

Mea Weinberg Stuart J. Froum

FÁRMACOS EN ODONTOLOGÍA

Guía de prescripción

Stuart L. Segelnick
Editor Consultor



Dr. _____
Institución _____
Céd. Prof. _____
Dirección _____

Fecha: _____

Nombre del paciente: _____
Dirección: _____

Rx
Ketorolaco trometamina, 10 mg, tabletas.
Tomar una tableta cada seis horas
durante 3 días.





1

Introducción a la farmacología

I. Definición de términos

Absorción Movimiento de un fármaco desde su sitio de administración (oral, tópico o inyección) hacia la circulación sistémica (torrente sanguíneo).

Acción farmacológica Respuesta de una materia viva a la administración de una sustancia química. Los niveles de acción farmacológica incluyen el celular o el molecular. El sitio celular de acción farmacológica se define a medida que las partes extrañas entran al cuerpo, dado que reaccionarán con al menos una porción de la célula. Ahí es donde ocurre la reacción inicial. En el nivel molecular, las moléculas del fármaco reaccionan con las moléculas del cuerpo.

Afinidad Capacidad de un fármaco para unirse al receptor y generar una respuesta terapéutica.

Biodisponibilidad Cantidad de un fármaco (expresada como porcentaje) que llega a la circulación sistémica. Por ejemplo, cualquier medicamento que se administra por vía intravenosa tiene una biodisponibilidad de 100%.

Biológicos Sustancias que se producen en forma natural en el cuerpo de un animal o una persona.

Cinética de orden cero El fármaco se elimina a una velocidad constante sin importar su concentración; es lineal en el tiempo. La eliminación de una concentración elevada de alcohol es ejemplo de una sustancia que sigue una cinética de orden cero (Weinbert, 2002; Gossel, 1998a, b).

Cinética de primer orden La velocidad de eliminación del fármaco disminuye con el tiempo, es decir, la velocidad a la que se elimina el medicamento disminuye a medida que lo hace la concentración. Casi todos de los medicamentos se eliminan del cuerpo con una cinética de primer orden.

Creatinina Producto de desecho del músculo esquelético que deriva de la degradación de la creatinina fosfato.

Depuración Medida cuantitativa de la velocidad de eliminación de un fármaco del cuerpo, dividida por su concentración.

Depuración de creatinina (DCr) Prueba que compara la concentración de creatinina en la orina con la de creatinina en la sangre y permite determinar si el funcionamiento de los riñones es normal.

Distribución Movimiento de un fármaco a través del cuerpo hacia los diversos tejidos/órganos blanco (sitio de acción) después de entrar al torrente sanguíneo.

Dosis Cantidad de medicamento que se toma en un momento determinado.

Dosis de carga (DC) Puede administrarse una dosis inicial más alta de un medicamento al iniciar un ciclo terapéutico (para obtener concentraciones plasmáticas terapéuticas con rapidez) antes de disminuirla hasta la dosis de mantenimiento más adelante. Una dosis de carga se administra el primer día de un tratamiento farmacológico.

