



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO**

---

---



**FACULTAD DE ODONTOLOGÍA**

**CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS DE  
MEDICAMENTOS QUE INDUCEN ALTERACIONES EN  
CAVIDAD ORAL.**

**T E S I N A**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

**C I R U J A N A   D E N T I S T A**

P R E S E N T A:

JESÚS GRISELDA ÁVILA ORTEGA

TUTOR: C.D.Q.F.B. CRUZ HÉCTOR MAGAÑA MEDINA

ASESORA: Mtra. MARÍA ELENA VELÁZQUEZ ROMERO

CIUDAD UNIVERSITARIA, CDMX

2017



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

*A Dios por haberme dado la fortaleza necesaria para continuar en los momentos más difíciles de la carrera.*

*A mis padres por haberme apoyado en todo momento, por estar conmigo en las etapas más difíciles, por día a día ser mi ejemplo a seguir; papá por cada día enseñarme a salir adelante con esfuerzo y no rendirme ante ninguna situación difícil, por todo el esfuerzo que realizó para que tuviera la oportunidad de estudiar la carrera de odontología. A mi mamá gracias por cada mañana de desvelo que pasaba junto a mí, dándome ánimos y acompañándome en cada situación difícil que se presentaba.*

*A mis hermanos Gabi, Nancy e Iván por su apoyo incondicional y por cada consejo que me daban para seguir adelante.*

*A David mi esposo por estar conmigo en los buenos y malos momentos, por siempre tener una palabra de ánimo cuando sentía que todo iba mal, por demostrarme que puedo lograr lo que quiero.*

*A mis amigas Pamela, Jessica, Nelly que hicieron que toda la carrera fuera más amena, cada una en diferentes etapas, gracias por hacer que cada día por mas difícil que fuera siempre lo llenaban de sonrisas.*

*A todos mis profesores de la carrera y del seminario de titulación, de cada uno de ellos llevo un gran aprendizaje tanto profesional como personal.*

## ÍNDICE

<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	5
<b>1. ANTECEDENTES HISTÓRICOS DE FARMACOLOGÍA</b> .....	6
1.1. Mesopotamia.....	6
1.2. India.....	7
1.3. Egipto.....	7
1.4. China.....	7
1.5. Grecia.....	7
1.6. Roma.....	9
1.7. La medicina de Galeno.....	9
1.8. Edad media.....	10
1.9. Medicina Árabe.....	10
1.10 Universidades Europeas.....	10
1.11 Influencia de Paracelso.....	11
<b>2. CONCEPTOS BÁSICOS DE FARMACOLOGÍA</b> .....	15
2.1. Definición de farmacología.....	15
2.2. Definición de fármaco.....	15
2.3. Definición de droga.....	15
2.4. Definición de medicamento.....	15
2.5. Farmacocinética.....	15
2.6. Farmacodinamia.....	18
2.7. Receptores.....	18
2.8. Formas farmacéuticas.....	20
2.9. Vías de administración.....	22

2.10 Efectos farmacológicos .....	23
<b>3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS DE MEDICAMENTOS</b>	
<b>QUE INDUCEN ALTERACIONES EN CAVIDAD ORAL .....</b>	<b>24</b>
3.1. Medicamentos que causan úlceras orales .....	27
3.1.1. AINE .....	27
3.2. Medicamentos que causan mucositis oral .....	36
3.2.1. Metotrexato .....	36
3.3. Medicamentos que causan reacciones liquenoides .....	39
3.3.1. Enalapril .....	39
3.4. Medicamentos causan pénfigo .....	42
3.4.1. Captopril .....	43
3.5. Medicamentos que causan agrandamiento gingival .....	46
3.5.1. Fenitoína .....	46
3.5.2. Ciclosporina A .....	47
3.5.3. Nifedipino .....	49
3.6. Medicamentos que causan pigmentaciones Extrínsecas .....	54
3.6.1. Clorhexidina .....	54
3.7. Medicamentos que causan pigmentaciones intrínsecas .....	56
3.7.1 Tetraciclinas .....	56
3.8. Medicamentos que causan Xerostomía .....	61
3.8.1 Anticolinérgicos .....	61
<b>CONCLUSIONES .....</b>	<b>64</b>
<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>65</b>

## INTRODUCCIÓN

Existen diferentes lesiones en la cavidad oral que el cirujano dentista debe de ser capaz de identificar, diagnosticar y dar un tratamiento, así como de saber realizar una buena historia clínica y una correcta exploración de la cavidad oral, ya que en la actualidad un gran porcentaje de pacientes recibe algún tratamiento farmacológico para alguna enfermedad sistémica, y estos medicamentos pueden alterar los tejidos de la cavidad oral.

La importancia de la realización de este escrito es describir las características farmacológicas de medicamentos que inducen alteraciones en la cavidad oral, existe un gran número de medicamentos, pero solo nos enfocaremos en aquellos que son más comunes de presentarse en la atención odontológica general, describiendo su mecanismo de acción, el mecanismo por el cual inducen a dicha alteración y para finalizar las características de la lesión, para poder identificarlas y dar un diagnóstico acertado, y antes de pensar en que sea algo maligno, con los datos recabados en la historia clínica saber que quizá los medicamentos que está consumiendo el paciente son el agente causal de dicha alteración.

Los medicamentos que mencionare en este trabajo son: AINE (dando una descripción general de estos) que son los principales en causar úlceras bucales, metotrexato que causa mucositis oral, inhibidores de ECA (enalapril que ocasiona reacciones liquenoides, captopril que induce pénfigo), difenlhidantoína, ciclosporina A, nifedipino que repercuten en la encía ocasionando agrandamientos gingivales, clorhexidina que induce a una coloración extrínseca y tetraciclinas que ocasionan pigmentación intrínseca de los órganos dentales, y finalizaremos con anticolinérgicos (atropina) que inducen xerostomía.

## 1. ANTECEDENTES HISTÓRICOS

Los seres humanos reconocían desde épocas prehistóricas los efectos benéficos o tóxicos de muchos materiales vegetales o animales.<sup>1</sup>

A continuación se mencionarán las etapas históricas más importantes para el desarrollo de la farmacología.

### 1.1. Mesopotamia

Región ubicada entre los ríos Tigris y Éufrates (Fig.1), los asirios y babilonios invadieron a los sumerios adoptaron sus viejas preparaciones y añadieron las propias, creando hacia el siglo VII a.C. Una farmacopea con 500 remedios para tratar sus padecimientos.<sup>2</sup>

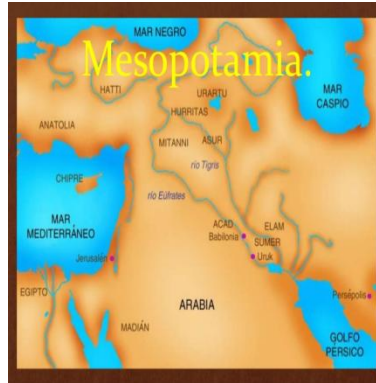


Figura 1. Ubicación de Mesopotamia<sup>3</sup>

Babilonia (Irak) reinada por Hamurabi (1730-1685 a.C.), hizo escribir el código de Hamurabi (fig. 2) el cual fue descubierto en 1901. En él se encuentran descritos algunos vegetales de uso terapéutico.<sup>2</sup>



Figura 2. Código de Hamurabi<sup>4</sup>

## 1.2. India

Hacia 1500 a.C. "la materia médica", antecesora de la farmacología en la india, empleaba como base de su terapéutica la herbolaria, a los compuestos de origen mineral como oro, cobre y arsénico, y de origen animal como sangre, grasa, piel, cuernos y veneno de serpientes.

