con periodontitis controlada y gingivitis en periodonto reducido sin periodontitis (20).

Los factores de riesgo para desarrollar una gingivitis en un periodonto intacto como reducido se pueden dividir en locales cuando existen zonas de mayor retención de placa (dientes apiñados o restauraciones desbordantes) o en presencia de xerostomía y en sistémicos cuando los pacientes tienen hábitos de tabaquismo, pacientes diabéticos debido a la hiperglucemia, consumidores de medicamentos moduladores del sistema inmunológico, hormonas sexuales esteroideas y con trastornos hematológicos como la neutropenia (20).

La determinación de la extensión de la gingivitis se la puede realizar a partir de la cantidad de sitios donde haya presencia de inflamación, pudiendo ser localizada o generalizada. Es localizada cuando hay sangrado del 10 a 30% de sitios y generalizada cuando hay más del 30% de sitios con sangrado (20).

La severidad de la inflamación se basa en el índice gingival tomando como base el índice gingival de Löe, el cual presenta una inflamación gingival leve cuando hay cambio de color y textura en una área mínima, inflamación gingival moderada cuando presenta un edema con incremento del volumen más sangrado al sondeo, el área estará enrojecida y brillante, presentando, finalmente, una inflamación gingival severa cuando es evidente el edema con un enrojecimiento que al mínimo estímulo tiene tendencia a sangrar (20).

- **Enfermedad gingival no inducida por biofilm**

Las lesiones y condiciones gingivales que no son inducidas por biofilm han sido clasificadas en ocho grupos que son (21):

- Desórdenes genéticos del desarrollo
- Infecciones específicas de origen viral, bacteriano o fúngico.

- Alteraciones inmunes e inflamatorias (reacciones de hipersensibilidad, enfermedades autoinmunes de piel y mucosas, lesiones inflamatorias granulomatosas orofaciales)
- Procesos reactivos como el érpulis.
- Neoplasias premalignas o malignas
- Enfermedades endocrinas, nutricionales y metabólicas (déficit de vitaminas)
- Lesiones traumáticas (traumas físicos o mecánicas, quemaduras químicas o térmicas)
- Pigmentación gingival (melanoplasia, melanosis nicotínica, pigmentaciones por drogas y/o tatuaje por amalgama)
- **Formas de periodontitis**

La periodontitis es una enfermedad inflamatoria crónica multifactorial asociada al biofilm en la cual presenta características clínicas como: la pérdida de soporte periodontal donde se puede observar pérdida de inserción clínica, sangrado al sondaje, presencia de bolsas periodontales y pérdida de hueso alveolar (20).

Existen tres formas de periodontitis según la nueva clasificación: enfermedad periodontal necrotizante, periodontitis como manifestación de enfermedades sistémicas y periodontitis (20).

- **Enfermedades periodontales necrotizantes**

Este tipo de enfermedad presenta tres típicas características clínicas: sangrado, dolor y necrosis de las papilas interproximales inducida por bacterias anaerobias gramnegativas siendo las más prevalentes la *Prevotella intermedia*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Tannerella forsythensis* y *Porphyromonas gingivalis*. Dentro de estas enfermedades se deriva la siguiente clasificación (20):

Gingivitis necrosante: es un proceso inflamatorio agudo que presenta sangrado gingival, dolor, necrosis o ulceración de las papilas interdentes y otros signos como halitosis, fiebre y linfadenopatía(20).

Periodontitis necrosante: tiene signos similares a la gingivitis con diferencia de que se caracteriza por presentar una rápida pérdida ósea (20).

Estomatitis necrosante: es una inflamación severa del periodonto y la cavidad oral puesto a que la necrosis no se encuentra solamente en la encía si no se extiende hacia todos los tejidos blandos pudiendo producir una exposición ósea con presencia de áreas grande de osteítis. Esta condición se ve relacionada a pacientes comprometidos sistemáticamente de manera severa (20).

- **Periodontitis como manifestación de enfermedades sistémicas**

Hay condiciones y enfermedades sistémicas que pueden afectar los tejidos periodontales ya sea para favorecer al inicio o en la progresión de la periodontitis o llegando a comprometer a los tejidos de soporte periodontal independientemente de la inflamación por el biofilm(20).

El síndrome de Papillon - Lefevre es una enfermedad y condición sistémica rara que favorece a la aparición de periodontitis severa en una etapa muy temprana por la deficiencia de adhesión de los leucocitos o hipofosfatasa (20).

Por otro lado, si hablamos de la diabetes mellitus, podemos decir que es una de las enfermedades y condiciones sistémicas más representativas y comunes que ayudan a la presencia y severidad de la periodontitis teniendo un efecto variable en sus inicios o en el avance de la enfermedad periodontal (20).

- **Periodontitis**

La periodontitis tiene parámetros clínicos para detectar una enfermedad periodontal, esta es el índice de sangrado gingival y la profundidad al sondaje, por otra parte, el signo patognomónico está dada por la bolsa periodontal (20).

Según nuevas investigaciones relacionadas con las enfermedades y alteraciones periodontales y periimplantarias, se ha establecido una nueva clasificación que categoriza la periodontitis por estadios y grados de progresión basándose en la pérdida de inserción clínica y ósea, estos datos se establecen en cada caso usando la historia clínica, datos clínicos del periodonto y radiografías (20)

Estadios: Los estadios se basan en la complejidad, severidad, distribución y extensión de la periodontitis. El estadio I hace referencia a la periodontitis en estado inicial, el estadio II a una periodontitis moderada,

el estadio III a una periodontitis severa potencialmente para pérdida dental y el estadio IV hace alusión a una periodontitis avanzada con potencial para pérdida de los dientes (20).

La severidad de la periodontitis es determinada por la pérdida de inserción clínica interdental que es tomada del sitio más afectado, la pérdida ósea radiográfica la determina el porcentaje de pérdida ósea radicular y la pérdida dentaria, esta última se determina por la cantidad de piezas dentales perdidas por periodontitis (20).

Por otra parte, la complejidad es determinada por factores locales que se puedan presentar, tales como: la profundidad al sondaje, pérdida ósea vertical u horizontal, grado donde se involucra la furca, defectos del reborde, necesidad de una rehabilitación compleja por la disfunción masticatoria, colapso de mordida, cantidad de números que quedan en boca y el trauma oclusal secundario (20).

Extensión y distribución: la extensión es la cantidad de tejido que está dañado y destruido debido a la periodontitis, la cual es determinada por los dientes que están afectados. Esta se puede derivar en periodontitis localizada que se determina cuando se presenta menos del 30% de las piezas involucradas y generalizada cuando hay más del 30% (20).

En la tabla 1 se especifica los parámetros a tomar en consideración para determinar cada estadio y aunque en algunos casos se puede presentar solo un factor en complejidad es suficiente para el que diagnóstico suba de estadio. Aunque los factores sean modificados por el tratamiento el estadio no disminuye, ya que el factor de complejidad es considerado para la fase de mantenimiento (20).

		Estadio I	Estadio II	Estadio III	Estadio IV
Gravedad	NIC interdental en la zona de mayor pérdida	1 a 2 mm	3 a 4 mm	≥ 5 mm	≥ 5 mm
	Pérdida ósea radiográfica	1/3 coronal (<15%)	1/3 coronal (15-30%)	Extensión al 1/3 medio o apical de la raíz	Extensión al 1/3 medio o apical de la raíz

	Pérdidas dentarias	No hay pérdida de dientes debido a periodontitis	No hay pérdida de dientes debido a periodontitis	Pérdida de dientes debido a periodontitis ≤ 4	Pérdida de dientes debido a periodontitis ≤ 5
Complejidad	Local	PS máxima ≤ 4 mm Pérdida ósea mayormente horizontal.	PS máxima ≤ 5 mm Pérdida ósea mayormente horizontal	Presenta además al ESTADIO II : PS ≥ 6 mm PO vertical ≥ 3 mm Lesión de furcación grado II o III Defecto de reborde moderado	Presenta además al ESTADÍO III: Necesidad de rehabilitación compleja debido a: -Disfunción masticatoria \trauma oclusal secundario (movilidad ≥ 2) -Defecto severo de reborde -Colapso oclusal Menos de 20 dientes remanentes (10 pares opuestos) -Menos de 20 dientes remanentes (10 con antagonista)
Extensión y distribución	Agregar al estadio como un descriptor	Para cada estadio agregar la extensión y distribución: Localizada $<30\%$ dientes afectados Generalizada $\geq 30\%$ dientes involucrados / patrón incisivo-molar			

Tabla 1. Clasificación de Periodontitis por estadios, según la gravedad del diagnóstico inicial y la complejidad del tratamiento, sobre la base de factores locales. Fuente: AAP-EFP. clasificación de las enfermedades y alteraciones periodontales y periimplantares 2020 Julio (23). *NIC= Nivel de inserción clínico; PO-RX: Pérdida ósea radiográfica; *PS: Profundidad de sondaje

Grados: es el indicador de la rapidez o la progresión de la periodontitis, la cual se categoriza en grado A cuando la progresión es lenta, grado B cuando la progresión es moderada y grado C cuando la progresión es rápida (20).

Para determinar el grado se debe evidenciar directamente la progresión mediante radiografías que nos demuestran la pérdida ósea o pérdida de la inserción clínica del caso o en su defecto evidenciar indirectamente la progresión. Cuando no se obtienen datos previos se determina el grado por el porcentaje de pérdida ósea que presente en la pieza más afectada dividida con la edad del paciente. El grado A se determina cuando el resultado es $<0,25$; el grado B va de $0,25$ a $1,0$ y el grado C más de $1,0$ (20).

Los factores modificadores de cada grado son los factores de riesgo como por ejemplo el tabaquismo o la diabetes que modulan el grado de la periodontitis dependiendo de la cantidad de tabacos que consumen durante un día o en los diabéticos los niveles de hemoglobina glicosilada HbA1c (20).

			Grado A Lenta tasa de progresión	Grado B Moderada tasa de progresión	Grado C Rápida tasa de progresión
	Evidencia directa de progresión	Datos longitu- dinales PO- RX o de pérdida de NIC	No hay evidencia de PO-RX ni de pérdida de NIC en los úl- timos 5 años	Pérdida < 2 mm en los úl- timos 5 años	Pérdida ≥ 2 mm en los últimos 5 años
Criterio pri- mario		Relación % PO- RX/edad	$< 0,25$	$0,25 - 1$	> 1

	Evidencia indirecta de progresión	Fenotipo	Grandes depósitos de biofilm con niveles bajos de destrucción	Destrucción proporcional a los depósitos de biofilm	Destrucción supera las expectativas según depósitos de biofilm. Patrón clínico que sugiere períodos de progresión rápida y/o patología de aparición temprana (ej. patrón molarincisivo, falta de respuesta esperada al tratamiento habitual)
Factores modificadores	Factores de riesgo	Fumar	No fumador	<10 cig/día	≥ 10 cig/día
		Diabetes	Glucemia normal/no diagnóstico de diabetes	HbA1c <7% en paciente con diabetes	HbA1c ≥ 7% en paciente con diabetes

Tabla 2. Tabla de clasificación de periodontitis por grados. Fuente: AAP-EFP clasificación de las enfermedades y alteraciones periodontales y periimplantares. 2020 Julio (23). *NIC = nivel de inserción clínica; HbA1c = hemoglobina glicosilada; PO-RX = pérdida ósea radiográfica.

6.4.1.2. Enfermedades periimplantarias

- **Salud periimplantaria**

La salud periimplantaria es cuando se han regenerado los tejidos duros y blandos dentro del proceso de cicatrización tras la inserción del implante, obteniendo la osteointegración que se conoce al hueso nuevo que se ha formado y tiene contacto con el implante (24).

La salud periimplantaria se caracteriza por no tener signos clínicos inflamatorios como ausencia de inflamación, sangrado, y/o supuración. A pesar de esto no se puede establecer cuál es el rango en la profundidad al sondaje correspondiente a la salud periimplantaria, ya que puede existir salud alrededor del implante, pero con un soporte óseo reducido debido a una periimplantitis tratada donde se consiguió la salud periimplantaria, así también puede haber pérdida de soporte óseo por una cicatrización posterior a un implante en zonas con defectos crestaes (24).

- **Mucositis periimplantaria**

La mucositis periimplantaria se caracteriza por presentar una lesión inflamatoria en los tejidos blandos que rodean un implante sin pérdida ósea, presentando sangrado al sondaje, aumento de la profundidad del sondaje, ocasionalmente presenta eritema e inflamación, incluso puede presentar en algunos casos exudado purulento. El factor etiológico de la mucositis periimplantaria es la placa bacteriana la cual tiene bacterias como el *Streptococcus sanguis*, *mutans*, *mitis*, *oralis*, *sobrinus* y *Actinomyces naeslundii*, por lo que esta debe ser controlada (24).