- Dosis de mantenimiento (DM)** Dosis de medicamento que permite mantener de manera constante la concentración plasmática del fármaco dentro de un rango terapéutico. La dosis de mantenimiento se administra luego de la dosis de carga más alta que puede administrarse el primer día del tratamiento farmacológico.
- Efecto de primer paso (o metabolismo de primer paso)** Antes de que un fármaco administrado por vía oral entre a la circulación sistémica, pasa por el hígado para ser metabolizado o biotransformado. Algunos fármacos administrados por vía oral pueden sufrir un efecto de primer paso intenso, de modo que son ineficaces al momento de llegar al torrente sanguíneo, en tanto que otros sufren un efecto de primer paso leve y mantienen su eficacia original. Los medicamentos que sufren un efecto de primer paso intenso no pueden administrarse por vía oral porque son farmacológicamente ineficaces en el momento en que alcanzan la circulación general. La lidocaína es ejemplo de un fármaco que no puede administrarse por vía oral debido a que sufre un metabolismo de primer paso intenso.
- Eficacia** Capacidad de un fármaco para estimular al receptor y producir su máxima respuesta posible. Dos medicamentos pueden tener la misma eficacia, pero diferentes potencias, caso en que uno es más fuerte (mayor potencia) que el otro, pero ambos producen el mismo efecto.
- Enzimas del sistema de citocromos P450 (CYP)** Se encuentran sobre todo en el hígado y son responsables del metabolismo de muchos medicamentos. Diversas interacciones farmacológicas ocurren debido a que algunos fármacos son inhibidores o inductores del sustrato (medicamento que se está metabolizando), lo que da origen a concentraciones sanguíneas altas o bajas de uno u otro fármaco.
- Estado estable** Punto en que la velocidad de ingreso del fármaco al cuerpo es igual a la velocidad de eliminación. De este modo, la cantidad o concentración en el cuerpo alcanza una meseta.
- Fármaco** Cualquier sustancia que cambia una función normal o modifica un proceso patológico.
- Farmacocinética** Estudio de la acción del fármaco una vez que está dentro del organismo. Describe la absorción, la distribución, el metabolismo y la eliminación del fármaco del cuerpo.
- Farmacodinamia** Describe la forma en que actúa el fármaco; su mecanismo de acción. La forma en que el fármaco interactúa con los receptores y lo que ocurre una vez que se une a los mismos.
- Farmacogenética** Convergencia de la farmacología y la genética que analiza los factores genéticos que influyen en la respuesta del organismo a un medicamento.
- Farmacognosia** Estudio de los medicamentos derivados de hierbas u otras fuentes naturales.
- Farmacología** Palabra de origen griego que se define como la ciencia que trata sobre los fármacos y sus interacciones con los componentes del cuerpo.
- Farmacoterapéutica** Uso médico de los fármacos en la prevención, el diagnóstico y el tratamiento de las enfermedades.
- Evento farmacológico adverso (EFA)** Daño que resulta del uso de un fármaco. Es una respuesta desfavorable y no intencional que resulta de la administración de un medicamento. Incluye los generados por errores de medicación, como por calcular mal la dosis o leer incorrectamente una receta.
- Índice terapéutico (IT) (relación terapéutica)** Medida de la seguridad relativa de un medicamento. El índice terapéutico se expresa como la relación entre la dosis tóxica o letal (DL) y la dosis terapéutica (DT). Por ejemplo, el litio tiene un índice terapéutico estrecho, por lo que si la dosis supera tan sólo por un poco el intervalo terapéutico, puede generar toxicidad. Los pacientes deben seguir un tratamiento de mantenimiento crónico con litio para evitar la toxicidad. Por otro lado, la penicilina tiene un índice terapéutico amplio, por lo que una dosis ligeramente mayor que lo habitual no provoca toxicidad.
- Metabolismo (biotransformación)** Mecanismo primario de eliminación del fármaco del organismo. La biotransformación suele dar fin a la acción farmacológica del medicamento.
- Polifarmacia** Consumo por parte del paciente de múltiples medicamentos distintos que incluyen los de venta libre y los prescritos por el médico.
- Potencia** Fuerza del medicamento.
- Profármaco** Fármaco que se activa sólo después de que se ingiere y se metaboliza en el hígado. La codeína se convierte de su forma inactiva en su forma farmacológicamente activa, la morfina, mediante su metabolismo de primer paso.
- Profilaxis con antibióticos** Antibiótico que se administra para prevenir una infección.
- Intervalo terapéutico** Rango de dosis de un fármaco que consigue la respuesta farmacológica deseada.

Reacción farmacológica adversa (RFA) Daño al organismo debido a un medicamento que se prescribió en forma adecuada (p. ej., un fármaco que se administró en dosis normales y por la vía indicada). Algunos ejemplos de este tipo de reacción son la alergia a la penicilina o el efecto colateral (secundario) de un medicamento.

Terapéutica Rama de la medicina que se enfoca en el tratamiento de una enfermedad.

Toxicología Estudio de los venenos y las intoxicaciones.

Unión a proteínas Acoplamiento de un fármaco a las proteínas del plasma. Los fármacos que se unen a una proteína se encuentran inactivos y se activan en la forma libre no unida.

Vida media de eliminación ($t_{1/2}$) Tiempo requerido para reducir 50% la cantidad o la concentración del fármaco en el cuerpo. Sin embargo, una vez que la primera mitad ha desaparecido, le tomará al cuerpo más tiempo eliminar el 50% restante. Por lo general se requieren alrededor de cinco vidas medias para eliminar 99% del medicamento. Para determinar el tiempo que se necesita para que 99% de un fármaco se elimine del cuerpo, se multiplica la vida media del fármaco por 5.

II. Farmacocinética

P. ¿Cuál es la definición de farmacocinética y por qué es importante conocerla?

R. La farmacocinética describe las acciones del fármaco a medida que se mueve por el organismo y la forma en que el cuerpo influye sobre las concentraciones del medicamento. Resulta más fácil recordar la farmacocinética usando el acrónimo ADME (A = absorción hacia la circulación sistémica; D = distribución a los tejidos y órganos blanco; M = metabolismo o biotransformación; E = eliminación del organismo). Es importante conocer las bases de la farmacocinética para comprender los principios básicos de la prescripción de medicamentos. La farmacocinética (p. ej., la absorción de los fármacos en la sangre) puede verse alterada cuando ciertos antibióticos prescritos por el dentista se toman con alimentos. Debe informarse al paciente y anotar en su expediente la forma en que deben tomarse los medicamentos prescritos (p. ej., antibióticos, antimicrobianos, analgésicos, antimicóticos, antivirales, fluoruros).