## 1.3. Egipto

El papiro de Ebers 1550 a.C. (Fig. 3). Se describen más de 700 recetas con numerosos ingredientes, procedimientos detallados para su elaboración e indicaciones de uso entre ellas se mencionan: opio, aceite de ricino, corteza de raíz de granada y sales metálicas.<sup>2</sup>



Figura 3. Papiro de Ebers<sup>5</sup>

La farmacología egipcia alcanzó la cima hace 3500 años.

## 1.4. China

Al emperador chino Sheng Nung (2700 a.C.) Se le atribuye haber fundado la farmacología, pues se sabe que reunió gran cantidad de remedios herbolarios y lo probó en sí mismo.

## 1.5. Grecia

Creían en las curaciones mágicas y construyeron templos sagrados para ese fin. Los dioses principalmente invocados por los enfermos fueron: Apolo (Fig. 4), que tiene en sus manos la salud y la vida humana; su epíteto en Fesbo, dios de la luz, la pureza y la pulcritud con poder para discrepar las dolencias y sus consecuencias, Asclepio (Fig. 5), dios de la medicina.<sup>2</sup>



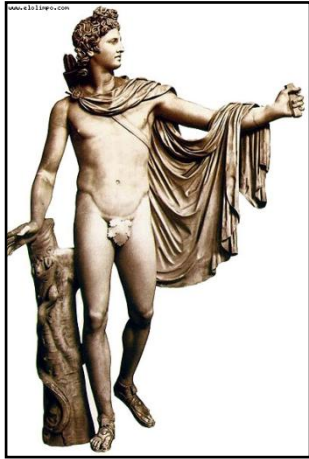


Figura 4. Apolo <sup>6</sup>

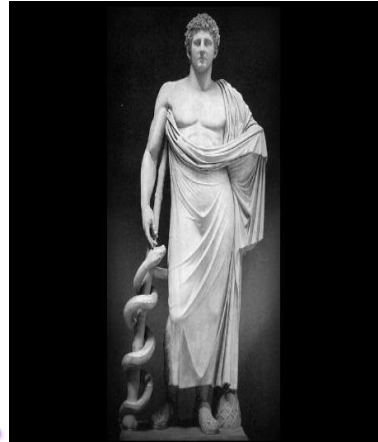


Figura 5. Asclepio <sup>7</sup>

El personaje más importante de la medicina griega fue Hipócrates quien llegó a comprender los mecanismos protectores del organismo (capacidad preventiva y defensiva), en este sentido la función de la naturaleza “es la de prevenir e impedir un aumento desmedido de la flema (enfermedad)”. De tal forma que el pensamiento fundamental de la medicina de Hipócrates reconoce a la naturaleza por sí misma, como el mejor médico existente. La terapia empleada por Hipócrates incluía buena alimentación, aire fresco, masajes, hidroterapia, purgantes y medicinas preparadas a partir de combinaciones con hierbas.

Hipócrates (Fig. 6) es conocido como “el padre de la medicina”. <sup>2</sup>

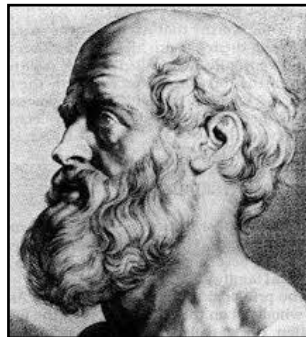


Figura 6. Hipócrates <sup>8</sup>

## 1.6. Roma

Los principales exponentes fueron: Aulo Cornelio Celso (25 a.C.- 50 a.C.) Quien en su obra "de medica" incluye el uso de narcóticos como anestésicos en cirugía. Este autor enlisto a los medicamentos por grupos de acuerdo a sus efectos en: purgantes, diuréticos, eméticos y narcóticos.<sup>2</sup>

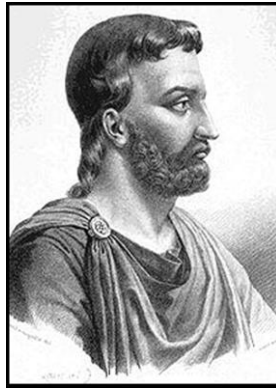


Figura 7. Aulo Cornelio Celso.<sup>9</sup>

## 1.7. La medicina de Galeno

Claudio Galeno (131-201 a.C.) Es el más representativo e influyente médico de esa época. En cuanto al estudio de las enfermedades y en consecuencia de la terapéutica se basó en los 4 humores que conforman el cuerpo (bilis negra: es seca y fría, bilis amarilla: es caliente y seca. La sangre: es caliente y húmeda, y la flema es: fría y húmeda). Sostenía que cuando dos humores aumentaban en el cuerpo, si estos tenían propiedades contrarias se anulaban y en consecuencia se mantenía en equilibrio, es decir, en salud. Pero cuando un solo humor aumentaba y sus propiedades se manifestaban en el cuerpo de la persona, entonces lo que tenía que hacer el médico era administrar medicamentos con propiedades contrarias a las del humor. De estos razonamientos nació su filosofía terapéutica "*contraria contrariis curantor*". Sin embargo esta teoría se complicó ya que cada enfermedad presenta diferentes síntomas; él procuró tratar cada uno con diferentes medicamentos, dando así inicio a la polifarmacia.<sup>2</sup>

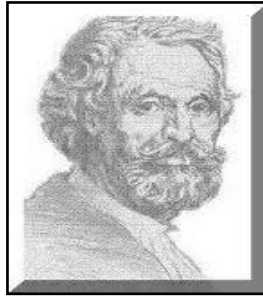


Figura 8. Galeno<sup>10</sup>

### **1.8. Edad Media**

Abarca de 476 d.C. Hasta el siglo XV. En este periodo surgió la medicina monástica llevada a cabo por monjes, ellos leían y escribían tratados de herbolaria, además de cultivar gran cantidad de plantas medicinales y de desarrollar sus fórmulas.

### **1.9. Medicina Árabe**

Honain Ben Issac (809-873) aportó la obra "*quuestiones medicinae*" en cuya sección de farmacología recomienda normas para comprobar la eficiencia de los medicamentos y hace observaciones sobre la respuesta que tienen diversos pacientes a dosis del mismo fármaco.

### **1.10. Universidades Europeas**

La primera escuela médica fundada en Salerno en el siglo IX, su director Nicolás Salerno, aportó el célebre "*antidotarium*", en el se sentaron las bases del sistema peso y de la polifarmacia, con remedios que contenían hasta 40 ingredientes.

El comercio de medicamentos fue de gran importancia en la época medieval, producía la "*trica magna*" con 70 ingredientes y se le consideraba como la panacea de todos los males.