- **Periimplantitis**

La periimplantitis es una condición patológica avanzada de la mucositis periimplantaria asociada a la placa bacteriana, provocando destrucción de los tejidos que rodean a los implantes dentales. Esta se caracteriza por presentar inflamación en la mucosa periimplantaria acompañada de pérdida ósea de soporte, sangrado al sondaje ocasionalmente acompañado de supuración, incremento en la profundidad al sondaje en donde puede haber recesión del margen mucoso (24). Los pacientes que hayan tenido antecedentes de periodontitis grave o con factores de riesgo potenciales como la diabetes y el tabaquismo tienen el riesgo de desarrollar periimplantitis, esto debido a que la periimplantitis tiene un patrón no lineal y mucho más acelerado que la periodontitis (24).



6.5. Medicamentos aplicados en periodoncia

6.5.1. Antimicrobianos y su aplicación en tratamientos en periodoncia

El tratamiento estándar para solucionar una gingivitis o periodontitis es remover toda la placa bacteriana que se encuentra en el periodonto, sin embargo, para la periodontitis es necesario realizar un raspado y alisado radicular (RAR). Este consiste en eliminar toda la biopelícula subgingival que puede ser realizada en una o dos citas con uso de clorhexidina entre cada cita o se puede realizar en una sola cita mediante el desbridamiento en una sola etapa donde se utiliza específicamente un dispositivo ultrasonido. En una periodontitis agresiva como la periodontitis estadio II o III grado c el empleo únicamente del RAR no proporciona resultados exitosos, dado que existe un gran acúmulo de bacterias en partes inaccesibles como la bifurcación o bolsas intraóseas especialmente porque este tipo de periodontitis tiene una tasa alta de progresión rápida. Debido a esta situación la terapia combinada con adyuvantes sistémicos como los antibióticos, son un protocolo de tratamiento sugerido para obtener resultados clínicos (profundidad de sondaje (PS), nivel de inserción (NIC)) y microbiológicos más favorables, ya que se logra alcanzar todas las superficies y fluidos orales eliminando a los patógenos periodontales (25-27).

Los antimicrobianos sistémicos comprenden una amplia gama, sin embargo, los más sugeridos para esta terapia son: azitromicina, doxiciclina, tetraciclina y amoxicilina + metronidazol siendo la combinación de este último, el más empleado, pues el uso combinado de antimicrobianos nos ayuda a lograr una mayor estabilidad de la microbiota debido a que tienen actividad antimicrobiana de amplio espectro de acción sobre la flora anaerobia estricta como la *Porphyromonas gingivalis*, *Fusobacterium nucleatum*, *Bacteroides forsythus*, *Treponema denticola*, *Campylobacter rectus*, *Prevotella intermedia*, *Peptoestreptococcus micros*, y ciertas facultativas como la *Eikenella corrodens* y la *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (20,25).

Cabe mencionar que varios estudios han descrito que el uso del metronidazol en dosis de 250mg en bolsas moderadas y graves no ha demostrado cambios significativos en la PS y NIC, sin embargo, el uso de metronidazol de 400 a 500 mg causa una reducción significativa en las bolsas

periodontales severas. Por otra parte, cuando se hace uso de amoxicilina + metronidazol durante 7 días se ve una mejoría muy significativa clínicamente en bolsas periodontales moderadas y graves, incluso se observa que el NIC tiene una ganancia significativa cuando hay pérdidas de inserción moderadas y severas (25).

No se recomienda el uso de antibióticos durante mucho tiempo porque hay gran resistencia bacteriana por la receta indiscriminada (25-28).

6.5.2. Antimicrobianos de uso local

Actualmente existe una opción muy representativa como la terapia local siendo esta adyuvante al tratamiento farmacológico sistémico, puesto que permite administrarse un antimicrobiano en un lugar específico. Esta técnica permite reducir la resistencia bacteriana, y los posibles efectos adversos del uso de fármacos sistémicos. Entre las opciones terapéuticas empleadas están las fibras de tetraciclina, el gel de doxiciclina, el gel de metronidazol, los chips de clorhexidina o las perlas de minociclina (29).

Las fibras de tetraciclina están cargadas con tetraciclina, el cual es un antibiótico bacteriostático, que por su alta concentración en el líquido crevicular presenta gran eficacia y acción sobre las bacterias gram-negativas, gram-positivas y aeróbicas, además, de tener propiedades inhibitorias de las colagenasas. Las fibras de tetraciclina no son absorbibles, puesto que están diseñadas con acetato de vinilo etileno monolítico impregnado con tetraciclina (12,7 mg). Este sistema al no ser reabsorbible una vez colocado en el interior de la bolsa periodontal se la debe remover después de seis a siete días que termina el periodo de acción del fármaco (29).

Otra opción de antimicrobiano de uso local, son los chips de clorhexidina el cual tiene una acción sobre los microorganismos anaerobios gramnegativos y grampositivos, este chip viene en una matriz de gelatina hidrolizada biodegradable que contiene 2,5mg de clorhexidina (29).

6.5.3. Probióticos en periodoncia

Los lactobacilos son considerados como *candidatos* ideales para su aplicación como probióticos en la cavidad bucal. Esto se debe a que raramente están asociados con infecciones humanas y tienen la capacidad de producir ácido láctico, así como otras sustancias antimicrobianas como peróxido de hidrógeno y bacteriocinas. Estas sustancias son eficaces para inhibir el



crecimiento y la adhesión de bacterias patógenas que podrían causar enfermedades. Además, los lactobacilos son componentes esenciales del biofilm oral en los seres humanos. El consumo de estos probióticos asegura su seguridad, persistencia y adaptabilidad (30-33).

Existe respaldo científico que sostiene la idea de que el uso de lactobacilos puede reducir el mal olor oral causado por compuestos volátiles de azufre, así como contribuir a la prevención de problemas dentales, como la caries y enfermedades periodontales, además, de otras infecciones como la candidiasis (30,32).

Los posibles mecanismos de acción de los probióticos se basan principalmente en datos *in vitro*. Estos incluyen la capacidad para prevenir la adhesión de bacterias patógenas a la capa mucosa salival, bloqueando los sitios de unión. Además, compiten con los patógenos por los nutrientes en la cavidad bucal y producen sustancias antimicrobianas como ácido láctico, peróxido de hidrógeno, diacetilo y bacteriocinas, lo que reduce el número de patógenos al afectar su metabolismo bacteriano o la producción de toxinas (30,31).

Adicionalmente, se destaca que los lactobacilos tienen la capacidad de modular el sistema inmunológico de la mucosa bucal e intestinal. Esto se logra mediante el control del equilibrio entre citoquinas proinflamatorias y antiinflamatorias, manteniendo así un estado de “inflamación controlada” que previene la invasión de patógenos responsables de enfermedades (30,33).

6.5.4. Manejo del dolor en periodoncia

En periodoncia los analgésicos son utilizados con frecuencia para el manejo del dolor posquirúrgico o para prevenir la inflamación, como también son empleados para el dolor derivado de las lesiones periodontales como la periodontitis necrotizante. Por otra parte, la periodontitis crónica y agresiva muy pocas veces provoca dolor, sin embargo, puede haber dolor tras realizar el RAR, en donde el dolor va desde insignificante a leve, durando menos de 48 horas. Cuando se realizan tratamientos quirúrgicos o hay lesiones agudas donde el dolor va de leve a moderado durando de 48 a 96 horas. Por lo cual, se recomienda aplicar un anestésico de acción prolongada para ayudar a que se obtenga niveles sanguíneos necesarios del analgésico. El uso de los analgésicos debe ser prescritos con intervalos fijos por el odontólogo

más no por el paciente y la dosis debe ser establecida con base en la historia clínica del paciente, la invasividad del tratamiento realizado y la gravedad del dolor (19).

Los AINES son los fármacos de elección cuando no están contraindicados para el manejo del dolor leve a moderado debido a que estos bloquean la síntesis de las prostaglandinas reduciendo el dolor y minimizando la inflamación, para esto hay que tener siempre en cuenta el historial clínico de cada paciente. Dentro de los AINES que se pueden utilizar podemos tener: ibuprofeno, diclofenaco, ketorolaco y el naproxeno sódico. En caso de pacientes que tengan contraindicación contra los AINES y tengan un dolor leve se recomienda el uso de paracetamol, aunque este no tenga propiedades antiinflamatorias. Si el dolor es moderado se puede usar paracetamol más un analgésico de acción central como el tramadol, se puede optar por el uso de inhibidores de ciclooxigenasa-2 (Cox-2) como el Etoricoxib (19).

Fármaco	Tipo de dolor	Presentación comercial Ecuador	Posología	Dosis máxima	Frecuencia
Ibuprofeno	Leve a moderado Severo de corta duración	Comprimido, Cápsulas 200 mg 400 mg 600 mg 800 mg	Adultos: Dolor y fiebre: 200 a 400 mg Inflamación: 800mg a 1.8 g/ día	2,4 g /día	Cada 8 horas
		Suspensión oral 100 mg / 5 mL 200 mg / 5mL	Niños: Fiebre + malestar general 5 mg/kg		Cada 6 a 8 horas
		Gotero 40 mg/ mL	Dolor: 5 a 10 mg/kg	1,2g/día	Cada 8 horas
Naxopreno	Leve a moderado	Comprimido 100mg 275mg 500 mg 550mg Comp. Recubierto 550 mg Susp. Oral 125mg/5mL	500 mg dosis inicial, luego 275mg	1,25g	Cada 12 horas

Diclofenaco	Severo	<p>Cápsula 50 mg 100 mg 140 mg</p> <p>Comprimido 25 mg 50 mg 75 mg</p> <p>Comp. Recubierto 50mg</p> <p>Cápsula de liberación retardada 100 mg</p> <p>Cápsula de liberación prolongada 75 mg 100 mg 150 mg</p> <p>Suspensión oral 9mg/5mL</p>	VO: 50 mg a 150 mg	150 mg	Cada 8 a 12 horas
Ketorolaco	Postoperatorio quirúrgico	<p>Comp. Recubierto 10mg 20mg</p> <p>Comp. Sublingual 10mg 20mg 30mg</p> <p>Sol. Inyectable 30 mg/mL 60 mg/mL</p>	VO: 10 mg VS: 30 mg	40 mg	Cada 6 a 8 horas
Etoricoxib	Persistente o crónico	<p>Comprimido 60 mg 90 mg 120 mg</p>	VO: 60 a 120 mg	120 mg	24 horas
Celecoxib	Persistente o crónico	<p>Cápsula 100 mg 200 mg</p>	V.O: 100 a 200 mg	400 mg	c/12 horas c/ 24 horas

Paracetamol	Leve a moderado	Comprimido 500mg 750mg 1g Cápsula blanda 500 mg 1 g Jarabe 120mg/ 5 mL 150mg/ 5 mL 160 mg/ 5mL Comp. Masticable 160mg Granulado sol.oral 1g Gotero 100 mg/mL 100 mg / 5mL	Adultos: 500mg a 1g Niños: 10- 15mg/kg/dosis	4 g/día	Cada 6 a 8 horas
Tramadol	Severo o crónico	Cápsula 50mg 100 mg 150 mg Comprimido 50mg 100 mg 150mg	V.O: 150 a 400 mg al día	400 mg	Cada 6 a 8 horas al día. (tab. liberación prolongada)

Tabla 3. Analgésicos y antiinflamatorios más utilizados en periodoncia (19-21).