P. ¿Qué factores afectan la velocidad de absorción de un fármaco?

R. Hay muchos factores gastrointestinales que pueden influir sobre la velocidad de absorción de los medicamentos hacia la circulación sistémica, que incluyen la acidez gástrica y el contenido de alimentos en el estómago.

Algunos medicamentos prescritos en odontología deben tomarse con los alimentos para atenuar la irritación gastrointestinal, algunos deben tomarse en ayuno debido a que la comida puede retrasar su absorción y otros más pueden tomarse de manera independiente al consumo de alimentos, debido a que no interfieren con su absorción. Por lo general, la absorción total del medicamento no se reduce, sino que se requiere más tiempo para su absorción. A menudo son los antibióticos los que tienen mayores restricciones en relación con los alimentos. Los antiinflamatorios no esteroides como el ibuprofeno deben tomarse con los alimentos para evitar la irritación gástrica. En los distintos capítulos se analizarán medicamentos específicos.

P. ¿Qué significa tomar un medicamento "con el estómago vacío"?

R. Significa que se debe tomar el fármaco en un lapso de una hora antes de comer o dos horas después de un alimento. Tomar un medicamento con el estómago vacío no significa mantenerse en ayuno.

P. ¿Cómo es la farmacocinética de un medicamento administrado por vía oral?

R. La farmacocinética de un fármaco de administración oral como la penicilina VK se describe a continuación (Weinberg, 2002; Gossel 1998a, b):

1. Un fármaco que se administra por vía oral se deglute y pasa por el esófago. Es importante tomar la tableta/cápsula con un vaso de agua para facilitar su paso a través del esófago y hacia el estómago.
2. En el estómago, la tableta/cápsula debe liberarse según su forma farmacéutica. Una vez que la tableta se ha "fragmentado" o la cápsula se ha "abierto" y el ingrediente activo se libera, hay una disolución del fármaco a partir de las partículas liberadas. Algunos fármacos ácidos tienen una cubierta entérica para proteger la mucosa gástrica. Las formas farmacéuticas como los jarabes o

las soluciones se encuentran ya en forma líquida de modo que están disponibles de forma inmediata para su absorción y transporte. Una cápsula de gel líquido (Aleve, Advil) se formula para disolverse con rapidez, lo que permite que el líquido dentro de la cápsula se absorba sin demora.

3. El fármaco pasa al segmento proximal del intestino delgado (duodeno) donde tiene lugar la mayor parte de la absorción hacia la circulación sistémica debido a que el intestino delgado tiene una gran área de superficie por la presencia de microvellosidades en las que pueden difundirse los fármacos.
4. A partir del intestino delgado, las moléculas del medicamento son *absorbidas* hacia el torrente sanguíneo. Muchos factores pueden afectar la velocidad y el grado de absorción del fármaco, lo que incluye alimentos y minerales. Por ejemplo, la tetraciclina no debe administrarse junto con lácteos o minerales (p. ej., hierro, calcio, magnesio) debido a que se forman complejos insolubles en el tracto intestinal, lo que hace más lenta la absorción. Esto puede evitarse al tomar tetraciclina 1 o 2 horas antes o después del producto lácteo/mineral. Algunos antibióticos (p. ej., tetraciclina) deben tomarse en ayunas (una hora antes o dos horas después de las comidas), lo que aumenta la tasa de absorción. La mayor parte de los antibióticos pueden tomarse sin tomar en cuenta la ingesta (con o sin alimentos) pero si hay alteraciones gástricas hay que hacerlo con los alimentos (Huang et al., 2009).
5. La absorción ocurre cuando un fármaco no se encuentra ionizado o en su forma cargada y si es más liposoluble. Casi todos los fármacos se combinan con una sal para aumentar su absorción (p. ej., clorhidrato de lidocaína, clorhidrato de tetraciclina, iclato de doxiciclina, trihidrato de amoxicilina).
6. Antes de que un fármaco administrado por vía oral alcance la circulación sistémica, viaja al hígado a través de la vena porta, donde es expuesto de inmediato al metabolismo a cargo de las enzimas hepáticas (Huang et al., 2009). Esta primera exposición se conoce como **efecto de primer paso**. Algunos fármacos se inactivan, como la lidocaína o la morfina que pasan por un extenso efecto de primer paso se inactivan, por lo que no pueden administrarse por vía oral. El diazepam (Valium) tiene una biodisponibilidad cercana a 100% (metabolismo de primer paso bajo) por lo que sus dosis por vía oral e intravenosa son similares. Las vías alternas de administración que evitan el efecto de primer paso incluyen la sublingual, rectal o parenteral (intravenosa, intramuscular y subcutánea) (Pond & Tozer 1984; Fagerholm 2007).
7. Una vez que llega a la circulación sistémica, el fármaco se distribuye por la sangre hacia los diversos órganos. Muchos medicamentos se unen a proteínas circulantes, como la albúmina (fármacos ácidos) y glucoproteínas (fármacos básicos). Los medicamentos con gran unión a proteínas no son activos y sólo lo es el medicamento libre que no está unido a proteínas.
8. Una vez que el fármaco ha ejercido sus acciones, debe eliminarse del cuerpo. La primera parte de la eliminación incluye el **metabolismo** o **biotransformación**, que ocurre sobre todo en el hígado. Puede ser que un fármaco requiera pasar varias veces por el hígado antes de ser metabolizado por completo. La biotransformación convierte las moléculas liposolubles del medicamento en metabolitos y productos finales que son más hidrosolubles y fáciles de eliminar del cuerpo. La mayor parte de los procesos de conversión farmacológica ocurre en el hígado por medio de enzimas metabolizadoras llamadas enzimas microsómicas. Estas enzimas, que también se conocen como enzimas del **citocromo P450 (CYP)** son las enzimas principales encargadas de la oxidación de muchos medicamentos. Hay muchas isoenzimas distintas que metabolizan diferentes fármacos (p. ej., la CYP3A4 actúa sobre muchos medicamentos para uso odontológico). Diversas interacciones fármaco-fármaco o fármaco-alimento ocurren mediante enzimas microsómicas. Algunos medicamentos conocidos como **profármacos** (p. ej., la codeína es transformada por la enzima hepática CYP2D6 en su forma activa, la morfina) carecen de actividad farmacológica a menos que se metabolicen primero en el organismo para obtener forma activa (Weinberg, 2002).
9. **Eliminación del fármaco:** ahora el metabolito más hidrosoluble debe eliminarse del cuerpo. La principal vía de eliminación del mismo es por los riñones. Las enfermedades renales pueden prolongar de forma considerable la duración de la acción farmacológica y puede ser necesario que el médico ajuste la dosis. Ocurre cierta eliminación a través de pulmones, leche materna, sudor, lágrimas, heces y bilis. Algunos medicamentos (p. ej., la tetraciclina) se eliminan en la bilis, entran al intestino delgado y finalmente se excretan en las heces. La mayor parte de la bilis retorna al hígado mediante la **circulación enterohepática** y a la larga se metaboliza en el hígado y se ex-