Alberto magno (1193-1280) escribió la enciclopedia "*summa naturalium*" sobre herbolaria

En Florencia, en 1498, se publica el llamado "recetario florentino", y en 1546 el "*dispensarium*", considerado la primer farmacopea del mundo.

### 1.11. Influencia De Paracelso

La persona más importante es Paracelso 1493-1541 (Fig. 9) quien dedicó sus esfuerzos a experimentos químicos y aunque no separó la magia de la ciencia, revolucionó la terapéutica al utilizar algunos minerales como el antimonio, arsénico, azufre, mercurio y hierro, así como algunos vegetales como el opio y el aloe. Sostuvo que el cuerpo está compuesto por sustancias químicas y no por humores como decía Galeno, por lo tanto las enfermedades son el resultado en un desequilibrio en la proporción de dichos químicos.

Estuvo en contra del uso indiscriminado de medicamentos constituidos por mezclas de sustancias animales o vegetales. Experimentó y reconoció la relación existente entre la cantidad de droga administrada y los efectos benéficos o perjudiciales que se presentaban.<sup>2</sup>



Figura 9. Paracelso<sup>11</sup>

El desarrollo de la química fue de gran importancia ya que en aquella época las drogas que se utilizaban eran impuras (preparaciones crudas o extractos de plantas), hasta 1806 Frederick Sertürner obtuvo del opio una sustancia cristalina blanca a la que llamó morfina; este hallazgo impulsó la búsqueda de principios activos purificados. Estos descubrimientos dieron como resultado que la farmacología se desarrollara estrechamente unida a la fisiología.

Rodolfo Bucheim organiza el primer laboratorio de farmacología experimental.

Oswald Schmiedeberg en 1872 inició la publicación de la primera revista farmacológica.

A mediados del siglo XIX se comienza a realizar experimentos con los anestésicos.

Horace Wells (Fig. 10) y William Morton (Fig. 11); cirujanos dentistas, se les debe el estudio de la introducción de la anestesia general.

Wells experimentó con óxido nitroso en sí mismo probó el efecto de este fármaco y se le realizó una extracción de un premolar. Morton experimentó con éter y en 1845 emplearon óxido nitroso y éter como anestésico general.<sup>2</sup>

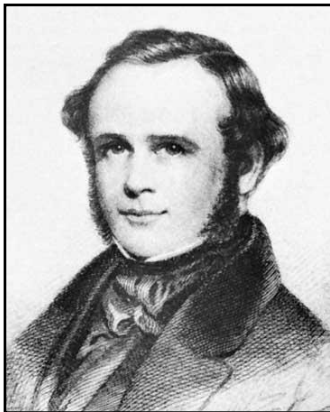


Figura 10. Horace Wells <sup>12</sup>

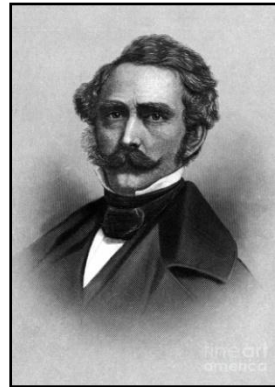


Figura 11. William Morton <sup>13</sup>

Paul Erlich 1854-1915 (Fig. 12) descubrió el primer agente quimioterápico (salvarsán) su descubrimiento lo hace llamarse el padre de la quimioterapia.<sup>2</sup>

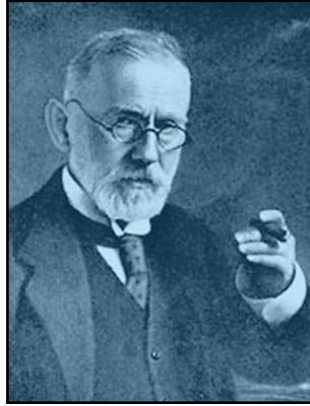


Figura 12.  
Paul  
Erlich<sup>14</sup>

Luis Pasteur 1822-1895 (Fig. 13) y otros microbiólogos comenzaron con el descubrimiento de los antibióticos al observar como algunas bacterias eran capaces de inhibir el crecimiento de otras.<sup>2</sup>

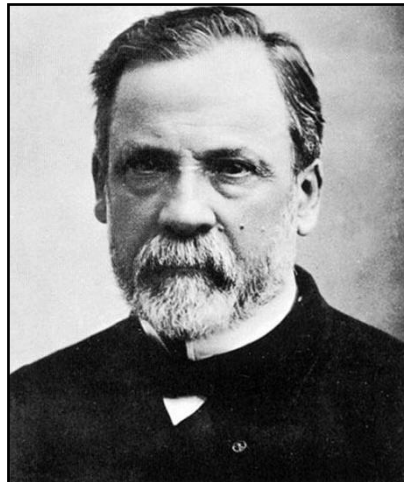


Figura 13. Luis Pasteur<sup>15</sup>

Alexander Fleming 1881-1955 (Fig.14) descubrió la lizosima que tiene la propiedad de inhibir ciertas bacterias. Encontró que un hongo, identificado como *Penicillium notatum*, producía algo capaz de matar las bacterias. Estos acontecimientos marcaron el uso de antibióticos.

Alexander Fleming es conocido como el padre de la farmacología. <sup>2</sup>



Figura 14. Alexander Fleming <sup>16</sup>

## 2. CONCEPTOS BÁSICOS DE FARMACOLOGÍA

### 2.1. Definición de farmacología

Es el estudio de los efectos de las sustancias químicas sobre las funciones de los organismos vivos.<sup>17</sup>

### 2.2. Fármaco

Es una sustancia química de estructura conocida, diferente de un nutriente o un componente alimentario esencial, que produce un efecto biológico cuando se administra a un ser vivo. Se utiliza para el diagnóstico, alivio, el tratamiento y/o la curación de una enfermedad, así como para su prevención. Es capaz de modificar la estructura y/o las funciones de un organismo vivo.<sup>18</sup>

### 2.3. Droga

La OMS la define como toda sustancia que, introducida en el organismo por cualquier vía de administración, produce una alteración de algún modo, del natural funcionamiento del sistema nervioso central del individuo y es, además, susceptible de crear dependencia, ya sea psicológica, física o ambas.<sup>19</sup>

### 2.4. Medicamento

Es la presentación farmacéutica que contiene principios activos para uso humano o veterinario, y es presentado bajo una forma farmacéutica definida, dosificado y empleado para la prevención, diagnóstico o tratamiento de una enfermedad o estado patológico o para modificar sistemas fisiológicos en beneficio de la persona a quien le fue administrado.<sup>2, 20</sup>

### 2.5. Farmacocinética

Se define como los efectos del organismo sobre el fármaco, se refiere al movimiento de los medicamentos hacia el interior, a través del organismo y hacia el exterior de éste, es decir:

- **Absorción:** consiste en el paso de un fármaco desde su lugar de administración hasta la circulación sanguínea. Cabe mencionar que los fármacos que son administrados por vía intravenosa evitan este efecto, ya que son depositados directamente en el torrente sanguíneo.



La cantidad que se alcanza en el torrente sanguíneo es menor a la cantidad originalmente administrada.