Referencias bibliográficas

1. Toledo Reyes Lilian, Alfonso Carrazana Mireily, Barreto Fiú Eligio. Evolución del tratamiento endodóntico y factores asociados al fracaso de la terapia. *Medicentro Electrónica*. 2016;20(3): 202-208.
2. Hargreaves KM, Cohen S. *Vías de la pulpa*. 12 ed. España: Elsevier; 2022.
3. Jafarzadeh H, Abbott P V. Review of pulp sensibility tests. Part II: electric pulp tests and test cavities. *Int Endod J*. 2010;43(11):945–58.
4. Jafarzadeh H, Abbott P V. Review of pulp sensibility tests. Part I: general information and thermal tests. *Int Endod J*. 2010;43(9):738–62.
5. Abbott P, Yu C. A clinical classification of the status of the pulp and the root canal system. *Aust Dent J*. 2007;52(1):17–31.
6. Estrela C; Aguirre Guedes O; Almeida Silva J; Rodrigues Leles C; Rodrigues de Araújo C; Djalma Pécora J. Diagnostic and Clinical Factors Associated with Pulpal and Periapical Pain. *Braz Dent J*. 2011;22(4):306-11.
7. Karobari MI, Maqbool M, Ahmad P, Abdul MSM, Marya A, Venugopal A, Shaik GM, Scardina GA, Messina P, Noorani TY. Endodontic Microbiology: A Bibliometric Analysis of the Top 50 Classics. *Biomed Res Int*. 2021;2021:6657167.
8. Khan AA, Diogenes A. Pharmacological Management of Acute Endodontic Pain. *Drugs*. 2021;81(14):1627-1643.
9. Aliabadi T, Saberi EA, Motameni Tabatabaei A, Tahmasebi E. Antibiotic use in endodontic treatment during pregnancy: A narrative review. *Eur J Transl Myol*. 2022;32(4):10813.
10. Segura Egea JJ; Gould K; Hakan B; Jonasson P; Cotti; Mazzoni A et al. Antibiotics in Endodontics: a review. *Int Endod J*. 2017;50(12):1169–84.
11. Goldberg M. Antibiotics and Antibacterial Medications for Endodontic Treatments. *JSM Dent*. 2020;8(2):1124.

12. Ashraf F; Chair; Byrne B; Diogenes A; Sedgley C; Cha B. AAE Guidance on the Use of Systemic Antibiotics in Endodontics. American Association of endodontists. 2017.
13. Bansal R, Jain A, Goyal M, Singh T, Sood H, Malviya HS. Antibiotic abuse during endodontic treatment: A contributing factor to antibiotic resistance. *J Family Med Prim Care*. 2019;8(11):3518-3524.
14. Segura-Egea JJ, Martín-González J, Jiménez-Sánchez MDC, Crespo-Gallardo I, Saúco-Márquez JJ, Velasco-Ortega E. Worldwide pattern of antibiotic prescription in endodontic infections. *Int Dent J*. 2017;67(4):197-205.
15. Parirokh M, Saffarzadeh A, Nakhaei N, Abbott P. The Outcome of Prescribing Antibiotics for the Management of Patients with Endodontic Infections. *Eur Endod J*. 2023;8(3):194-200.
16. Germack M, Sedgley CM, Sabbah W, Whitten B. Antibiotic Use in 2016 by Members of the American Association of Endodontists: Report of a National Survey. *J Endod*. 2017;43(10):1615-1622.
17. Espinosa Meléndez, M.T. *Farmacología y Terapéutica en Odontología, Fundamentos y guía práctica*. 1ª ed. México: Editorial Medica Panamericana; 2012.
18. Michaud DS, Fu Z, Shi J, Chung M. Periodontal Disease, Tooth Loss, and Cancer Risk. *Epidemiol Rev*. 2017;39(1):49-58.
19. Santos EC, Huller D, Brigola S, Ferreira MD, Pochapski MT, Dos Santos FA. Pain management in periodontal therapy using local anesthetics and other drugs: an integrative review. *J Dent Anesth Pain Med*. 2023 Oct;23(5):245-256.
20. Vargas Casillas A; Yáñez Ocamp B. Clasificación de enfermedades y condiciones periodontales y periimplantarias. 2018. Primera parte. *Rev Odont Mex*. 2021; 25 (1): 10-26.
21. Chapple Lain. Salud periodontal y gingivitis. European Federation of Periodontology. SEPA. 2021;1-10.
22. Das V, Vinod V, Biswas L, Kumar A, Biswas R. An update on possible alternative therapeutics for future periodontal disease management. *J*

- Appl Microbiol. 2023 Jan 23;134(1):lxac039.
23. Sedghi LM, Bacino M, Kapila YL. Periodontal Disease: The Good, The Bad, and The Unknown. *Front Cell Infect Microbiol.* 2021;11:766944.
 24. Kalhan AC, Wong ML, Allen F, Gao X. Periodontal disease and systemic health: An update for medical practitioners. *Ann Acad Med Singap.* 2022;51(9):567-574.
 25. Karrabi M, Baghani Z. Amoxicillin/Metronidazole Dose Impact as an Adjunctive Therapy for stage II - III grade C Periodontitis (Aggressive Periodontitis) at 3- And 6-Month Follow-Ups: a Systematic Review and Meta-Analysis. *J Oral Maxillofac Res.* 2022;13(1):1-2.
 26. Isola G; Polizzi A; Santonocito S; Dalessandri D; Migliorati M; Indelicato F. New Frontiers on Adjuvants Drug Strategies and Treatments in Periodontitis. *Sci Pharm.* 2021;89(4):46.
 27. Teughels W; Feres M; Oud V; Martín C; Matesanz P; Herrera D. Adjunctive effect of systemic antimicrobials in periodontitis therapy. *J Clin Periodontol* 2020;47(S22):257-81.
 28. Collins JR; Ogando ,González R; Figuero E;Marín MJ, Sanz M, et al. Adjunctive efficacy of systemic metronidazole in the surgical treatment of periodontitis: a double-blind parallel randomized clinical trial. *Clin Oral Investig.* 2022;26(5):4195-207.
 29. Tavares L. Ferreira D, Guimaraes de Andrade M, Silva de Mendoza R, Azevedo J, Costa A. Uso de terapia farmacológica localizada em periodontia: Revisão de literatura. *Research, Society and Development.* 2023;11(13).
 30. Silveyra Estefanía, Pereira Vanesa, Asquino Natalia, Vigil Gabriela, Bologna Ronell, Bueno Luis et al. Probiotics and periodontal disease. Review of the literature. *Int. j interdiscip. dent.* 2022;15(1): 54-58.
 31. Bravo Joel, Morales Alicia, Lefimil Claudia, Galaz Carolina, Gamonal Jorge. Efectos clínicos de *Lactobacillus reuteri* en el tratamiento de la gingivitis: Ensayo clínico aleatorizado controlado. *Rev. Clin. Periodoncia Implantol. Rehabil. Oral.* 2018;11(1): 32-35.

32. Zhang Y, Ding Y, Guo Q. Probiotic Species in the Management of Periodontal Diseases: An Overview. *Front Cell Infect Microbiol.* 2022;12:806463.
33. Matsubara VH, Fakhruddin KS, Ngo H, Samaranayake LP. Probiotic Bifidobacteria in Managing Periodontal Disease: A Systematic Review. *Int Dent J.* 2023;73(1):11-20.



Capítulo 7



Protocolo farmacológico
en cirugía oral



7.1. Conceptos generales

En odontología la cirugía oral y maxilofacial es una rama de la medicina enfocada en la valoración, tratamiento y prevención de anomalías que afectan al rostro, la cabeza, el cuello o la cavidad oral (1). Su objetivo principal es restaurar tanto la funcionalidad como la estética que afectan dichas zonas (2,3). La cirugía a nivel oral realiza diversos procedimientos quirúrgicos de alta relevancia, que incluyen extracciones dentales de alta complejidad, remoción de restos radiculares, implantología oral, cirugía de las mucosas, cirugía ortognática, biopsia de tejidos blandos y duros, entre otros (4,5).

El uso de fármacos juega un papel de vital importancia en el campo de la cirugía oral y maxilofacial, puesto que son necesarios para proporcionar una adecuada anestesia, sedación, gestionar el dolor antes y después de la operación, así como para administrar tratamientos profilácticos antimicrobianos en pacientes que lo requieran (6). Su objetivo principal es prevenir y manejar las posibles complicaciones que puedan surgir en el preoperatorio y posoperatorio. Es importante reconocer los medicamentos disponibles, las dosis, los tiempos de uso, y los efectos adversos para así garantizar una prescripción adecuada y segura (7,8).

7.2. Situaciones quirúrgicas a considerar a nivel oral y maxilofacial

7.2.1. Exodoncias o extracciones dentales

Las exodoncias o extracciones dentales hoy en día representan el 90% de los procedimientos quirúrgicos en odontología, con una frecuencia del 37% al 66% en edades comprendidas entre los 12 a 15 años (9). Los procedimientos más comunes en cirugía bucal son las exodoncias de terceros molares, exodoncias de dientes impactados o de restos radiculares.

Las piezas dentales son extraídas por diversas razones, como: el deterioro severo, una caries extensa que imposibilita su restauración, alteraciones en la posición dental que causan apiñamiento y requieren tratamiento ortodóntico, presencia de pericoronaritis aguda o crónica, quistes, tumores, problemas periodontales o traumatismos (5,10).

La falta de espacio para la erupción de un diente también puede ser una etiología común de extracción dental. Esto incluye la impactación excesiva de los dientes primarios, la pérdida prematura de los dientes primarios, la rotación de los dientes en desarrollo, la formación de quistes, la presencia de odontomas, la anquilosis o la desalineación de los dientes adyacentes (2,11).

Es importante tener en cuenta que el procedimiento de estas cirugías se adapta a las características anatómicas de cada paciente. Las consideraciones anatómicas individuales pueden influir en el enfoque habitual de estas intervenciones. Por lo tanto, una variante anatómica desfavorable puede afectar la perspectiva para realizar una extracción dental de manera adecuada.

7.2.1.1. Indicaciones, manejo farmacológico y complicaciones en exodoncias dentales

Las exodoncias dentales pueden presentar indicaciones y complicaciones diversas que se describen en este apartado.

- **Pericoronaritis**

La pericoronaritis, también conocida como pericoronitis es una infección odontogénica que se produce cuando un diente erupciona y queda parcialmente cubierto por la encía; dicha infección se produce entre los tejidos de la encía que recubren el diente (12). La infección suele iniciar una vez que el diente ha comenzado a mostrar parte de su corona en la cavidad oral. Durante este proceso, el folículo se abre y la corona se expone, mientras que el espacio entre el diente y el folículo se ve colonizado por la microflora oral, formando un bolsillo de difícil acceso y propenso a la acumulación de placa bacteriana, dando como resultado molestias en la zona, como: dolor, inflamación, halitosis, etc., (13,14).

La pericoronitis también puede causar abscesos temporales en la mandíbula, que son colecciones de pus que se forman debajo de la piel y pueden provocar dolor, hinchazón y dificultad para abrir la boca (15).

Por lo tanto, en estos casos se recomienda la extracción del diente afectado, esta medida se considera necesaria debido a las dificultades para mantener una higiene adecuada en la zona afectada, evitando así una exacerbación de la inflamación e infección (13).



La terapia farmacológica en el caso de la pericoronaritis se basa principalmente en el uso de antibióticos como: la amoxicilina de primera línea de elección, el metronidazol (13) considerado como una segunda opción, usado como coadyuvante para infecciones graves, no obstante, el uso de moxifloxacino y cefixima, también han sido utilizados. Los estudios relatan que el uso de antibióticos en la pericoronaritis son indicados para casos donde la infección sea grave, dispersándose y causando una reacción sistémica (14).

Además, durante el tratamiento farmacológico es recomendable el uso de clorhexidina al 0,12%. En situaciones de mayor complicación, como la formación de abscesos temporales, la clindamicina puede ser útil. La clindamicina tiene una buena penetración ósea y una amplia actividad contra los microorganismos anaerobios que suelen causar este tipo de infección. La administración por vía intravenosa durante al menos 48 horas, seguida de una terapia oral hasta completar 10 días de tratamiento (13-15).

- **Celulitis facial odontogénica**

Otra situación clínica a considerar es la celulitis facial odontogénica, la cual es una inflamación aguda, profunda y difusa del tejido subcutáneo que se origina en la dentición y su estructura periodontal adyacente (16,17). La celulitis odontogénica puede ser clasificada según la fuente de la infección (odontogénica o no odontogénica) y según la localización anatómica (cara superior o inferior) (16). La causa principal de la celulitis facial odontogénica suele ser una caries dental que no se trató a tiempo, y que compromete la pulpa. También puede surgir de un talón cuspide, que es una anomalía dental que consiste en una estructura adicional en forma de cúspide que se proyecta desde la superficie palatina o facial de un diente anterior (18).

La celulitis facial odontogénica puede provocar hinchazón, enrojecimiento, dolor y fiebre. A veces no produce dolor dental y puede pasar desapercibida como foco de infección. Por eso, es importante examinar cuidadosamente la historia y los signos clínicos. El tratamiento consiste en drenar el pus del diente infectado y administrar antibióticos (19). Esta condición puede tener complicaciones graves, tales como: la propagación de la infección a otras partes de la cabeza y el cuello, la trombosis del seno cavernoso, la osteomielitis o la meningitis. Por lo tanto, es crucial buscar atención médica inmediata para tratar la celulitis facial odontogénica (20,21).