creta a través de los riñones. Esta vía de reabsorción es útil para prolongar la actividad (aumentando la vida media) de algunos antibióticos (Weinberg, 2002).

P. ¿Cuál es la definición de absorción farmacológica?

R. La absorción de un fármaco es el movimiento del mismo del sitio de administración a la circulación sistémica.

P. ¿Qué significa que un medicamento tenga una biodisponibilidad de 100%?

R. La biodisponibilidad describe la fracción del fármaco administrado que llega hasta la circulación sistémica. La determinan la velocidad y el grado de absorción, así como la cantidad de fármaco que se absorbe. Indica que el medicamento se absorbe en su totalidad hacia la sangre. Sólo aquellos fármacos que se administran por vía intravenosa tienen una biodisponibilidad de 100% porque el total del medicamento entra directamente a la sangre. Un fármaco que se administra por vía oral sufre un extenso metabolismo de primer paso (o efecto de primer paso) al pasar primero por el hígado, donde se metaboliza y puede inactivarse casi del todo antes del momento en que alcanza la circulación sistémica. Un medicamento de este tipo tiene una baja biodisponibilidad.

P. ¿Cuál es el primer paso en la absorción farmacológica?

R. La desintegración de la forma farmacéutica para obtener una sustancia que pueda absorberse con facilidad es el primer paso antes de que el medicamento sea absorbido en el intestino delgado. El estómago debería ser el primer sitio de absorción, pero en realidad es un sitio con capacidad de absorción debido a que su área de superficie es reducida. Una tableta debe desintegrarse para que se libere el ingrediente activo, lo cual toma cierto tiempo. La cápsula debe abrirse, lo que implica menos tiempo que con la tableta. Un medicamento en solución se encuentra ya en forma líquida, por lo que se absorbe con facilidad y se desintegra y absorbe con mayor rapidez que todas las otras formas farmacéuticas de administración oral. El orden de biodisponibilidad es solución oral > suspensión oral > cápsula > tableta (Lloyd *et al.*, 1978).

P. ¿Hay absorción sistémica de un anestésico tópico que se aplica en la superficie de la encía?

R. Sí. El objetivo de las presentaciones tópicas es maximizar la concentración del fármaco en el sitio blanco, al tiempo que se minimizan los posibles efectos adversos sistémicos. Aunque no se desee la absorción del fármaco puede ocurrir en cierto grado, sobre todo si el medicamento se aplica sobre una piel o encía con abrasiones.