### Factores Que Afectan La Absorción

- Características fisicoquímicas del fármaco: grado de ionización, su liposolubilidad y su tamaño molecular.
  - Factores fisiológicos: edad, actividad física y variaciones genéticas.
  - Factores patológicos: síndromes de absorción intestinal deficiente
- **Distribución:** una vez que el fármaco se encuentra en la sangre, se inicia el proceso de distribución hacia los diferentes tejidos del organismo, incluyendo el sitio donde ejercerá su acción farmacológica.

### Factores Que Afectan La Distribución

- Grado de unión a las proteínas plasmáticas: todos se unen en mayor o menor proporción a las proteínas plasmáticas, principalmente a la albumina. La unión del fármaco a las proteínas es un proceso reversible. Los fármacos con alta afinidad por las proteínas plasmáticas permanecen por tiempos prolongados en el organismo.<sup>2</sup>

<b>Cuadro 3.1. Administración de la mayoría de los AINE y algunos hipoglucemiantes orales</b>	
<b>AINE</b>	<b>%DE UNIÓN A PROTEÍNAS PLASMÁTICAS</b>
Ketoprofeno Ibuprofeno Diclofenaco Ketorolaco	99
Metamizol	98
Ácido acetil salicílico	89-90
Indometacina	90
Paracetamol	20-50
<b>Hipoglucemiantes orales</b>	
Tolbutamida	95
Gliburida	95 continúa

Glibenclamida	95
Ascarbosa	90-99
Metformina	0

Tabla 1. Grado de unión a proteínas plasmáticas de algunos AINE e hipoglucemiantes.<sup>2</sup>

- Flujo sanguíneo: la proporción del flujo sanguíneo a los diferentes tejidos varía como resultado de la distribución desigual del gasto cardíaco a los órganos. El fármaco se distribuye más rápido en órganos con mayor irrigación como es el cerebro, hígado y riñón, mientras que en músculo esquelético, tejido adiposo y óseo su distribución es más lenta.
- Permeabilidad capilar: está determinada por la estructura propia de los capilares.<sup>2</sup>
- **Metabolismo:** este proceso contribuye a la desaparición plasmática del fármaco y se refiere a los cambios en la estructura química de las sustancias activas, que se producen en el organismo por mecanismos enzimáticos.

### Factores que afectan el metabolismo del fármaco

- Edad: ancianos y niños tiene disminuida la actividad metabólica
- Patología hepática: hepatitis, cirrosis, cáncer, etc.
- Factores genéticos: mutaciones en las enzimas que se encargan de metabolizar
- Dieta
- Hábito de fumar
- Alcoholismo.<sup>17</sup>
- **Excreción:** consiste en la desaparición irreversible de un fármaco presente en el organismo. Las vías principales por las que se elimina un fármaco son:
  - Los riñones
  - Sistema hepatobiliar
  - Los pulmones.<sup>2</sup>

## **Factores que afectan la excreción**

### **A. Fisiológicos**

- **Edad:** En niños a función renal no está plenamente desarrollada. En los ancianos existe una pérdida progresiva de su funcionalidad renal.
- **Sexo:** en mujeres es 10% más lenta.

### **B. Patológicos**

- Insuficiencia renal
- Obesidad
- Fibrosis quística.<sup>17</sup>

## **2.6. Farmacodinamia**

Estudia la influencia de las sustancias químicas sobre el organismo, y que en particular, se refiere a los efectos bioquímicos, fisiológicos y a los mecanismos de acción de un fármaco.

## **2.7. Receptores**

Son macromoléculas específicas, generalmente situadas en la superficie de las células, en la membrana celular y en el citosol. La interacción fármaco receptor inicia una serie de cambios bioquímicos y fisiológicos que determinan sus efectos biológicos.

La mayoría de los receptores son de naturaleza proteica.

Los fármacos producen sus efectos por que se unen a receptores fisiológicos y esta unión puede alterar la función fisiológica normal o restaurar una alterada. Tienen dos efectos fundamentales: estimular o inhibir un proceso fisiológico. Los fármacos no crean nuevas funciones, ni el organismo fabrica receptores para estructuras químicas creadas por el hombre. Los efectos benéficos dependen de su capacidad de unirse a receptores naturales.

## **Tipos de receptores**

1. Acoplados a proteínas G, en donde dichas proteínas actúan como intermediarias entre el receptor y la célula efectora.
2. Acoplados a canales iónicos, en donde su unión con el fármaco produce cambios en las proteínas del canal, que conducen a su apertura o cierre.
3. Unidos a enzimas, en donde la unión del fármaco al receptor produce la activación o inhibición de enzimas citoplasmáticas.
4. Acoplados a proteínas transportadoras, en donde su unión con el fármaco inhibe el transporte de algunas moléculas, impidiendo la síntesis de algunos neurotransmisores.
5. Los intercelulares, que tienen un sitio de unión para el fármaco y otro para el ADN y al ser activados alteran la replicación celular.

## **Consecuencias de la interacción fármaco- receptor**

La capacidad de los fármacos de unirse a un receptor específico se llama afinidad y la posibilidad que tienen para generar una respuesta se conoce como actividad intrínseca. Los agonistas son moléculas que tienen afinidad y actividad intrínseca y los hay de diversos tipos:

- Agonistas completos: fármacos capaces de generar una respuesta biológica máxima.
- Agonistas parciales: que producen solamente una fracción de la respuesta máxima.

Los fármacos que solo tienen afinidad por el receptor pero carecen de actividad intrínseca, es decir, que son incapaces de generar una respuesta, se les conoce como antagonistas. <sup>2</sup>

El antagonismo farmacológico puede producirse siempre y cuando agonistas y antagonistas compartan la misma afinidad por el receptor (Fig. 17).

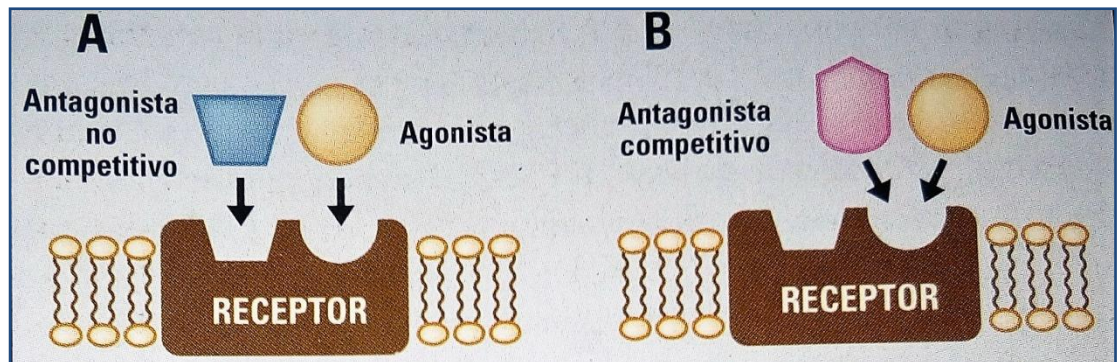


Figura 17 sitios de unión de un agonista, un antagonista no competitivo y competitivo. <sup>2</sup>

## 2.8. Formas farmacéuticas

Se refiere a la presentación en que se presenta el producto, es el resultado de la mezcla de uno o más principios activos, que tienen características físicas para su adecuada dosificación, conservación, administración y biodisponibilidad.