En el caso de la celulitis facial odontogénica los antibióticos sistémicos para el manejo terapéutico son (15–23):

Amoxicilina con ácido clavulánico: es el antibiótico de primera elección para las infecciones odontogénicas, ya que cubre la mayoría de los microorganismos implicados.

Clindamicina: es una alternativa para los pacientes alérgicos a la penicilina, con buena penetración ósea y actividad contra bacterias anaerobias y grampositivas.

Metronidazol: se puede asociar con amoxicilina o clindamicina para aumentar el espectro antibiótico contra los anaerobios, especialmente en casos de celulitis severa o refractaria.

Cefalosporinas: son antibióticos de amplio espectro que se pueden usar en combinación con metronidazol o clindamicina, pero tienen menor eficacia que la amoxicilina con ácido clavulánico.

Azitromicina, moxifloxacin o antibiótico dirigido: Son las alternativas en caso de alergia a los antibióticos anteriores. El antibiótico dirigido se basa en el resultado del cultivo y la sensibilidad de las bacterias causantes de la infección.

- **Problemas periodontales**

Los problemas periodontales son una de las principales causas de extracción dental, ya que provocan la reabsorción radicular de la pieza dental, lo que resulta en una movilidad patológica. Estos problemas se clasifican en tres grados según el grado de movimiento:

- Movilidad grado I: En este nivel, se observa un desplazamiento horizontal de 0.2 a 1 milímetro en las piezas dentales afectadas.
- Movilidad grado II: En este caso, existe un desplazamiento horizontal de las piezas dentales mayor a 1 milímetro.
- Movilidad grado III: En esta etapa, se produce un movimiento tanto horizontal como vertical en las piezas dentales, lo cual indica la necesidad de considerar la extracción del diente. Además, en las radiografías, se puede apreciar una proporción corono-radicular de 2:1, lo que refleja una reabsorción avanzada.

Por lo tanto, cuando se detecta una movilidad dental patológica debido a problemas periodontales y se observa una extensa reabsorción radicular, la extracción dental es una consideración necesaria (24,25).

- **Dientes impactados y dientes retenidos**

La erupción dental alterada es una condición clínica caracterizada por la incapacidad de un diente para emerger en la posición correcta, este trastorno eruptivo puede hacer que los dientes queden dentro del maxilar impactados con otras piezas dentales (26,27).

Un diente retenido se refiere a un órgano dental que, después de su erupción habitual, queda encerrado dentro de los maxilares, manteniendo la integridad del saco peri coronario fisiológico. Estas alteraciones pueden estar rodeadas por tejido óseo llamado retención intraósea o incluso cubiertas por mucosa gingival llamada retención subgingival. Luego de los molares, los caninos superiores son las piezas dentales más frecuentemente retenidas, con una incidencia del 0,2 al 7% (28,29).

El tratamiento farmacológico para la exodoncia de dientes impactados se recomienda administrar un AINE (ibuprofeno 600mg cada 8 horas en caso de dolor e inflamación) y también se recomienda administrar antibióticos de primera línea, como amoxicilina de 1 gr cada 8h por 7 días (30).

- **Complicaciones en exodoncias dentales**

Hipersensibilidad al anestésico: los anestésicos locales pueden presentar reacciones adversas que pueden ser atribuidos a una reacción a la epinefrina, al síncope vasovagal o a una sobredosis de anestésico. Estas reacciones adversas a menudo se asocian a los excipientes presentes en los anestésicos, como el bisulfito de sodio o el metilparabeno (31,32).

Por tanto, es fundamental considerar estos efectos adversos y tomar las precauciones necesarias durante la administración de anestésicos locales, considerando la historia clínica del paciente, y emplear técnicas adecuadas para minimizar el riesgo de complicaciones.

El protocolo de manejo en caso de hipersensibilidad se relacionará con la severidad de la reacción, considerando tratamientos de primera línea como la colocación de epinefrina, fármacos vasoactivos, glucagón, vasopresina y para la segunda línea, antihistamínicos, corticoides, salbutamol, atropina y otros fármacos como el sulfato de magnesio (33).

Comunicación orosinusal: la comunicación oroantral (COA) constituye una vía de transporte bacteriano debido a la formación de un espacio irregular entre el seno paranasal maxilar y la boca. Este espacio se origina como consecuencia de extracciones de molares posteriores, infecciones dentales o elevaciones del seno maxilar. La COA puede dar lugar a la formación de una fístula oroantral o a una enfermedad sinusnal crónica (34,35). Según las estadísticas, los dientes que presentan una mayor incidencia de comunicación oroantral durante una exodoncia son los segundos molares superiores, representando un 45% de los casos. Los terceros molares causan aproximadamente el 30% de las COA, mientras que los primeros molares representan el 27,2%. Los primeros premolares y los ápices de los primeros y segundos molares presentan una incidencia del 5,3%, 2,2% y 2%, respectivamente (34).

El manejo farmacológico involucra antibióticos, analgésicos, anti-histamínicos y corticoesteroides por vía nasal. El protocolo a aplicar sería amoxicilina de 500mg cada 8 horas por 7 días; si el paciente es alérgico a las penicilinas se prescribiría clindamicina 300mg cada 8 horas por 7 días; acetaminofén cada 6 horas y loratadina de 10mg una tableta cada 24 horas por 10 días, la dosis recomendada de oximetazolina en forma de gotas es de 2 a 3 gotas en cada fosa nasal cada 12 horas por 3 días y realizar lavado con solución salina por medio de una jeringa por las fosas nasales del lado afectado de 3 o 4 veces al día hasta presentar mejora (36).

Alveolitis: el proceso infeccioso conocido como alveolitis se desarrolla tras una intervención dental y suele manifestarse entre 2 a 4 días después del procedimiento quirúrgico. Se caracteriza por la aparición de un intenso y agudo dolor cuando los alimentos entran en contacto con la zona del alvéolo expuesto. La presencia de partículas de alimentos y biofilm bacteriano puede obstaculizar la formación de un coágulo sanguíneo y evitar el contacto del epitelio de cicatrización con el tejido expuesto. Además, las bacterias presentes en la cavidad oral fermentan las partículas de alimentos, lo que ocasiona dolor, infección, irritación y halitosis en toda la mandíbula (37,38).

Existen dos tipos de alveolitis: la alveolitis seca y la alveolitis húmeda. La alveolitis seca se refiere a la situación en la que un alvéolo per-

manece abierto con las paredes óseas hundidas y sin la presencia de un coágulo en su interior. Por otro lado, la alveolitis húmeda se caracteriza por un proceso inflamatorio en el cual el coágulo presente en el alvéolo se encuentra necrótico, lo que provoca un proceso infeccioso (39,40).

Para el manejo farmacológico de esta situación se prescribirá analgésicos como acetaminofén en dosis de 500mg cada 8 horas por 5 días o AINES como el ibuprofeno a dosis de 600mg cada 8 horas (41).

Dentro del grupo de los estreptococos del grupo viridans (SGV), el *Streptococcus sanguis* es la principal bacteria asociada con mayor frecuencia a la alveolitis. Se debe tomar en cuenta que solo se prescribe antibioticoterapia cuando exista supuración en caso de una alveolitis húmeda, por lo que al inhibir el crecimiento de las bacterias estaremos disminuyendo el grado de infección. Los medicamentos antibacterianos que tienen una mayor eficacia son la amoxicilina y clindamicina (41 42). El uso de cefixima y en especial el moxifloxacino como profilaxis antibiótica puede minimizar la inflamación postoperatoria y aliviar el dolor (43), así como el uso de la clorhexidina tanto en solución como en gel a concentración 0,12% (37,42).

7.2.2. Cirugía de implantes

Los implantes dentales son ampliamente utilizados como un tratamiento estético a largo plazo para pacientes con falta parcial o total de piezas dentales. Después de esta cirugía, las tasas de éxito de los implantes suelen ser altas, oscilando entre el 95% y el 99%. Sin embargo, el fracaso del implante puede estar asociado a diversos factores, como aspectos quirúrgicos, sistémicos y la falta de estabilidad primaria (44,45).

El procedimiento quirúrgico de colocación de implantes dentales está estrechamente relacionado con el posible desarrollo de infecciones como la mucositis y la periimplantitis. Estudios han demostrado que el uso de antibióticos profilácticos puede ayudar a reducir el riesgo de estas complicaciones (46). Aunque no hay evidencia sólida que fundamente el uso de antibióticos profilácticos en cirugía de implantes, o que su uso disminuye la incidencia en los fracasos en la colocación; y que, por el contrario, estudios afirman que su uso debe reducirse. Muchos cirujanos dentales suelen administrar antibióticos considerando el estado sistémico de los pacientes prescribiendo generalmente amoxicilina (44,46,47).

Para promover una mejor recuperación y prevenir posibles procesos infecciosos, el uso de antibióticos antes o después del procedimiento quirúrgico se suele considerar. Se ha observado que la administración profiláctica de antibióticos con una dosis inicial de 2 g de amoxicilina reduce el riesgo de pérdida del implante al 2%. En comparación, una dosis de 1 g de amoxicilina tomada en días alternos después de la cirugía proporciona una reducción en el rechazo del implante. Es importante destacar que la probabilidad de experimentar eventos adversos relacionados con los antibióticos aumenta con el tiempo de exposición, por lo que se recomienda el uso de dosis preoperatorias con precaución (48).

7.2.3. Mucositis y periimplantitis

Existen distintos factores en el cuidado del paciente y técnica quirúrgica que pueden desencadenar en enfermedades periimplantarias postquirúrgicas, para las que se requiere un manejo temprano. La literatura nos menciona que podemos desinfectar la superficie del implante, con fármacos como: tetraciclina, doxiciclina, ciprofloxacino y sulfonamidas más trimetoprim. Además, el uso de antisépticos para destruir las bacterias que residen en la cavidad alrededor del implante es muy útil para aumentar la eficacia del tratamiento de la periimplantitis, produciendo los mejores efectos bactericidas con la clorhexidina al 0,12% (48).

Otro compuesto a considerar es la utilización del ácido cítrico (40%) con pH de 1; aplicado de 30 a 60 segundos en la superficie del implante demostró su eficacia concluyente como agente para la reducción del crecimiento microbiano. La administración local de antibióticos tiene ventajas sobre la sistémica, que incluye menor riesgo de interacciones farmacológicas, por lo que irrigaciones de clorhexidina al 0,12% durante 6 meses han presentado resultados satisfactorios (49).

7.2.4. Procedimientos periodontales

7.2.4.1. Cirugía mucogingival

La cirugía mucogingival es un término utilizado para describir procedimientos quirúrgicos periodontales enfocados en el manejo de los tejidos blandos de la encía. Estos procedimientos se realizan para abordar situaciones como la recesión gingival y la falta de tejido queratinizado adecuado. Para lograr este propósito, se pueden utilizar tanto colgajos pediculados tradicionales como injertos autólogos de tejido blando. El objetivo principal de la cirugía



de las encías es cubrir la recesión gingival y lograr resultados satisfactorios a largo plazo, al tiempo que se minimizan los problemas postoperatorios y los riesgos asociados con el procedimiento. Es fundamental encontrar enfoques quirúrgicos que permitan obtener los resultados deseados de manera efectiva y con la menor incomodidad para el paciente (50,51).

Sin embargo, se ha observado que la cirugía mucogingival tradicional presenta ciertas desventajas. Estas incluyen la necesidad de un segundo sitio quirúrgico, la disponibilidad limitada de tejido donante y las quejas de molestias postoperatorias por parte de los pacientes (52).

7.2.4.2. Tratamiento periodontal quirúrgico

La cirugía periodontal abarca una variedad de métodos quirúrgicos relacionados con el tratamiento de enfermedades o situaciones en los tejidos periodontales. Estos procedimientos son realizados previo a un diagnóstico, el cual consiste en un raspado y alisado radicular a campo cerrado y que al transcurrir un mes no se llegó al objetivo deseado en donde no se alcanzó una reducción de bolsas <4mm, que el índice de sangrado continúe alto, y no exista ganancia de inserción clínica. Por lo cual la razón de la cirugía periodontal es eliminar mecánicamente el cálculo dental y tejido de granulación para mejorar los parámetros clínicos periodontales (53).

7.2.4.3. Cirugía plástica periodontal

La cirugía plástica periodontal es “un procedimiento quirúrgico realizado para prevenir o corregir defectos anatómicos del desarrollo, debido a episodios traumáticos o inducidos por enfermedades de la encía, la mucosa alveolar o el hueso”. Los procedimientos para los cuales se usa este término incluyen: cubrimiento radicular, corrección de efectos mucosos peri implantares, aumento de corona clínica, gingivectomías, preservación y regeneración ósea, frenectomía, entre otros (54).