Debido a su naturaleza lipofílica, el estrato córneo de la piel puede actuar como reservorio para diversos medicamentos. En consecuencia, los efectos locales del fármaco pueden ser lo suficientemente prolongados como para permitir la aplicación una vez al día. Por ejemplo, la aplicación de una dosis diaria de preparados de corticoesteroides es tan eficaz como múltiples aplicaciones en la mayor parte de las circunstancias. El acceso directo a la piel puede predisponer al paciente a aplicaciones tópicas frecuentes, lo que aumenta el riesgo de efectos sistémicos adversos.

P. ¿Cómo pasa un fármaco hacia la circulación sistémica?

R. Un fármaco debe atravesar varias membranas celulares para llegar a la sangre; debe tener cierta hidrosolubilidad para atravesar por líquidos acuosos y cierta liposolubilidad para pasar por la membrana celular, la cual tiene dos capas de fosfolípidos.

P. ¿Cuál es la finalidad de añadir epinefrina a un anestésico local?

R. La epinefrina es un vasoconstrictor que actúa constriñendo los vasos sanguíneos y disminuyendo de esta forma el flujo de sangre en el área en que se inyecta la solución anestésica. Esto permite que la misma permanezca más tiempo en el sitio de acción, y más lenta la absorción de la solución anestésica. Además, al actuar como vasoconstrictor atenúa el sangrado en el sitio quirúrgico.

P. ¿Qué es la distribución farmacológica y qué factores influyen sobre ella?

R. La **distribución** farmacológica consiste en el movimiento de un fármaco en la sangre o la linfa hasta sus diversos sitios de acción del organismo. Un factor importante que afecta la distribución de un fármaco es la **unión a proteínas**. Muchos medicamentos en la sangre se unen a proteínas circulantes

como es el caso de la albúmina para, aquellos que son ácidos (p. ej., penicilina, barbitúricos, ácido acetilsalicílico, vitamina C), y de las glucoproteínas ácidas y lipoproteínas para los que son básicos (p. ej., analgésicos narcóticos, eritromicina). Cuando los fármacos se unen a proteínas plasmáticas circulan en la sangre de forma inactiva. Esta unión a las proteínas es temporal y reversible y le permite convertirse en fármaco libre. Sólo los medicamentos que no están unidos a las proteínas plasmáticas están "libres y activos" y se unen a receptores específicos en el órgano/tejido blanco. Otro factor que afecta la distribución farmacológica es el flujo de sangre en el órgano blanco.

P. ¿Cuál es la definición de concentración eficaz mínima de un medicamento?

R. La **concentración eficaz mínima (CEM)** es la cantidad necesaria de un fármaco para producir su efecto terapéutico. Es importante saber lo anterior debido a que no debe administrarse un fármaco para superar su CEM y obtener concentraciones tóxicas. La concentración ideal de un medicamento debe ubicarse entre su CEM y su concentración tóxica. Esto se conoce como el **intervalo terapéutico**. Por ejemplo, después de cirugía periodontal, se recomienda que el paciente tome ibuprofeno (Motrin, Nuprin). El paciente decide que sólo va a tomar una tableta de 200 mg al día. El paciente experimenta dolor debido a que no se alcanzó el rango terapéutico. Por lo tanto, debe tomar 2 o 3 tabletas que aumentarán la concentración plasmática de ibuprofeno hasta su intervalo terapéutico. Si la persona toma 5 o más tabletas a la vez, pueden aparecer reacciones adversas, dado que la concentración plasmática de ibuprofeno estaría fuera del intervalo terapéutico y se habría alcanzado la dosis máxima más allá de la cual el efecto analgésico no aumenta.

P. ¿Qué significa el término "dosis"?

R. La **dosis** es la cantidad del medicamento que se toma en cualquier ocasión determinada. La dosis se expresa como el peso del fármaco (p. ej., 500 mg), la cantidad de la forma farmacéutica (p. ej., una cápsula) o el volumen de líquido (p. ej., dos gotas).

P. ¿Cuál es la definición de vida media de eliminación de un medicamento?

R. La **vida media de eliminación ($t_{1/2}$)** es esencialmente la duración de acción de un medicamento. Asimismo, se utiliza para determinar su dosificación. La vida media de eliminación se define como el periodo necesario para que el medicamento disminuya su concentración inicial 50% después de su administración. La segunda vida media es cuando se elimina otro 50%, dejando 25% en la sangre. La tercera vida media es cuando se elimina otro 50%, dejando 12.5% en la sangre. Los fármacos tienen diferentes vidas medias predeterminadas. La $t_{1/2}$ del fármaco se utiliza para determinar la dosificación del medicamento y la duración de su acción farmacológica. A medida que se administran dosis repetidas de un medicamento, su concentración plasmática se acumula y alcanza un **"estado estable"**. Éste tiene lugar cuando la cantidad del fármaco en plasma alcanza una concentración que se considera eficaz. Para poder alcanzar un estado estable, la cantidad administrada del medicamento debe equilibrarse con la cantidad que se elimina del cuerpo. Suelen requerirse entre 4 y 5 vidas medias para alcanzar un estado estable clínico y alrededor de seis vidas medias antes de que 98% del medicamento se elimine del cuerpo. Por ejemplo, si un fármaco tiene una $t_{1/2}$ de 2 horas, tardará de 8 a 10 horas para alcanzar un estado estable clínico.