Formas sólidas	
<b>Gránulos</b>	Presentación sólida que contiene los principios activos y aditivos en conglomerados de polvo.
<b>Cápsulas</b>	Cuerpo hueco obtenido por moldeo de gelatina, que puede ser de textura dura o blanda dentro del cual se dosifica el principio activo.
<b>Pastilla</b>	Preparación sólida de forma circular, cuadrada u oblongada que contiene los principios activos, está destinada a ser disuelta lentamente en la boca.
<b>Tableta comprimido</b>	Preparado farmacéutica obtenida por compresión existen diferentes variedades: efervescentes, sublinguales, vaginales, masticables
<b>Grageas</b>	Son de superficie convexa, recubierta con una o más sustancias que puede o no presentar el principio activo

Tabla 2. Formas farmacéuticas sólidas (fuente directa), con información de la referencia <sup>2</sup>

<b>Formas semisólidas</b>	
<b>Pasta</b>	Alta concentración de polvos insolubles en base grasa o acuosa, combinada con jabones.
<b>Supositorios</b>	Se presentan en forma sólida a temperatura ambiente. Está destinado a ser introducido en el recto o uretra. Se ablanda o disuelve a temperatura corporal.
<b>Óvulos</b>	Presentación sólida a temperatura ambiente. De forma cónica u ovoide, preparado generalmente con gelatina glicerinada. Se ablanda o disuelve a temperatura corporal. Su uso es únicamente vaginal.
<b>Crema</b>	Preparación líquida o semisólida que contiene los principios activos y aditivos necesarios para obtener una emulsión.
<b>Pomada ungüento</b>	o Con base lipo e hidrosoluble. Se adhiere y aplica en la piel o mucosa.
<b>Espuma</b>	Constituida por dos fases: una líquida que contiene los principios activos, y una gaseosa que es el propulsor para que el producto salga en forma de nube.

Tabla 3. Formas farmacéuticas semisólidas (fuente directa), con información de la referencia <sup>2</sup>

<b>Formas gaseosas</b>	
<b>Aerosoles</b>	Son dispersiones finas de un líquido o un sólido en un gas, el cual se inhala o se aplica sobre la piel o mucosa de nariz y boca.
<b>Gases</b>	El oxígeno es un ejemplo, así como los anestésicos generales.

Tabla 4. Formas farmacéuticas gaseosas (fuente directa), con información de la referencia <sup>2</sup>

<b>Formas líquidas</b>	
<b>Jarabe</b>	Solución acuosa con alta concentración de carbohidratos, tiene una consistencia viscosa en la que se encuentran disueltos los principios activos
<b>Suspensiones</b>	Compuesto por dos fases: una externa que es un líquido, y una fase dispersa que es un sólido (principios activos) son insolubles, pero dispersables en la fase externa.
<b>Soluciones</b>	Consta de un preparado líquido, obtenido por la disolución de los principios activos en agua.
<b>Elíxir</b>	Solución hidroalcohólica, que contiene los principios activos y aditivos; tiene sustancias saborizantes, así como aromatizantes.

Tabla 5. Forma farmacéutica líquida (fuente directa), con información de la referencia.<sup>2</sup>

## 2.9. Vías de administración

Enteral: administración del medicamento a través del tubo digestivo, entre las que se encuentran la vía oral o bucal, sublingual.

Parenteral: administración del medicamento directamente a la circulación mediante el uso de inyecciones y entre las cuales están las vía intravenosa, intramuscular, subcutánea e intradérmica, entre otras.<sup>2</sup>

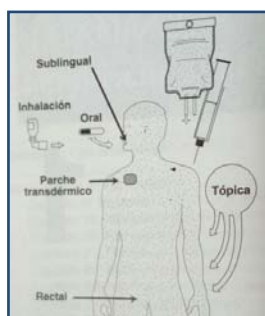


Figura 18. Vías de administración más utilizadas<sup>17</sup>

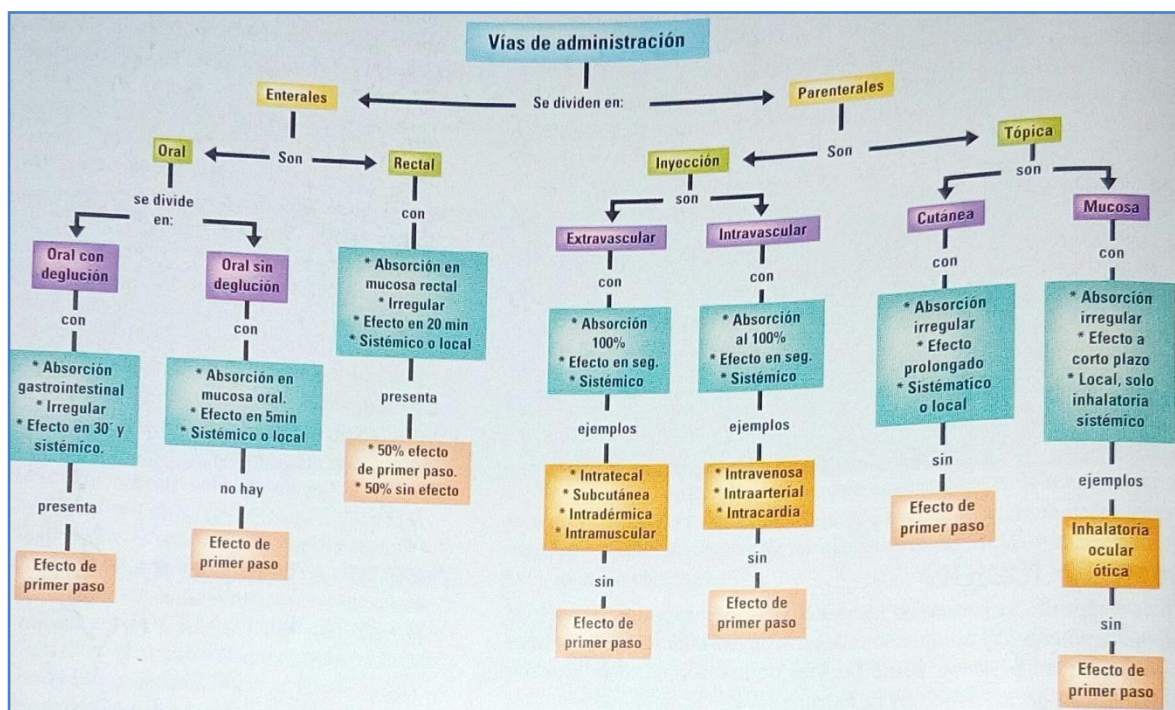


Figura 19. Clasificación de las vías de administración <sup>2</sup>

## 2.10. Efecto farmacológico

Al administrar una droga se pueden conseguir diversos efectos medicamentosos que se correlacionan con la acción del fármaco.