El tratamiento quirúrgico periodontal está reservado para la periodontitis agresiva generalizada. Como las infecciones periodontales contienen una gran variedad de bacterias, ningún antibiótico en solitario puede ser efectivo contra todos. Particularmente las bacterias *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* y *Porphyromonas gingivalis* constituyen una razón por la cual la periodontitis agresiva no responde a la terapia convencional sin antibióticos. Para esto las posibles terapias antibióticas sistémicas dirigidas

hacia una cirugía, es la combinación de amoxicilina y metronidazol (amoxicilina + ácido clavulánico, 1000 mg dos veces al día y metronidazol, 1000 mg diarios, durante una semana) logrando ser una terapia más eficaz debido al efecto sinérgico de esta combinación por su amplio espectro de acción (55).

7.2.5. Cirugía periapical endodóntica

La cirugía apical consiste en eliminar una lesión alrededor del ápice radicular, conservando la pieza dentaria que está infectada, es un método seguro y eficaz para abordar la periodontitis apical persistente. Se realiza en los tejidos periapicales del diente y en el ápice de la raíz. Se logra eliminar el foco de infección con el legrado de la cavidad, apicectomía, y obturación del conducto (56,57).

En la cirugía periapical está indicada la administración de antibióticos, ya que detrás tenemos una patología infecciosa, los antibióticos a administrar serán de amplio espectro como las penicilinas administradas sistémicamente, ya que pueden disminuir el riesgo de infección, es indicado tanto la administración en profilaxis como en el postoperatorio. Además, el uso de antisépticos locales, como irrigación de clorhexidina, está recomendado en el posoperatorio, para mantener una zona aséptica (56).

7.2.6. Patologías en la cavidad oral

La quinta edición de la clasificación de tumores de cabeza y cuello de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 2022, presentó la categorización de tumores óseos odontogénicos y maxilofaciales que incluyen quistes de las mandíbulas, tumores odontogénicos, lesiones de células gigantes, quistes óseos, y tumores de hueso y cartílago. Según la OMS, los tumores benignos epiteliales son: “ameloblastoma”, “tumor odontogénico escamoso”, “tumor odontogénico epitelial calcificante” y el “tumor odontogénico adenomatoide”; mientras que, entre los “tumores benignos de origen mixto” tenemos el “fibroma ameloblástico”, “tumor odontogénico primordial”, “odontoma”, “tumor dentinogénico de células fantasma”. Entre los “tumores benignos de origen mesenquimal” tenemos al “fibroma odontogénico”, “mixoma odontogénico”, “cementoblastoma” y “fibroma cemento osificante” y los malignos se tiene al carcinoma odontogénico, el carcinosarcoma odontogénico y sarcoma odontogénico (58).

7.2.6.1. Quistes de los maxilares

Son lesiones conformadas por una cavidad cubierta por una pared interna de epitelio llena de líquido o material blando y un revestimiento externo conjuntivo que cubren esta cavidad. Los quistes mandibulares son raros en la consulta dental debido a que no presentan síntomas, su diagnóstico se realiza a través de estudios radiográficos de rutina. Sin embargo, en estudios de patología oral y maxilofacial, su prevalencia es alta en los maxilares. Esto se debe a la relación que tienen con el epitelio que prolifera en el hueso durante la formación dentaria y a lo largo de las suturas donde se calcifican los procesos maxilares embriológicos (59,60).

Se clasifican como quistes odontogénicos y quistes no odontogénicos. Dentro de los odontogénicos tenemos a los siguientes: “quiste dentígero”, “queratoquiste odontogénico”, “quiste periodontal lateral”, “quiste epitelial calcificante”, “quiste odontogénico ortoqueratinizado” y al “quiste radicular”. Dentro de la clasificación de los quistes no odontogénicos tenemos al quiste nasopalatino, quiste epidermoide, al quiste dermoide, quiste óseo, quiste nasolabial y al quiste del conducto tirogloso (61,62).

El manejo de lesiones en la cavidad oral se realiza a través de biopsias, las cuales son consideradas herramientas que nos permiten obtener un diagnóstico preciso de las lesiones. Esto nos ayuda a identificar el tipo de enfermedad y a diferenciar entre lesiones benignas y malignas. En la cavidad oral, la biopsia más comúnmente realizada es la biopsia incisional. Este procedimiento implica la remoción parcial de la lesión, con el objetivo de obtener un diagnóstico que guíe el manejo quirúrgico. Se indica en casos de lesiones extensas mayores a 1 cm, lesiones con apariencia maligna, lesiones de difícil acceso y lesiones extensas de color blanco o rojo, donde se necesita determinar el grado de displasia (63).

Otra opción es la biopsia escisional, que implica la extirpación completa de la lesión. Este enfoque quirúrgico se recomienda para lesiones con apariencia benigna, lesiones menores a 1 cm y lesiones pequeñas pigmentadas o vasculares (63,64). La elección entre una biopsia incisional o una biopsia escisional depende de varios factores, como la apariencia clínica de la lesión, su tamaño y su ubicación.

Las lesiones quísticas también pueden manejarse de dos maneras diferentes, mediante la enucleación y marsupialización. La enucleación es

un procedimiento que implica la eliminación completa de una lesión del hueso, debe eliminarse de manera completa para reducir la oportunidad de recurrencias; sin embargo, debido a la fragilidad y delicadeza de la cirugía hay riesgo de falla. Por otro lado, la técnica de marsupialización implica la creación de una abertura quirúrgica en la pared del quiste para drenar su contenido. Esta abertura mantiene una conexión entre el quiste y la cavidad oral, el seno maxilar o la cavidad nasal (64,65).

El manejo farmacológico suele desarrollarse con el fijador de Carnoy, o también conocido como solución de Carnoy, actúa como coagulante de proteínas y su objetivo principal es prevenir la recurrencia de la lesión. Se debe aplicar tópicamente a los márgenes óseos donde se realizó la excisión de la lesión por 2 minutos y desbridamiento quirúrgico mecánico. La solución de Carnoy penetra en el tejido hasta una profundidad de 1,54 mm produciendo una cauterización química gracias a su capacidad para macerar, inactivar e inmovilizar las células quísticas. Cada 100 ml de esta solución se compone de etanol absoluto, cloroformo, ácido acético glacial y de ácido fénico glacial (66,67). Posterior al procedimiento quirúrgico se suele prescribir a los pacientes: amoxicilina de 500mg por vía oral c/8h por 7 días, naproxeno 250mg VO, acetaminofén 500mg VO c/6h por 3 días y dexametasona de 8mg/2ml ampolla vía intramuscular para aplicar inmediatamente después del procedimiento quirúrgico.

7.2.7. Cirugía de las glándulas salivales menores

La estructura básica de la glándula salival está compuesta por una célula mioepitelial, un conducto intercalado, un conducto estriado y un conducto excretor. El ser humano dispone de glándula parótida que posee el conducto de Tensen que discurre superficial al músculo masetero y luego se curva abruptamente hacia la parte anterior para ingresar a través de las fibras del músculo buccinador y entrar en la cavidad oral. También la glándula submandibular que puede prolongarse por encima del músculo milohioideo, donde el conducto de Wharton discurre hacia arriba y hacia delante para salir en el suelo anterior de la boca y la glándula sublingual en relación con los sistemas ductales y la posición del nervio lingual, estas estructuras anatómicas pueden presentar complicaciones como la litiasis, o el mucocele que requieren intervención odontológica (65,68-70).

La litiasis es una enfermedad que se produce cuando se forman cálculos en los conductos de drenaje de las glándulas salivales, en porcentaje de 80 a

90% en la glándula submandibular y 10% en glándula parótida y en último lugar en las glándulas sublinguales y salivales menores (65,71).

El mucocele también hace parte de una patología salival en la que se origina por una retención de mucosa a nivel de las glándulas salivales menores causado por un traumatismo en el labio que produce una acumulación de secreciones salivales en el tejido; mientras que la ránula se produce cuando el moco se acumula en el sistema de conductos de la glándula sublingual (70).

Además, también se pueden presentar tumores benignos (como el adenoma pleomorfo, el mioepitelioma, el tumor de Warthin) y los tumores malignos (carcinoma mucoepidermoide) (65).

El tratamiento para todas estas patologías consiste en la escisión simple de las lesiones no neoplásicas y la extensión de la escisión con márgenes de 1 cm, en las lesiones tumorales. Y para el tratamiento de patologías de las glándulas sublinguales, incluida la ránula, se prevé la extirpación completa de la glándula (65,72). La evidencia no fundamenta, ni justifica el uso de antibióticos perioperatorios, aún menos como tratamiento (73). Sin embargo, como medio de desinfección del sitio quirúrgico se recomienda irrigaciones de Clorhexidina 0,12% (74).

7.2.8. Cirugía ortognática

La cirugía ortognática se define como la cirugía reconstructiva, en la que comúnmente se emplea para tratar los problemas relacionados con asimetrías faciales y avance maxilomandibular. La cirugía ortognática se realiza comúnmente para tratar la mala alineación, los problemas relacionados con el contorno facial y la apnea obstructiva del sueño. Tiene como objetivo reposicionar el maxilar, la mandíbula y el mentón, y los procedimientos comúnmente utilizados incluyen la osteotomía LeFort I y la osteotomía de división sagital bilateral (BSSO) con o sin genioplastia ósea. Los procedimientos en la mandíbula tienen un mayor riesgo de infección posoperatoria en comparación con otros procedimientos maxilofaciales (75-78).

El uso preventivo de antibióticos para disminuir la posibilidad de infección después de someterse a una cirugía ortognática es ampliamente aceptado en la comunidad médica. Sin embargo, existe un desacuerdo sobre el antibiótico preferido, la dosis y duración de la administración (79). Se sugieren los siguientes medicamentos: amoxicilina y ácido clavulánico, ampi-

cilina o cefalosporinas, efectivo contra bacterias aeróbicas estreptococos y cocos grampositivos anaeróbicos (80).

7.2.9. Trauma maxilofacial

El trauma facial representa una de las patologías más frecuentes para todas las edades en los servicios de urgencia. Una fractura es una ruptura en el tejido óseo de cualquier hueso, esto ocurre cuando el mismo es sometido a un esfuerzo excesivo que supera su resistencia, ya sea debido a una sobrecarga única o múltiple, la cual se puede producir en milésimas de segundos por accidentes de tránsito, deportes de contacto, caídas, agresiones físicas o mordeduras de animales (81,82).

Las fracturas mandibulares son las segundas fracturas faciales más comunes después de las fracturas nasales. Estas fracturas suelen ser causadas por una contusión directa. Las fracturas dentoalveolares son un tipo de fractura mandibular en la que se puede sentir movilidad dental. En estos casos, el tratamiento puede incluir la ferulización o, en el peor de los casos, la exodoncia (72,83).

La administración de profilaxis antibiótica en el trauma oclusal va a depender de la zona de fractura y el tipo, es decir, si son cerradas o abiertas con o sin exposición al medio. La mandíbula suele infectarse más, por lo que la profilaxis sería lo más adecuado (84).

7.2.10. Cirugía de la articulación temporomandibular

La articulación temporomandibular (ATM) conecta los huesos del cráneo con el maxilar inferior, es esencial en las funciones básicas de la vida, ya que es central en la masticación, el habla, la deglución y las expresiones faciales. Existen un gran número de trastornos para describir cuando hablamos de patologías de la ATM, y se clasifican en: origen traumático, neoplásico autoinmune, infeccioso. Los procedimientos quirúrgicos para alivio de anomalías temporomandibulares pueden englobar tanto el reemplazo de la articulación como la artrocentesis, artroscopia, artroplastia, condilectomía (72,84-88).

No existe evidencia completamente acertada que se deba administrar profilaxis antibiótica; pero de ser el caso de riesgo potencial de infección se recomienda profilaxis antibiótica por vía IV antes de la cirugía, principalmente amoxicilina, cefazolina, clindamicina, cefuroxima o incluso

vancomicina (84).

7.2.11. Cirugía labio fisurado y paladar hendido

El labio fisurado, y el paladar hendido llamados por sus nombres etiológicos queiloquisis y palatoquisis respectivamente, son deformidades congénitas en donde se observa un desarrollo incompleto de las estructuras faciales durante el período de gestación. Son patologías congénitas orofaciales muy frecuentes, aproximadamente 1,8 casos por cada mil partos. Clínicamente se observan fisuras donde los elementos del labio y el maxilar están desplazados e hipoplásicos, la gravedad varía desde una hendidura en la zona del labio y el bermellón, hasta una hendidura profunda entre las apófisis palatinas. Su verdadera etiología es desconocida, pero se presume que un tercio de los casos corresponden a antecedentes familiares hereditarios, y los otros dos tercios indican que la causa puede ser por factores ambientales teratógenos, y factores que van desde fármacos como la fenitoína, ácido valproico, metrotexato, déficit de ácido fólico, consumo de tabaco, enolismo, exposición a radiación, y obesidad materna (72,89-91).