Los medicamentos con una $t_{1/2}$ breve se eliminan más rápido que aquellos con una $t_{1/2}$ prolongada. Por ejemplo, el clorhidrato de tetraciclina tiene una $t_{1/2}$ de 6 a 12 horas y el hclato de doxiciclina tiene una $t_{1/2}$ de 14 a 24 horas. Así, la dosis de tetraciclina es una cápsula cada 4 horas en tanto que la de doxiciclina es 100 mg cada 12 horas el día 1, y luego 100 mg al día. En promedio, la vida media de la doxiciclina es cercana a 19 horas. Al multiplicar 19 horas por 6 horas ($t_{1/2}$ promedio para eliminar 98% del cuerpo) ($19 \times 6 = 114$ horas) toma 114 horas o unos 5 días, antes de que 98% de la doxiciclina se haya eliminado del cuerpo. La penicilina VK tiene una $t_{1/2}$ de 30 minutos y la amoxicilina tiene una $t_{1/2}$ de 1 a 1.3 horas. Así, la penicilina se administra cada 6 horas y la amoxicilina cada 8 horas (Thomson, 2004a, b).

El ibuprofeno tiene una $t_{1/2}$ breve y se elimina del organismo más rápido que un medicamento con una $t_{1/2}$ mayor. El ibuprofeno requiere un esquema de dosificación más frecuente y regular de 200 a 400 mg cada 4 a 6 horas para acumularse y mantener una concentración lo suficientemente elevada en plasma para tener eficacia terapéutica.

P. ¿Cuál es la definición de volumen de distribución (V_d)?

R. El **volumen de distribución (V_d)** se refiere a la distribución del fármaco en varios tejidos del cuerpo. El volumen de distribución se calcula en referencia al volumen de líquido (es decir, plasma, líquido intersticial [el líquido entre las células] y linfa) en que un fármaco es capaz de distribuirse para llegar a los órganos. El volumen de distribución puede usarse para calcular la depuración del medicamento (Aki *et al.*, 2010; Thomson, 2004a, b).

P. ¿Qué es la biotransformación farmacológica?

R. La biotransformación (o metabolismo, como en ocasiones se le llama) de un fármaco es un proceso para terminar la acción del mismo. Por lo general la biotransformación ocurre en el hígado por las enzimas, pero también puede ocurrir en el plasma y en los riñones.

P. ¿Cuál es la importancia de la depuración farmacológica?

R. La **depuración** se refiere al volumen de líquido (p. ej., plasma) que estaría libre por completo del medicamento si la totalidad del fármaco excretado se eliminara de dicho volumen de líquido. En esencia, la depuración es la eliminación de un fármaco del plasma. Es un valor que se calcula y mide en litros/hora. La depuración indica la capacidad del hígado y los riñones para eliminar un medicamento. La depuración puede verse disminuida en los ancianos. Tanto la depuración como el V_d son valores importantes para determinar la vida media de un medicamento (Gossel, 1998a, b).

P. ¿Qué debe ocurrirle a un fármaco en el cuerpo para que produzca su efecto farmacológico?

R. La velocidad de absorción debe ser mayor que la de eliminación para que el medicamento haga efecto en el cuerpo. Por lo general la velocidad de eliminación es más lenta que la de absorción, por lo que es la velocidad de eliminación el factor que controla la presencia del fármaco en el organismo (Fujimoto, 1979).

III. Farmacodinamia

P. ¿Cuál es la definición de farmacodinamia y su relevancia en odontología?

R. La **farmacodinamia** se relaciona con el mecanismo de acción de los fármacos o con la forma en que el medicamento actúa en el organismo para producir una respuesta farmacológica, así como la relación entre la concentración farmacológica y la respuesta. Es importante conocer el mecanismo de acción de los medicamentos debido a que ayuda a entender el motivo por el cual se prescribe un fármaco.

P. ¿Cuál es la definición de afinidad farmacológica?

R. La **afinidad** es la capacidad de un fármaco de unirse a un receptor para obtener una respuesta farmacológica. Si un fármaco tiene una mayor afinidad que otro, significa que se une con más facilidad al receptor. Un medicamento con una "alta afinidad" es uno que puede producir una respuesta incluso con una dosis baja.