- Efecto primario: es el efecto fundamental terapéutico deseado de la droga.
- Efecto placebo: son manifestaciones que no tienen relación con alguna acción realmente farmacológica.
- Efecto indeseado: cuando el medicamento produce otros efectos que pueden resultar indeseados con las mismas dosis que se produce el efecto terapéutico;
- Efecto colateral: son efectos indeseados consecuencia directa de la acción principal del medicamento.
- Efecto secundario: son efectos adversos independientes de la acción principal del fármaco.
- Efecto tóxico: por lo general se distingue de los anteriores por ser una acción indeseada generalmente consecuencia de una dosis en exceso. Es entonces dependiente de la dosis, es decir, de la cantidad del medicamento al que se expone el organismo y del tiempo de exposición.
- Efecto letal: acción biológica medicamentosa que induce la muerte.<sup>18</sup>



### **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS DE MEDICAMENTOS QUE INDUCEN ALTERACIONES EN CAVIDAD ORAL**

Las reacciones adversas a medicamentos son cualquier respuesta nociva, indeseable, que se presenta con las dosis normalmente utilizadas en el hombre, para tratamiento, profilaxis o diagnóstico de una enfermedad. Sus causas pueden ser muy diversas y esencialmente impredecibles.

Los medicamentos inducen lesión celular por uno de 2 mecanismos fundamentales: algunos fármacos pueden actuar directamente combinadas con varios componentes moleculares críticos u organelos celulares, que producen daño celular mediante un efecto citotóxico directo, tal es el caso de determinados agentes quimioterapéuticos. La mayor parte de los fármacos no son biológicamente activos, pero podrían convertirse en metabolitos tóxicos reactivos que interactúan con las células efectoras; el mecanismo más importante de la lesión es la formación de radicales libres reactivos. De esta forma no es sorprendente que la lesión celular inducida por estas sustancias sea grave y, al mismo tiempo, extremadamente rápida en su inicio.

Los posibles efectos farmacoinducidos en la cavidad oral incluyen consecuencias directas e indirectas de los medicamentos. La mucosa bucal es uno de los tejidos más frecuentemente afectados por reacciones medicamentosas, pero también presentan sus efectos los órganos dentales y en las glándulas salivales. De hecho, el 10 % de los pacientes ambulatorios ingieren algún medicamento que puede ejercer un determinado efecto en relación con el tratamiento dental, el cual oscila entre complicar la terapia en sí, hasta causar una reacción con determinado fármaco, e incluso, convertirse en la causa de una lesión bucal.

Así, se puede decir que muchas de las drogas pueden producir cualquier tipo de reacción. Esto sugiere los problemas que se pueden presentar cuando se evalúa un paciente con lesiones bucales ocasionadas por el uso de fármacos. Por ello se puede afirmar que existe un insuficiente conocimiento sobre los efectos farmacoinducidos de los medicamentos en la cavidad bucal.

Existen diversos mecanismos que pueden causar una reacción indeseable.

1. Mecanismo farmacológico: es el efecto que se produce cuando se ingiere un medicamento en una dosis adecuada y por un tiempo suficientemente largo.
2. Efectos tóxicos: drogas como el mercurio, oro y otros metales pesados siempre van acompañadas de ciertos riesgos, aún cuando se ingieren en cantidades cuidadosamente administradas por alteración de procesos metabólicos a nivel celular. Además de los metales pesados que se depositan en la encía, las drogas que actúan como antimetabolitos son incluidas en esta categoría.
3. Intolerancia e idiosincrasia: la intolerancia es definida como una desviación cuantitativa en la respuesta a un medicamento, mientras que idiosincrasia significa la respuesta cualitativamente anormal.
4. Mecanismo indirecto: cualquier órgano puede ser afectado por un fármaco. Aunque la mucosa bucal no esté directamente involucrada, las reacciones en otros órganos pueden manifestarse en ella. La lesión bucal suele ser la primera demostración de un problema más serio y su reconocimiento debe prevenir reacciones más importantes. La supresión de cualquier componente de la sangre circulante puede resultar en las lesiones bucales.
5. Mecanismo directo: los medicamentos empleados directamente en la cavidad bucal pueden tener acción química, por ejemplo, las quemaduras por ácido acetilsalicílico.
6. Mecanismo inmunológico: esta es una alteración adquirida y específica de la capacidad de reaccionar, cumplida a través de un mecanismo de anticuerpos. Por este mecanismo se encuentran las reacciones liquenoides.
7. Interacciones medicamentosas: 2 o más fármacos administrados simultáneamente o en sucesión rápida pueden actuar de manera independiente e interactuar para intensificar o disminuir la magnitud o el tiempo que dure la acción de uno o varios; también puede interactuar y ocasionar una reacción no buscada. Además de las interacciones observadas entre los medicamentos, es importante señalar que existen otras entre los fármacos y la afección, puesto que cuando se administra el primero para tratar la segunda puede generar algún efecto adverso en otro cuadro distinto, que por lo general, es controlado adecuadamente; tal es el caso de los antibióticos y anticoagulantes.

Las alteraciones farmacoinducidas las vamos a clasificar en:

1. Alteraciones de la mucosa
  - Úlceras orales
  - Mucositis por quimioterapia
  - Reacciones liquenoides
  - Pénfigo
2. Alteración de la encía
  - Agrandamiento gingival
3. Pigmentaciones dentales
  - Exínseca
  - Intrínseca
4. Alteraciones a glándulas salivales
  - Xerostomía<sup>22, 23</sup>

A continuación se mencionaran los medicamentos que ocasionan las alteraciones en cavidad en oral describiendo solo los que con más frecuencia ocasionan esta alteración.

### 3.1. Medicamentos que causan úlceras orales

<b>Aparato cardiovascular</b>	<b>Antihipertensivos</b> Captopri Enalapril Nifedipino	<b>Antiarrítmico</b> Disopiramida	<b>Aticoagulantes</b> Warfarina
<b>Aparato respiratorio</b>	Terbutalina		
<b>Sistema nervioso</b>	Antiepilépticos Fenitoína	Antidepresivos Fluoxetina Imipramida	Benzodiacepinas Clonazepam
<b>Inmunosupresores</b>	Ciclosporina	Levamosol	
<b>Antiinfecciosos</b>	Antibióticos Eritromicina Penicilina Tetraciclinas	Antivirales Ganciclovir	Antifúngicos Fluconazol
<b>AINE</b>	Ácido acetilsalicílico	Ibuprofeno	Metamizol

Tabla 6. Fármacos con capacidad para causar úlceras <sup>24</sup>

Dentro de todo este grupo de fármacos asociados los más frecuentes son el grupo de los AINE.

#### 3.1.1. Antiinflamatorios No Esteroideos

Son aquellos fármacos que tienen propiedades antiinflamatorias, pero que a su vez también producen efecto analgésico y antipirético.

Se encuentran entre los fármacos más utilizados.

Producen alivio del dolor y la inflamación en las artropatías crónicas como ocurre en la artritis reumatoide, así como en enfermedades inflamatorias agudas: fracturas, esguinces y otras lesiones de tejidos blandos. También son útiles para el tratamiento del dolor postoperatorio, dental y menstrual.