Los niños con esta condición clínica tienen una flora potencialmente patógena que puede provocar dehiscencia de la herida, hospitalización prolongada y toxicidad sistémica, por tanto, estos riesgos confirman la necesidad de antibióticos profilácticos para estos procedimientos (92).

El trauma mecánico en el paladar duro después de la palatoplastia puede ser causado por el paciente que se lleva los dedos a la boca, come alimentos sólidos o se alimenta con un biberón, lo cual puede aumentar el riesgo de formar fístulas en el postquirúrgico. En este contexto se administra: amoxicilina y ácido clavulánico, y metronidazol (92).

7.3. Anestesia en cirugía oral y maxilofacial

En cirugía el primer paso fundamental para el control del dolor es el uso de anestésicos locales, estos fármacos bloquean los canales de sodio en la membrana de los tejidos interrumpiendo el inicio y propagación de los impulsos nerviosos en los axones con el objetivo de suprimir las sensaciones. Los dos anestésicos locales más utilizados son la lidocaína al 2% y articaína al 4%, la adición de agentes vasoconstrictores contribuye a mejorar la

profundidad y duración de la anestesia, disminuir la toxicidad sistémica y aumentar la hemostasia durante el procedimiento quirúrgico. El agente vasoconstrictor más común que se usa junto con la lidocaína y la articaína es la epinefrina (93,94).

En términos generales la epinefrina tiene un efecto potente sobre los receptores beta, tanto los receptores alfa como los receptores beta se ven involucrados en la respuesta vasoconstrictora de la epinefrina, sin embargo, su efecto principal en la vasoconstricción de los vasos sanguíneos periféricos se atribuye a la estimulación de los receptores alfa uno, mientras que el efecto de los receptores beta uno aumenta la frecuencia cardiaca y la tensión arterial. El suministro progresivo de epinefrina en dosis superiores a las utilizadas en odontología conduce a un aumento de la actividad cardiovascular y del consumo de oxígeno (93).

En las últimas décadas, la anestesia general se ha reemplazado por sedación consciente para procedimientos dentales. Este enfoque mantiene la comodidad del paciente al tiempo que garantiza la seguridad y reduce el tiempo hasta el alta. Se han propuesto diferentes medicamentos, como por ejemplo benzodiazepinas, óxido nitroso (N₂O), opioides, barbitúricos, agonistas del receptor adrenérgico alfa-2, fitoterápicos, entre otros (95,96).

En los procedimientos que involucren la anestesia general, y por el compromiso la vía aérea sea cual sea el procedimiento que se realizará una vez asegurada la vía aérea, la anestesia puede mantenerse con anestesia total intravenosa (TIVA) o con anestésicos volátiles, o una combinación de ambos como se describió anteriormente. Además, se utiliza ventilación controlada con un relajante muscular de acción intermedia como atracurio y vecuronio (97).

La analgesia intraoperatoria se proporciona preferiblemente con opioides de acción corta como el fentanilo, mientras que la dexametasona se puede administrar de forma intraoperatoria para reducir la hinchazón postoperatoria, y como profiláctico contra las náuseas y los vómitos postoperatorios (NVPO).

Las cirugías ortognáticas se asocian con una alta incidencia de NVPO, por lo tanto, se deben administrar antieméticos adicionales como el ondansetrón antes de la extubación, especialmente si se planean cables interdentes. La hipotermia puede ser una complicación potencial de las



cirugías ortognáticas prolongadas. Por lo tanto, se debe controlar la temperatura y se deben usar medidas de calentamiento como líquidos intraoperatorios, colchones de aire forzado, si existe el temor de que las vías respiratorias comprometan la extubación, se debe realizar una traqueotomía de forma electiva (94,97).

Véase Capítulo 4 para más información.

7.4. Manejo del dolor e inflamación

El uso de analgésicos preoperatorios puede ayudar a atenuar la sensibilización central, mientras que la sensibilización periférica postoperatoria podría inhibirse mediante la administración de analgésicos postoperatorios (98,99).

La analgesia preventiva podría ser el método más efectivo para controlar el dolor postoperatorio, por lo tanto, para las extracciones dentales y los procedimientos quirúrgicos orales menores, los analgésicos deben administrarse antes de la operación para mitigar el dolor posoperatorio y reducir el requerimiento de dosis de analgésicos postoperatorios, lo que respalda un mejor proceso de curación (98).

Véase Capítulo 3 para más información.

7.4.1. Analgesia multimodal

La analgesia multimodal es un enfoque terapéutico que suele utilizar la combinación de medicamentos para controlar el dolor, optimizando el alivio y minimizando los efectos secundarios. En odontología, este enfoque es particularmente útil para manejar el dolor postoperatorio y el malestar asociado con procedimientos invasivos como extracciones dentales, cirugías periodontales y endodoncias. Una de las opciones más estudiadas es la combinación de paracetamol e ibuprofeno que mejora las condiciones de dolor e inflamación. Aunque también se reportan estudios que combinan AINES con analgésicos o corticoides. En un estudio compararon el efecto antiinflamatorio de la combinación preoperatoria de dexametasona más diclofenaco, y la combinación preoperatoria de dexametasona más ketorolaco en una cirugía de tercer molar mandibular. Los resultados mostraron que la combinación preoperatoria de dexametasona con diclofenaco proporcionó una analgesia significativa en comparación con la combinación preope-

ratoria de dexametasona con ketorolaco (100). En otro estudio comparó la efectividad analgésica de la combinación de paracetamol más clonixinato de lisina con la terapia de paracetamol más ibuprofeno en el tratamiento postoperatorio de extracciones. Los resultados mostraron que el tratamiento combinado de paracetamol juntamente con clonixinato de lisina tuvo un mejor efecto analgésico que la dosis normal de ibuprofeno y paracetamol en el manejo del dolor después de extracciones simples (101).

7.4.2. Inflamación

La inflamación es una respuesta común a cualquier procedimiento quirúrgico debido al daño en los tejidos durante la intervención. Durante la inflamación, se liberan varios mediadores químicos, como aminas vasoactivas, citocinas, especies reactivas del oxígeno, óxido nítrico, metabolitos del ácido araquidónico y neuropéptidos. Estos mediadores inducen respuestas vasculares y celulares que se manifiestan con enrojecimiento, dolor, calor, hinchazón y pérdida de función (102,103).

Los procedimientos dentales, como las extracciones, la colocación de implantes y la cirugía ortognática, causan signos de inflamación de intensidad variable según la cantidad de tejido blando y duro que se manipule durante el procedimiento, a cuanto mayor sea el daño tisular, más severa será la inflamación en los tejidos del área quirúrgica (102).

7.4.2.1. Manejo antiinflamatorio

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) son medicamentos analgésicos y antiinflamatorios que se suelen administrar después de una cirugía dental, se clasifican en función de la enzima ciclooxigenasa que inhiben, por tanto, tenemos inhibidores no selectivos, que inhiben COX1 y COX2, e inhibidores selectivos para COX2 (104). Entre los más usados tenemos por orden ibuprofeno, nimesulida, paracetamol más meloxicam, naproxeno, diclofenaco sódico, ácido acetilsalicílico, ácido mefenámico, celecoxib y etoricoxib (102,104).

El orden en el que se prescribe los antiinflamatorios varía según su respuesta, siendo recetados inicialmente los AINES, seguidos de los antiinflamatorios esteroideos o corticoides. Por los efectos adversos, los corticosteroides no se usan rutinariamente en odontología, se recomiendan solo en situaciones quirúrgicas complejas donde hay traumas quirúrgicos signifi-

cativos de moderado a severo o cuando el paciente tiene riesgo de edema excesivo, por ejemplo, dientes con lesiones profundas, dientes grandes con estructuras coronarias debilitadas o raíces muy divergentes en hueso denso, extracciones múltiples con remodelado alveolar extenso, resecciones en bloque y otros procedimientos extensos. Entre los corticoides más usados están dexametasona y betametasona por vía parenteral (104).

7.5. Hemostasia

El manejo farmacológico de la hemostasia en odontología es fundamental para prevenir y controlar el sangrado durante y después de los procedimientos dentales. Entre las estrategias farmacológicas se incluyen agentes hemostáticos locales y sistémicos que ayudan a promover la coagulación y minimizar las hemorragias. Aquí se detallan algunas opciones utilizadas en la práctica odontológica (105,106):

7.5.1. Manejo farmacológico

7.5.1.1. Esponja hemostática

Las esponjas de gelatina, conocidas comercialmente como GELATAMP®, son una estructura porosa de gelatina y polvo de plata que produce un efecto antibacteriano y es utilizado como un agente hemostático local. Estas esponjas son útiles en la hemostasia primaria después de una extracción dental, gracias a su capacidad higroscópica absorben varias veces su peso, lo que permite la formación de un coágulo (107).

7.5.1.2. Ácido tranexámico

El ácido tranexámico (TXA) es un agente antifibrinolítico de uso común para el tratamiento o la prevención de hemorragias. Las indicaciones para TXA son variadas, incluyendo sangrado menstrual abundante, traumatismo, hemorragia posparto, lesión cerebral traumática y hemorragia quirúrgica, en alveolos o en procesos quirúrgicos se coloca el ácido tranexámico con el fin de controlar la hemostasia. El ácido tranexámico puede venir en presentaciones comerciales en forma de enjuague bucal o gel. En una investigación llevada a cabo, se ha comprobado que la utilización de un gel de ácido tranexámico (KIN EXOGEL®) en pacientes que reciben tratamiento con anticoagulantes orales presenta beneficios, como la aceleración del

proceso de cicatrización y la reducción del tiempo de sangrado durante las primeras 48-72 horas (108-110).

7.5.1.3. Colágeno y alginato

Compuestos químicos como el colágeno promueven la adhesión plaquetaria y la formación de coágulos. En el sitio del sangrado, el colágeno subendotelial no solo forma el sistema de tapón plaquetario en la hemostasia primaria, sino que también inicia la cascada de coagulación en la hemostasia secundaria. En cambio, el alginato es un polisacárido obtenido de algas pardas que forma fácilmente geles a través de la interacción iónica con calcio, por lo tanto, apósitos a base de alginato de calcio, comercializado como KENDALL® presentan mejores propiedades hemostáticas que las gasas tradicionales (111).

7.5.1.4. Sulfato férrico

Es un compuesto con un efecto necrosante, actúa mediante una reacción química donde los iones de hierro y sulfato contactan con las proteínas de la sangre, provocando una aglutinación. Una presentación comercial es el VISCOSTAT® un gel de Sulfato Férrico al 20%, comúnmente utilizado para una coagulación instantánea controlando el sangrado en cuestión de segundos (112).

7.5.1.6. Cloruro de aluminio

Es un compuesto hemostático con características muy similares al sulfato férrico, excluyendo sus efectos perjudiciales. Una presentación comercial es el VISCOSTATÒ CLEAR-GEL®, es un gel hemostático viscoso de cloruro de aluminio al 25%, y suele ser útil en sangrados leves sin dejar residuos (112).

7.5.1.7. Trombina

La trombina tópica se utiliza para detener el sangrado en pequeños capilares y venas. Esta sustancia activa las vías de coagulación extrínseca e intrínseca y actúa rápidamente para convertir el fibrinógeno en fibrina en la sangre y detener el sangrado. Se comercializa como OCTAPLEX® 500 es una solución inyectable que contiene complejo de protrombina humano, está indicado para el control y prevención del sangrado y cuando existe deficiencia de los factores de coagulación del complejo de protrombina (112).