P. ¿Los fármacos forman enlaces fuertes con los receptores?

R. Casi todos los medicamentos se unen con debilidad a sus receptores mediante enlaces de hidrógeno, iónicos y también hidrófobos. Como se trata de enlaces débiles, el fármaco puede unirse y separarse del receptor. Algunos medicamentos se unen con fuerza al receptor mediante enlaces covalentes.

P. ¿Pueden los fármacos unirse a otros receptores además de a sus receptores específicos?

R. Sí. Por ejemplo, los antipsicóticos atípicos se unen a receptores dopaminérgicos para producir su efecto antipsicótico, pero también se unen a receptores alfa, lo cual provoca efectos adversos (como la pérdida del peso corporal), y su unión a receptores muscarínicos induce xerostomía.

P. ¿Cómo induce la mayor parte de los fármacos su respuesta terapéutica?

R. Casi todos los medicamentos tienen afinidad por un receptor específico. La mayor parte de los receptores corresponde a proteínas. Una vez que el fármaco se une al receptor ocurre una respuesta terapéutica. Los receptores tienen una estructura estérica o tridimensional, de modo que cuando el

substrato o el fármaco se une a ese receptor, el receptor sufre realineación estérica o cambia, lo que permite que el fármaco se una con mayor precisión al receptor y tenga más eficacia.

P. ¿Todos los medicamentos interactúan con receptores para inducir una respuesta terapéutica?

R. No. La epinefrina se une a los receptores alfa y beta en los órganos, pero también produce algunos de sus efectos al activar una enzima llamada adenilato ciclasa. Asimismo, los gases anestésicos no se unen a receptores en el sistema nervioso central y los antiácidos no actúan mediante interacción con receptores.

P. ¿Qué son los agonistas y los antagonistas farmacológicos?

R. Los medicamentos producen sus efectos al alterar la función de las células y los tejidos en el cuerpo o en microorganismos como las bacterias. La mayor parte de los medicamentos muestra afinidad por un receptor blanco, que suele ser una proteína en la superficie celular. Una vez que se une a un receptor, puede actuar ya sea como **agonista** (produce una respuesta de estimulación) o como **antagonista** (se ubica en el sitio del receptor y evita que el agonista se una al receptor; un antagonista no produce una respuesta terapéutica).

Por ejemplo, la epinefrina, en dosis bajas se utiliza en oftalmología como un agonista que al unirse con los receptores beta₂ produce vasodilatación en el músculo esquelético. Esta vasodilatación tiende a disminuir la resistencia periférica y por lo tanto la presión arterial diastólica. Al mismo tiempo, los receptores beta₁ (y beta₂) en el corazón se activan para aumentar el gasto cardíaco y la presión arterial sistólica. Estos dos efectos se anulan entre sí en lo que se refiere a la presión arterial media.

Un ejemplo de un antagonista es el flumazenilo (Romazicon), que es un antagonista del receptor benzodiazepínico que se utiliza para tratar la sobredosificación de benzodiazepinas. Se sitúa sobre el receptor y evita la unión de la benzodiazepina. Naloxona (Narcan) es un antagonista del receptor de los narcóticos.

P. ¿Cuál es la diferencia entre potencia y eficacia de un fármaco?

R. La **potencia** es la relación entre la dosis de un fármaco y su efecto terapéutico; se refiere a la fuerza del medicamento. La **eficacia** se refiere a la capacidad del medicamento para ejercer su efecto. Por ejemplo, tanto 500 mg de paracetamol como 200 mg de ibuprofeno producen la misma analgesia y tienen la misma eficacia, pero ibuprofeno es más potente porque se necesita una cantidad menor.

P. ¿Cuál es el índice terapéutico de un fármaco?

R. El índice terapéutico (IT) es la mediana de la dosis eficaz (DE₅₀) requerida para producir una respuesta terapéutica específica en 50% de los pacientes. La dosis letal 50 (DL₅₀) se refiere a la dosis del fármaco que será letal en 50% de un grupo de animales, no de humanos. Para determinar la seguridad del fármaco, el IT se calcula como la relación de su DL₅₀ con su DE₅₀. Algunos medicamentos (p. ej., litio, digoxina) tienen un IT estrecho, por lo que se requiere su cuantificación sistemática en sangre para asegurar que la concentración del fármaco en plasma está dentro del rango terapéutico.