Aunque hay diferencias entre los distintos AINE, su farmacología esencial se relaciona con su capacidad común de inhibir la enzima COX (ciclooxigeasa) de ácidos grasos impidiendo de esta forma la producción de prostaglandinas y tromboxanos.<sup>28</sup>

Existen dos isoformas de COX que están relacionadas íntimamente y catalizan la misma reacción, es evidente que hay diferencias importantes en la expresión y la función de las dos isoformas:

COX 1: Es una enzima constitutiva que existe en la mayor parte de los tejidos. Tiene una función de mantenimiento en el cuerpo, de modo que participa en la homeostasis de los tejidos y es la responsable de la formación de prostaglandinas, la agregación plaquetaria, la autorregulación del flujo sanguíneo renal y el inicio del parto.

COX 2: Es inducida en células inflamatorias cuando son lesionadas, infectadas o activadas. Así la isoforma COX 2 es la responsable de la producción de los mediadores de la inflamación.

La mayoría de los AINE inhibe a COX 1 y COX 2 aunque varía el grado de inhibición. Se piensa que la acción antiinflamatoria (y probablemente, la mayor parte de la acción analgésica y antipirética) de los AINE se relaciona con la inhibición de COX 2.<sup>18</sup>

### **Farmacocinética**

Todos los AINE se absorben rápidamente y casi por completo con la administración oral. La absorción ocurre por difusión pasiva en el estómago y en la zona superior del intestino delgado.

Como estos fármacos son ácidos débiles no son ionizados en un medio muy ácido de la mucosa gástrica, en este estado los AINE son lípidos solubles y difunden rápidamente dentro de las células gástricas, donde el pH es muy alto y el fármaco se disocia, de esta forma se convierte en un ión atrapado dentro de las células gástricas.

Una gran fracción de la dosis del medicamento es absorbida en el intestino delgado.

La vía rectal no confiere ventajas ya que la absorción es incompleta.

En el plasma los AINE se combinan con albúmina en gran proporción, se distribuyen de manera uniforme por todo el organismo.

Se metabolizan a nivel del hígado y se produce una recirculación entero hepática, esto contribuye a la persistencia de los niveles sanguíneos terapéuticos.

Además de las concentraciones plasmáticas, también alcanzan importantes niveles en el líquido sinovial. Pasan a todos los tejidos y atraviesan fácilmente la placenta.

Casi todos los AINE se eliminan a nivel renal, como metabolitos.<sup>18</sup>

## Farmacodinamia

1. **Efecto antiinflamatorio:** Reducen principalmente aquellos componentes de las respuestas inflamatorias e inmunitarias en las que las prostaglandinas sintetizadas en su mayoría por COX 2, desempeñan una función destacada. Entre ellas figuran:
  - Vasodilatación (reduciendo la síntesis de prostaglandinas vasodilatadoras)
  - Edema (a través de una acción indirecta: la vasodilatación facilita y favorece la acción de algunos mediadores, como histamina que aumentan la permeabilidad de las vénulas poscapilares).
2. **Efecto antipirético:** La fiebre aparece cuando hay un desequilibrio en el "termostato" hipotalámico, lo que conduce a una elevación de la temperatura corporal. Los AINE "ponen a punto" este termostato. Una vez que se ha recuperado el punto de ajuste normal, los mecanismos termorreguladores (dilatación de los vasos sanguíneos superficiales, sudación etc.) actúan para reducir la temperatura. La temperatura normal de los seres humanos no se ve afectada por el consumo de los AINE.
3. **Efecto analgésico:** Son eficaces frente al dolor leve a moderado, en particular al asociado a la inflamación o daño tisular.
  - En los tejidos periféricos producen una disminución de la síntesis de las prostaglandinas que sensibilizan a los nociceptores frente a mediadores pro inflamatorios como la bradicinina, por lo que son eficaces en caso de artritis, dolores de origen muscular y vascular, odontalgia y dismenorrea. Todos estos procesos se asocian a una mayor síntesis de prostaglandinas probablemente debido a la inducción de COX 2.<sup>17</sup>

Potencia en el efecto analgésico, antiinflamatorio y antipirético de diversos AINE				
Nombre genérico	Nombre comercial	Efecto		
		Analgésia	Anti Inflamación	Antipiresis
Ácido acetil-salicílico	Aspirina	***	****	****
Paracetamol	Tempra	***	0	****
Metamizol	Neo-Melubrina	****	**	*****
Fenilbutazona	Butazolinida	***	*****	*
Naproxeno	Naxen, flanax	***	****	**
Ibuprofeno	Tabalón	***	****	***
Diclofenaco	Voltarén	****	****	**
Clonixinato de lisina	Dorixina	****	**	*
Nimesulide	Mesulide	***	****	***
Piroxicam	Facicam	***	****	*
Tenoxicam	Tilcotil	***	***	*
Meloxicam	Mobicox	***	***	*
Celecoxib	Celebrex	***	****	*

Tabla 7. Efectos de AINE <sup>2</sup>

## Indicaciones

Enfermedades reumatológicas: Artritis reumatoide y osteoartritis

Atrofias inflamatorias: Espondilitis anquilosante, artritis psoriásica, artritis reactiva y gota en estados agudos.

Dolor menstrual, dolores de cabeza y migrañas

Dolor postquirúrgico, fiebre, dolor de cáncer metastásico de hueso, dolor leve y moderado por inflamación o lesiones como torceduras y esguinces.

## Contraindicaciones

Hipersensibilidad al ácido acetilsalicílico o a cualquier otro AINE, embarazo y lactancia, alteraciones de la función renal, alteraciones de la función cardíaca grave, úlcera gástrica.

## Efectos adversos

Nombre genérico	Efecto adverso
Ácido acetyl-salicílico	Náusea, vómito, mareo, cefalea, sangrado gástrico o intestinal, prolongación del tiempo de sangrado, síndrome de reye en niños con enfermedad febril aguda (influenza y varicela), hace que se prolongue la duración de gestación y del trabajo de parto.
Paracetamol	Erupción cutánea, neutropenia, leucopenia, dificultad o dolor al orinar, disminución del volumen urinario. Las reacciones adversas más graves son: necrosis de hígado, necrosis tubulorrenal y coma hipoglucémico.
Metamizol	Comezón, ardor, rubefacción, urticaria e hinchazón de piel y mucosas, disnea, malestar gastrointestinal, oliguria, anuria o proteinuria.
Fenilbutazona	Náusea, vómito, molestia epigástrica, edema por retención de líquidos, indigestión, dermatitis alérgica, gastritis, ulceración gastrointestinal, anemia aplásica, lupus eritematoso, obstrucción uretral, alteración de la audición y nefritis.
Naproxeno	Somnolencia, malestar abdominal y dolor epigástrico, náusea, vómito, pirosis, mareo, zumbidos de oídos, edema por retención de líquidos, diarrea, visión borrosa y taquicardias.
Ibuprofeno	Molestias y dolor gástrico, náusea, pirosis, vértigo, dermatitis alérgica, vómito, indigestión, diarrea, cefalea, gastritis, hemorragia y gastrointestinal.
Diclofenaco	Náusea, vómito, dolor abdominal, eructos, pirosis, erupción cutánea, diarrea, ulceración gastrointestinal, edema en las extremidades, cefalea, sangrado gastrointestinal, dificultad urinaria y hematuria.
Clonixinato de lisina	Náusea, mareo, somnolencia, ulceración y sangrado gastrointestinal, cistitis, disuria, anemia aplásica, daño renal y pancreatitis. Continúa