Referencias bibliográficas

1. Cooper T, Schenberg K, Smith L, Bobinskas A. Oral and Maxillofacial Surgery and Oral Surgery — what's the difference? A Western Australian dental student survey. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2020;58(10):1276-81.
2. Sifuentes-Cervantes JS, Carrillo-Morales F, Castro-Núñez J, Cunningham LL, Van Sickels JE. Third molar surgery: Past, present, and the future. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2021;132(5):523-531.
3. Baker J, Leavitt A, Jundt JS. Practice Management in Oral and Maxillofacial Surgery. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am.* 2019;31(4):601-609.
4. Poblete F, Dallaserra M, Yanine N, Araya I, Cortés R, Vergara C, et al. Incidencia de complicaciones post quirúrgicas en cirugía bucal. *Int. j interdiscip. dent.* 2020;13(1): 13-16.
5. Reddy CL, Patterson RH, Wasserman I, Meara JG, Afshar S. Oral and Maxillofacial Surgery: An Opportunity to Improve Surgical Care and Advance Sustainable Development Globally. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am.* 2020;32(3):339-354.
6. Habib AM, Wong AD, Schreiner GC, Satti KF, Riblet NB, Johnson HA, et al. Postoperative prophylactic antibiotics for facial fractures: A systematic review and meta-analysis. *Laryngoscope.* 2019; 129(1):82-95.
7. Blatt S, Al-Nawas B. A systematic review of latest evidence for antibiotic prophylaxis and therapy in oral and maxillofacial surgery. *Infection.* 2019; 47(4):519-555.
8. Oppelaar MC, Zijtveld C, Kuipers S, Ten Oever J, Honings J, Weijs W, Wertheim HFL. Evaluation of Prolonged vs Short Courses of Antibiotic Prophylaxis Following Ear, Nose, Throat, and Oral and Maxillofacial Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2019;145(7):610-616.

9. Villares D., Rodríguez A., Ruiz C., Romero M. Análisis de las causas de exodoncia en la población infantil atendida en una clínica universitaria. *Rev Pediatr Aten Primaria*. 2016; 18(70): 73-79.
10. Sukegawa S, Yokota K, Kanno T, Manabe Y, Sukegawa-Takahashi Y, Masui M, Furuki Y. What are the risk factors for postoperative infections of third molar extraction surgery: A retrospective clinical study? *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2019;24(1):e123-e129.
11. Nowzari H, Rodriguez AE. Impacted teeth: Closed flap surgery. *J Esthet Restor Dent*. 2019;31(3):233-239.
12. Magraw CB, Golden B, Phillips C, Tang DT, Munson J, Nelson BP, White RP Jr. Pain with pericoronitis affects quality of life. *J Oral Maxillofac Surg*. 2015;73(1):7-12.
13. Schmidt J, Kunderova M, Pilbauerova N, Kapitan M. A Review of Evidence-Based Recommendations for Pericoronitis Management and a Systematic Review of Antibiotic Prescribing for Pericoronitis among Dentists: Inappropriate Pericoronitis Treatment Is a Critical Factor of Antibiotic Overuse in Dentistry. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(13):6796.
14. Schalch TO, Martimbianco ALC, Gonçalves MLL, Motta LJ, Santos EM, Cecatto RB, Bussadori SK, Horliana ACRT. Interventions for Early-Stage Pericoronitis: Systematic Review of Randomized Clinical Trials. *Antibiotics (Basel)*. 2022;11(1):71.
15. de Oliveira Neto PJ, de Souza Maliska MC, Sawazaki R, Asprino L, de Moraes M, Moreira RW. Temporal abscess after third molar extraction in the mandible. *Oral Maxillofac Surg*. 2021;16(1):107-10.
16. Kuo J, Lin YT, Lin YTJ. Odontogenic cellulitis in children requiring hospitalization. *J Dent Sci*. 2013;8(2):129-32.
17. Giunta Crescente C, Soto de Facchin M, Acevedo Rodríguez AM. Medical-dental considerations in the care of children with facial cellulitis of odontogenic origin. A disease of interest for pediatricians and pediatric dentists. *Arch Argent Pediatr*. 2018;116(4):e548-e553.

18. Sugai T, Nishie W. Odontogenic facial cellulitis. *BMJ Case Rep.* 2020;13(12):e239381.
19. Wakhloo T. Facial Cellulitis Due to Type I Talon Cusp in a Pediatric Patient: A Case Report. *Cureus.* 2023;15(1):e34011.
20. Słotwińska-Pawlaczyk A, Orzechowska-Wylgała B, Latusek K, Roszkowska AM. Analysis of Clinical Symptoms and Biochemical Parameters in Odontogenic Cellulitis of the Head and Neck Region in Children. *Children (Basel).* 2023;10(1):172.
21. Cooper L, Stankiewicz N, Sneddon J, Seaton RA, Smith A. Indications for the use of metronidazole in the treatment of non-periodontal dental infections: a systematic review. *JAC Antimicrob Resist.* 2022;4(4).
22. Stosic B, Sarcev I, Mirkovic S, Medic D, Novakovic M, Soldatovic I, et al. Use of antibiotics after lower third molar surgery - useful or harmful procedure? A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Srp Arh Celok Lek.* 2022; 150(7-8):407-13.
23. Coarc AS, Golu V, Temistocle DLB, Fril A, Petrovan C, Cosarca S, et al. The Effect of Beech Bark Extract in the Reduction of Discomfort from Acute Pericoronitis. *Appl. Sci.* 2022;12(23):12351.
24. Heboyan A, Avetisyan A, Karobari MI, Marya A, Khurshid Z, Rokaya D, Zafar MS, Fernandes GVO. Tooth root resorption: A review. *Sci Prog.* 2022;105(3):368504221109217.
25. Puello C., Barrios L., Puello E., Díaz A. Correlation of clinical, radiographic and histological diagnoses of apical dental lesions. *Rev. Odont. Mex.* 2017; 21:22-9.
26. Grybien V, Juozaitis D, Kubilius K. Diagnostic methods and treatment strategies of impacted maxillary canines: A literature review. *Stomatologija.* 2019;21(1):3-12.
27. Hounsome J, Pilkington G, Mahon J, Boland A, Beale S, Kotas E, Renton T, Dickson R. Prophylactic removal of impacted mandibular third molars: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2020;24(30):1-116.

28. Sánchez Velásquez J, Barahona RMM. Caninos retenidos, características clínicas, métodos diagnósticos y tratamiento odontológico. Revisión bibliográfica. *Odontol. Act.* 2022;7(3):65-74.
29. González AB, Rabassa ZC, Varona YBM de, Marrero YP, Sánchez TB. Corrección periodóncica ortodóncica de diente retenido. *CCM.* 2021;25(4).
30. Sologova D, Diachkova E, Gor I, Sologova S, Grigorevskikh E, Arazashvili L, et al. Antibiotics Efficiency in the Infection Complications Prevention after Third Molar Extraction: A Systematic Review. *Dent J (Basel).* 2022;10(4):72.
31. Bina B, Hersh EV, Hilario M, Alvarez K, McLaughlin B. True Allergy to Amide Local Anesthetics: A Review and Case Presentation. *Anesth Prog.* 2018;65(2):119-123.
32. Levene JL, Weinstein EJ, Cohen MS, Andreae DA, Chao JY, Johnson M, Hall CB, Andreae MH. Local anesthetics and regional anesthesia versus conventional analgesia for preventing persistent postoperative pain in adults and children: A Cochrane systematic review and meta-analysis update. *J Clin Anesth.* 2019; 55:116-127.
33. Laguna JJ, Archilla J, Doña I, Corominas M, Gastaminza G, Mayorga C, Berjes-Gimeno P, Tornero P, Martin S, Planas A, Moreno E, Torres MJ. Practical Guidelines for Perioperative Hypersensitivity Reactions. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2018;28(4):216-232.
34. Baek JH, Kim BO, Lee WP. Implant Placement after Closure of Oroantral Communication by Sinus Bone Graft Using a Collagen Barrier Membrane in the Shape of a Pouch: A Case Report and Review of the Literature. *Medicina (Kaunas).* 2021;57(6):626.
35. Kiran Kumar Krishanappa S, Eachempati P, Kumbargere Nagraj S, Shetty NY, Moe S, Aggarwal H, Mathew RJ. Interventions for treating oro-antral communications and fistulae due to dental procedures. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;8(8):CD011784.
36. Azzouzi A, Hallab L, Chbicheb S. Diagnosis and Management of oro-antral fistula: Case series and review. *Int J Surg Case Rep.* 2022; 97:107436.

37. Taberner-Vallverdú M, Sánchez-Garcés MÁ, Gay-Escoda C. Efficacy of different methods used for dry socket prevention and risk factor analysis: A systematic review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2017;22(6):e750-e758.
38. Ku nierek W, Brzezi ska K, Nijakowski K, Surdacka A. Smoking as a Risk Factor for Dry Socket: A Systematic Review. *Dent J (Basel)*. 2022;10(7):121.
39. Mamoun J. Dry Socket Etiology, Diagnosis, and Clinical Treatment Techniques. *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg*. 2018;44(2):52-58.
40. Rakhshan V. Common risk factors of dry socket (alveolitis osteitis) following dental extraction: A brief narrative review. *J Stomatol Oral Maxillofac Surg*. 2018;119(5):407-411.
41. Lim K, Widyarman AS. The Comparison of Metronidazole, Clindamycin, and Amoxicillin Against *Streptococcus sanguinis*. *JIDA*. 2018;1(1).
42. Sadeghi SH, Sharifi S, Dizaj SM, Ghavimi MA, Shahi S, Ghoreishizadeh A, et al. Antimicrobial agent containing absorbable gelatin sponge to prevent dry socket: A systematic review. *Open Dent J*. 2022;16(1).
43. Stosic B, Sarcev I, Mirkovic S, Bajkin B, Soldatovic I. A comparative analysis of the efficacy of moxifloxacin and cefixime in the reduction of postoperative inflammatory sequelae after mandibular third molar surgery. *Vojnosanit Pregl*. 2022;79(4):359-67.
44. Momand P, Becktor JP, Naimi-Akbar A, Tobin G, Götrick B. Effect of antibiotic prophylaxis in dental implant surgery: A multicenter placebo-controlled double-blinded randomized clinical trial. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2022;24(1):116-24.
45. Wagner J, Spille JH, Wiltfang J, Naujokat H. Systematic review on diabetes mellitus and dental implants: an update. *Int J Implant Dent*. 2022;8(1).
46. Rodríguez Sánchez F, Rodríguez Andrés C, Arteagoitia I. Which antibiotic regimen prevents implant failure or infection after dental implant surgery? A systematic review and meta-analysis. *J Craniomaxillofac Surg*. 2018;46(4):722-36.

47. Arteagoitia I, Rodríguez-Andrés C, Rodríguez-Sánchez F. Antibiotic prophylaxis habits in dental implant surgery among dentists in Spain. A cross-sectional survey. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2018 ;23(5):608-26.
48. García-Calderón AG, Donohue-Cornejo A, Cuevas-González MV, Ávila-Valdéz R, Cuevas-González JC. Periimplantitis: Revisión de la Literatura. *Int. J. Odontostomat*. 2016;10(2):255-60.
49. Hussain MW, Abullais SS, Naqash TA, Bhat MYS. Microbial Etiology and Antimicrobial Therapy of Peri-implantitis: A Comprehensive Review. *Open Dent J*. 2018; 12(1):1113-22.
50. Martelloni M, Montagner G, Trojan D, Abate R. Amniotic Membrane in Palatal Epithelial-Connective Tissue Reconstruction. *Int Med Case Rep J*. 2019; 12:349-354.
51. Deo SD, Shetty SK, Kulloli A, Chavan R, Dholakia P, Ligade S, et al. Efficacy of free gingival graft in the treatment of Miller Class I and Class II localized gingival recessions: A systematic review. *J Indian Soc Periodontol*. 2019;23(2):93-9.
52. Xu CM, Zhang JM, Wu YF, Zhao L. Research progress on substitutes for autogenous soft tissue grafts in mucogingival surgery. *Hua Xi Kou Qiang Yi Xue Za Zhi*. 2019;37(2):208-213.
53. Echevarría J, Echeverría M, Santamaría M. Periodoncia, cirugía periodontal e implantología. 1ª ed. España: Ediciones Ergon; 2011.
54. Lindhe J, Lang N. Periodontología clínica e implantología odontológica. 6ª ed. Argentina: Editorial médica panamericana; 2017.
55. Siebert T, Malachovsky I, Mikuskova K, Janickova M. Aggressive periodontitis. *Bratisl Lek Listy*. 2020;121(11):796-800.
56. Peñarrocha M, Peñarrocha D, Escoda C. Cirugía periapical básica. 2ª ed. España: Universitat de Valencia; 2019.
57. Dioguardi M, Stellacci C, La Femina L, Spirito F, Sovereto D, Laneve E, Manfredonia MF, D'Alessandro A, Ballini A, Cantore S, Lo Muzio L, Troiano G. Comparison of Endodontic Failures between Nonsurgical Retreatment and Endodontic Surgery: Systematic Review and