P. ¿Qué es una reacción farmacológica adversa y por qué es importante reconocerla?

R. La Organización Mundial de la Salud (OMS) define una **reacción farmacológica adversa (RFA)** como cualquier respuesta a un fármaco que es nociva, no intencionada y que *ocurre cuando un medicamento se prescribe de forma apropiada en las dosis usadas de ordinario* en humanos para la profilaxis, el diagnóstico o el tratamiento de una enfermedad. Los errores médicos no se incluyen en esta definición. La osteonecrosis mandibular inducida por bifosfonatos es una RFA. Otros ejemplos de este tipo de reacciones incluyen interacciones farmacológicas, reacciones alérgicas y fenómenos adversos irritativos como los trastornos gastrointestinales (náusea, diarrea). Una interacción farmacológica ocurre cuando los efectos de un fármaco se ven alterados por los efectos de otro compuesto, lo que da como resultado un aumento o disminución de su concentración. Una reacción farmacológica debida a un medicamento es la respuesta anormal e indeseable que varía desde un exantema leve hasta la anafilaxia que pone en riesgo la vida. Una reacción alérgica no suele ocurrir la primera vez que se utiliza el medicamento. Es mucho más probable que la reacción ocurra la siguiente vez que se toma el fármaco.

P. ¿En que difiere una RFA de un efecto adverso o una alergia?

R. Un efecto adverso es un tipo de reacción farmacológica adversa mediada por una respuesta inmunitaria y no es el resultado terapéutico esperado. Se ha sugerido evitar el término "efecto colateral" y usar el término "efecto adverso o reacción farmacológica adversa" en su lugar (VA Center for Medication Safety and VHA Pharmacy Benefits Management Strategic Healthcare Group and the Medical Advisory Panel. 2006; Riedl & Casillas, 2003).

P. ¿Qué es un evento farmacológico adverso?

R. Un **evento farmacológico adverso** (EFA) es una respuesta desfavorable y no intencionada a un medicamento que incluye las que se producen por errores médicos (p. ej., cálculos equivocados, confusión con recetas escritas a mano). En Estados Unidos, el odontólogo tiene la responsabilidad de informar sobre cualquier EFA que ocurra a través del sistema de notificación de fenómenos farmacológicos adversos de la FDA (MedWatch). (Mayer *et al.*, 2010). (<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/default.htm>)

P. ¿Cuál es la definición de tolerancia?

R. La **tolerancia** a un fármaco es el desarrollo de resistencia a los efectos de un medicamento, de modo que para obtener la respuesta deseada se deberá tomar mayor cantidad del mismo. La sobredosis es frecuente. Los narcóticos y el alcohol son ejemplos comunes de sustancias que producen tolerancia.

REFERENCIAS

- Aki, T. Heikkinen, A.T. Korjamo, T. et al.** (2010) Modelling of drug disposition kinetics in in vitro intestinal absorption cell models. *Basic Clinical Pharmacology and Toxicology*, 106 (3): 180–188.
- Fagerholm, U.** (2007) Prediction of human pharmacokinetics–gastrointestinal absorption. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 59:905–916.
- Fujimoto, J.M.** (1979) Pharmacokinetics and drug metabolism. In: *Practical Drug Therapy* (ed. Wang, R.L.H.), 1st edn, pp. 11– 16. J.B. Lippincott Company, Philadelphia.
- Gossel, T.A.** (1998a) Pharmacology back to basics. *US Pharmacist*, 23:70–78.
- Gossel, T.A.** (1998b) Exploring pharmacology *US Pharmacist*, 23:96–104.
- Huang, W., Lee, S.L., Yu, L.X.,** (2009) Mechanistic approaches to predicting oral drug absorption. *Journal of the American Association of Pharmaceutical Sciences*, 11:217–224.
- Lloyd, B.L. Greenblatt, D.J. Allen, M.D. et al.** (1978) Pharmacokinetics and bioavailability of digoxin capsules, solutions and tablets after single and multiple dose. *The American Journal of Cardiology*, 2:129–136.
- Mayer, M.H. Dowsett, S.A. Brahmavar, K., et al.** (2010) Reporting adverse drug events. *US Pharmacist*, 35:HS- 15 -HS-19.
- Pond, S.M. Tozer, T.N.** (1984) First-pass elimination. Basic concepts and clinical consequences. *Clinical Pharmacokinetics*, 9:1–25.
- Riedl, M.A. Casillas, A.M.** (2003) Adverse drug reactions: types and treatment options. *American Family Physician*, 68:1781–1790.
- Thomson, A.** (2004a) Back to basics: pharmacokinetics. *The Pharmaceutical Journal*, 272:796–771.
- Thomson, A.** (2004b) Variability in drug dosage requirements. *The Pharmaceutical Journal*, 272:806–808.
- VA Center for Medication Safety and VHA Pharmacy Benefits Management Strategic Healthcare Group and the Medical Advisory Panel. Adverse drug events, adverse drug reactions and medication errors. Frequently asked questions. November 2006. (www.pbm.va.gov/vamedsafe/Adverse%20Drug%20Reaction.pdf) Accessed online December 15, 2011.
- Weinberg, M.A.** (2013) Fundamentals of drug action. In: *Oral Pharmacology* (eds. Weinberg M.A., Westphal, C., Fine, J.B.), 2nd edn, pp. 18–40. Pearson Education Inc., New Jersey.