- Meta-Analysis with Trial Sequential Analysis. *Medicina (Kaunas)*. 2022;58(7):894.
58. Vered M, Wright JM. Update from the 5th Edition of the World Health Organization Classification of Head and Neck Tumors: Odontogenic and Maxillofacial Bone Tumours. *Head Neck Pathol*. 2022;16(1):63-75.
 59. Mosquera-Perez R, Fernández-Olavarria A, Diaz-Sanchez RM, Gutierrez-Perez JL, Serrera-Figallo MÁ, Torres-Lagares D. Stem cells and oral surgery: A systematic review. *J Clin Exp Dent*. 2019;11(12): e1181-e1189.
 60. Chiapasco M. *Tácticas y Técnicas en Cirugía Oral*. 3ª Ed. Milan: Amolca; 2015. p. 261-351.
 61. Tamiolakis P, Thermos G, Tosios KI, Sklavounou-Andrikopoulou A. Demographic and Clinical Characteristics of 5294 Jaw Cysts: A Retrospective Study of 38 Years. *Head Neck Pathol*. 2019;13(4):587-596.
 62. Slootweg PJ, El-Naggar AK. World Health Organization 4th edition of head and neck tumor classification: insight into the consequential modifications. *Virchows Arch*. 2018;472(3):311-313.
 63. Shrestha B, Subedi S. Knowledge, Attitude and Practice of Oral Biopsy Procedures among Dental Surgeons Registered with Nepal Dental Association. *J Nepal Health Res Counc*. 2020;18(1):70-74.
 64. Al-Moraissi EA, Pogrel MA, Ellis E 3rd. Enucleation with or without adjuvant therapy versus marsupialization with or without secondary enucleation in the treatment of keratocystic odontogenic tumors: A systematic review and meta-analysis. *J Craniomaxillofac Surg*. 2016;44(9):1395-403.
 65. Hupp J, Ellis E, Tucker M. *Cirugía oral y maxilofacial contemporánea*. 7ª Ed. España: Elsevier; 2020.
 66. Bava E, Ortolani A, Pantyrer M. Queratoquiste odontogénico múltiple en un paciente pediátrico. *Rev. Asoc. Odontol. Argent*. 2018; 106(1):35-40.
 67. Lal B, Kumar RD, Alagarsamy R, Shanmuga Sundaram D, Bhutia O, Roychoudhury A. Role of Carnoy's solution as treatment adjunct in jaw lesions other than odontogenic keratocyst: a systematic review. *Br J Oral*

- Maxillofac Surg. 2021;59(7):729-741.
68. Hansen JT. Netter. Anatomía Clínica. 5ª ed. Barcelona: Elsevier; 2020.
 69. Norton NS. Netter. Anatomía de Cabeza y Cuello Para Odontólogos. 2ª ed. la Ciudad Condal: Elsevier Masson; 2014.
 70. Gaudy J-F, Vacher C. Atlas de anatomía clínica y quirúrgica de los tejidos superficiales de la cabeza y el cuello. 1ª ed. La Ciudad Condal: Elsevier Masson; 2012.
 71. Rogalska M, Antkowiak L, Kasperczuk A, Scierski W, Misiolek M. Transoral Robotic Surgery in the Management of Submandibular Gland Sialoliths: A Systematic Review. J Clin Med. 2023;12(8):3007.
 72. López A, Granizo R. Cirugía Oral y Maxilofacial. 3ª ed. España: Editorial Médica Panamericana; 2011.
 73. Patel PN, Jayawardena A, Walden R, Penn E, Francis D. Evidence-Based Use of Perioperative Antibiotics in Otolaryngology. Otolaryngol Head Neck Surg. 2018;158(5):783-800.
 74. Mumtaz S, Hamrang-Yousefi Y, Tran T, Patel S. Prophylactic antibiotics for salivary gland surgery: A Pan-UK Pilot Survey. Br J Oral Maxillofac Surg. 2019;57(10): e68.
 75. Seo HJ, Choi YK. Current trends in orthognathic surgery. Arch Craniofac Surg. 2021; 22(6):287.
 76. AlAsseri N, Swennen G. Minimally invasive orthognathic surgery: a systematic review. Int J Oral Maxillofac Surg. 2018; 47(10):1299-310.
 77. Jandali D, Barrera JE. Recent advances in orthognathic surgery. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg. 2020;28(4):246-250.
 78. Weiss RO 2nd, Ong AA, Reddy LV, Bahmanyar S, Vincent AG, Ducic Y. Orthognathic Surgery-LeFort I Osteotomy. Facial Plast Surg. 2021;37(6):703-708.
 79. Naimi-Akbar A, Hultin M, Klinge A, Klinge B, Tranæus S, Lund B. Antibiotic prophylaxis in orthognathic surgery: A complex systematic review. PLoS One. 2018;13(1).

80. Kamolratanakul P, Jansisanont P. A review of antibiotic prophylaxis protocols in oral and maxillofacial surgery. *J Oral Maxillofac Surg Med Pathol.* 2018;30(5):395–404.
81. Sawatari Y. *Surgical Management of Maxillofacial Fractures.* 1ª ed. Estados Unidos: Quintessence Publishing; 2019.
82. Lee DH, Lim SC. Spontaneous Fracture of the Maxillary Sinus as a Consequence of Nose-Blowing. *J Craniofac Surg.* 2022;33(3):e222-e223.
83. Putri IL, Hutagalung MR, Narmada IB, Perdanakusuma DS. Time Recommendation and Alternative Parameters for Severe Maxillofacial Trauma Reconstruction. *IJFMT.* 2020; 14(2).
84. Milic T, Raidoo P, Gebauer D. Antibiotic prophylaxis in oral and maxillofacial surgery: a systematic review. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2021;59(6):633-642.
85. Punzi L, Oliviero F. Arthrocentesis and synovial fluid analysis in clinical practice: value of sonography in difficult cases. *Ann N Y Acad Sci.* 2009; 1154:152-8.
86. Brabyn PJ, Capote A, Muñoz-Guerra MF, Zylberberg I, Rodríguez-Campo FJ, Naval-Gías L. Arthroscopic Management of Synovial Chondromatosis of the Temporomandibular Joint. Case Series and Systematic Review. *J Maxillofac Oral Surg.* 2018;17(4):401–9.
87. Ghawsi S, Aagaard E, Thygesen TH. High condylectomy for the treatment of mandibular condylar hyperplasia: a systematic review of the literature. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2016;45(1):60–71.
88. Ma J, Jiang H, Liang L. Interpositional arthroplasty versus reconstruction arthroplasty for temporomandibular joint ankylosis: A systematic review and meta-analysis. *J Craniomaxillofac Surg.* 2015;43(7):1202–7.
89. Salari N, Darvishi N, Heydari M, Bokae S, Darvishi F, Mohammadi M. Global prevalence of cleft palate, cleft lip and cleft palate and lip: A comprehensive systematic review and meta-analysis. *J Stomatol Oral Maxillofac Surg.* 2022;123(2):110–20.
90. Tse R. Unilateral cleft lip: principles and practice of surgical management. *Semin Plast Surg.* 2012 Nov;26(4):145-55.

91. Worley ML, Patel KG, Kilpatrick LA. Cleft Lip and Palate. *Clin Perinatol.* 2018;45(4):661-678.
92. Reddy RR, Reddy SG, Banala B, Bronkhorst EM, Kummer AW, Kuijpers-Jagtman AM, et al. Placement of an antibiotic oral pack on the hard palate after primary cleft palatoplasty: a randomized controlled trial into the effect on fistula rates. *Clin Oral Investig.* 2018;22(5):1953-8.
93. Aliabadi E, Tavanafar S. Effect of 4% articaine and 2% lidocaine both with 1:100,000 epinephrine on hemodynamic changes in impacted mandibular third molar surgery: prospective, double-blinded, randomized clinical trial. *Revista Latinoamericana de Hipertension.* 2019; 14(6):682-687.
94. Harvey RA, Finkel R, Clark MA, Rey JAD, Whalen K. *Farmacología.* 5a ed. La Ciudad Condal: Lippincott Williams & Wilkins; 2012.
95. Melini M, Forni A, Cavallin F, Parotto M, Zanette G. Conscious sedation for the management of dental anxiety in third molar extraction surgery: a systematic review. *BMC Oral Health.* 2020;20(1):155.
96. Velez-León EM, Vargas KL, Cuenca-León K, Acurio-Vargas C, Zumba A, Pacheco-Quito EM. Ambulatory Sedation for Dental Procedures-Case of Cuenca, Ecuador. *Children (Basel).* 2022;9(11):1618.
97. Jacob R, Mahankali SS, Maria R, Ananathanarayana S, Sharma G, Thomas M. Anaesthesia for Maxillo Facial Surgery. En: *Oral and Maxillo-facial Surgery for the Clinician.* Singapore: Springer Nature Singapore; 2021. p. 95-117.
98. Kumar G, Shu-Lyn C, Win G, Sie L, Lakman NF, Haque N. Comparison between preoperative and post-operative administration of paracetamol, ibuprofen and mefenamic acid for post-extraction pain control. *BMRAT.* 2020;7(5):3794-8.
99. Selvido DI, Bhattarai BP, Rokaya D, Niyomtham N, Wongsirichat N. Pain in Oral and Maxillofacial Surgery and Implant Dentistry: Types and Management. *Eur J Dent.* 2021;15(3):588-598.

100. Chumpitaz-Cerrate V, Capillo-Carrillo CE, Chávez-Rimache L, Chumpitaz-Cerrate V, Capillo-Carrillo CE, Chávez-Rimache L. Efecto antiinflamatorio de la asociación dexametasona con ketorolaco o diclofenaco en cirugía de tercer molar. Ensayo clínico aleatorizado. *Rev Esp Cirug Oral y Maxilofac.* 2020;42(3):119-26.
101. Bacilio R, Millones P. Efectividad analgésica del clonixinato de lisina asociado con el paracetamol en el tratamiento posoperatorio de exodoncias. *Rev. Cienc. salud.* 2019;17(2):321-33.
102. Hernández-Viana S, Silva-Gómez N, Gálvis-Pareja DA, Martínez-Pabón MC. The use of analgesics and anti-inflammatories in an oral surgery service in Medellín, Colombia, 2013-2015. *Rev Fac Odontol Univ Antioq.* 2019;30(2):166-80.
103. Bordoni A, Danesi F, Dardevet D, Dupont D, Fernandez AS, Gille D, Nunes Dos Santos C, Pinto P, Re R, Rémond D, Shahar DR, Vergères G. Dairy products and inflammation: A review of the clinical evidence. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2017;57(12):2497-2525.
104. Dave M, Patel N. A systematic review to determine the impact of non-steroidal anti-inflammatory drugs on dental implant osseointegration. *Oral Surg.* 2020;13(1):57-66.
105. Engelen ET, Schutgens REG, Mauser-Bunschoten EP, van Es RJJ, van Galen KPM. Antifibrinolytic therapy for preventing oral bleeding in people on anticoagulants undergoing minor oral surgery or dental extractions. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;7(7).
106. Raspall G. *Cirugia Oral E Implantologia.* 2ª ed. Mexico: Editorial Medica Panamericana; 2006.
107. Romero-Crespo I, Mora-Herrera C, Quirante-Cremades A, López-Sánchez P, Gaspar-Carreño M, Achau-Muñoz R, et al. Agentes hemostáticos tópicos de uso quirúrgico. *Rev. OFIL ILAPHAR.* 2021;31(1):79-98.
108. Roberts I, Brenner A, Shakur-Still H. Tranexamic acid for bleeding: Much more than a treatment for postpartum hemorrhage. *Am J Obstet Gynecol MFM.* 2023;5(2S):100722.

109. Relke N, Chornenki NLJ, Sholzberg M. Tranexamic acid evidence and controversies: An illustrated review. *Res Pract Thromb Haemost.* 2021;5(5): e12546.
110. Ripollés-De Ramón J, Muñoz-Corcuera M, Bravo-Llatas C, Bascones-Martínez A. Aplicación de un gel de ácido tranexámico en pacientes tratados con anticoagulantes orales. *Med Clin (Barc).* 2014;143(11):484-8.
111. Liu C, Shi Z, Sun H, Zhao L, Wang X, Huang F. Tissue factor-loaded collagen/alginate hydrogel beads as a hemostatic agent. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.* 2021;109(8):1116-1123.
112. Coaguila H, Mendiola C. Agentes hemostáticos en cirugía periapical: Revisión de literatura. *Rev. Estomatol. Herediana.* 2015;25(4):318-326.



Farmacología en Odontología

se imprimió en la ciudad de Cuenca, Ecuador, en el mes
de septiembre de 2024, en la Editorial Universitaria
Católica (EDUNICA), con un tiraje de 50 ejemplares.