Nimesulide	Pirosis, náusea, vómito, diarrea, dolor abdominal y úlceras gastrointestinales.
Piroxicam	Náusea, dolor o molestia estomacal, vómito, pirosis, úlceras en mucosas, diarrea, anorexia, estreñimiento, somnolencia, mareos, comezón y erupción cutánea, edema de extremidades y hematuria.
Tenoxicam	Náusea, cefaleas, vértigo, estreñimiento, flatulencias, diarrea, pirosis, gastritis, úlcera gastrointestinal, cistitis, disuria, hematuria y nefritis.
Meloxicam	Dolor abdominal, diarrea, náusea, vómito, cefaleas, edema, estreñimiento, mareos, insomnio, hipertensión arterial, úlceras gastrointestinales y anemia.
Celecoxib	Dispepsia, diarrea, dolor abdominal, flatulencias, cefalea, edema, hipertensión arterial, sinusitis, faringitis.

Tabla 8. Efectos adversos de los AINE (fuente directa) con información de la referencia <sup>27</sup>

### Interacciones farmacológicas

<b>Fármacos que interactúan con los AINE</b>		
<b>Fármaco</b>	<b>AINE implicados</b>	<b>Resultado de la interacción</b>
Metrotexato	Todos	Disminuye la excreción.
Digoxina	Todos	Aumento de la concentración plasmática.
Aminoglicósidos	Todos	Aumento de la concentración plasmática.

Continúa

Probenecid	Todos	Disminuye el metabolismo y la excreción de los AINE.
Quinolonas	Todos	Aumenta el riesgo de convulsiones.
Ciclosporina, Tacrolimus	Todos	Aumenta el riesgo de nefrotoxicidad.
Antihipertensivos	Todos	Antagonismo del efecto antihipertensivo.
Diuréticos	Todos	- Aumenta el riesgo de nefrotoxicidad. - Disminuye el efecto diurético.
IECA	Todos	Riesgo de insuficiencia renal y de hipercalemia.
Clopidogrel	Todos	El riesgo de hemorragia aumenta.
Pentoxifilina	Todos	Aumento del riesgo de hemorragia.
Litio	Todos menos el AAS	Disminuye la excreción de litio.
Anticoagulantes	Fenilbutazona	Aumenta el efecto anticoagulante.
Antidiabéticos orales	Fenilbutazona	Disminuye el metabolismo de las sulfonilureas.

Continúa

Fenitoína	Fenilbutazona	Aumento de la concentración plasmática.
Colestiramina	Meloxicam	La excreción del meloxicam aumenta.

Tabla 9. Interacciones farmacológicas de los AINES.<sup>40</sup>

Este grupo de fármacos que describimos van a inducir la aparición de úlceras bucales debido a dos mecanismos.

1. Inmunológico

- Basado en la inmunidad humoral, en la cual el mismo fármaco induce una respuesta inmunológica
- Basado en la inmunidad celular, en las cuales el efecto citotóxico local se debe a la estimulación de las células T por células presentadoras de antígenos.

2. No inmunológico: el fármaco estimula directamente a los monocitos o linfocitos para que liberen mediadores citotóxicos.<sup>23</sup>

### Úlceras farmacoinducidas

Es una lesión elemental en la que hay una pérdida de sustancia que afecta tanto al tejido epitelial como al tejido conectivo subyacente.

Las úlceras pueden ser:

- Primarias: cuando no están precedidas por otra lesión
- Secundarias: cuando existe una rotura de una ampolla o vesícula.
- Agudas: aquellas de instauración rápida y de corta duración.
- Crónicas: instauración lenta y larga duración.

Las úlceras orales inducidas por fármacos (Fig.20) van a ser crónicas y suelen ser generalmente únicas, aisladas y aparecen en los bordes laterales de la lengua. Pueden estar rodeadas por un halo blanquecino; suelen ser bastante resistentes a los tratamientos convencionales.<sup>24</sup>

Figura 20. Úlcera por fármacos. <sup>25</sup>



Uno de los fármacos que recientemente está siendo más estudiado es el alendronato, perteneciente a la familia de los difosfonatos, y empleado recientemente para el tratamiento de la osteoporosis y otras enfermedades óseas. Se han descrito varios casos en los que la aparición de úlceras orales se encuentra asociada con una incorrecta administración del fármaco. El procedimiento correcto incluye la ingesta del fármaco con 150 ml de agua al despertar, evitando masticar o mantener la pastilla en la boca durante tiempo prolongado. El posible mecanismo por el cual ocasiona las úlceras es por mantener contacto directo. <sup>24</sup>

### **Quemadura química por ácido acetilsalicílico**

Muchos pacientes creen que este puede calmar el dolor dental aplicado de forma tópica, pero produce una necrosis superficial del epitelio oral. <sup>25</sup>



Figura 21. Quemadura por ácido acetilsalicílico. <sup>25</sup>

### **3.2. Medicamentos que inducen mucositis oral**

El papel de la quimioterapia en el tratamiento de cáncer de cabeza y cuello presenta los objetivos de disminuir la metástasis a distancia y aumenta el control local.

Los fármacos antineoplásicos se clasifican según el tipo de célula sobre las que actúan. Estos fármacos actúan sobre diversas fases de división celular, o bien sobre células en reposo, controlando el crecimiento o replicación, causando diversos efectos secundarios que variarán en función de la dosis, ciclos y vías de administración, y que afectaran principalmente al sistema digestivo, hematológico y dermatológico.

Fármacos antineoplásicos utilizados en el tratamiento de cáncer de cabeza y cuello:

- Metotrexato
- Bleomicina
- Cisplatino
- Carboplatino
- Ciclofosfamida
- 5-fluoracilo

Es difícil predecir si un paciente desarrollará mucositis basándose en los fármacos, si bien, se asocia con más frecuencia al metotrexato.<sup>26</sup>

#### **3.2.1. Metotrexato**

Se considera el fármaco ideal para tratar la artritis reumatoide se usa en un 50 a 70% de los pacientes. Se utiliza también en tratamiento de quimioterapia pero a dosis más elevadas.

#### **Farmacocinética**

Se absorbe casi en un 70 % después de su administración oral. Convirtiéndose en un metabolito hidroxilado menos activo, el compuesto original y el metabolito, son objeto de adición de poliglutamato dentro de las células donde permanece por tiempos prolongados. Aumenta su concentración en presencia de hidroxiclороquina, lo que puede disminuir la depuración. Se excreta principalmente por orina, pero se elimina en bilis hasta en un 30%.

## **Farmacodinamia**

El metotrexato inhibe la enzima dihidrofólica-reductasa ácida. Así interfiere con la síntesis de AND, la reparación y replicación celular.

Los tejidos con mayor proliferación, como el cáncer de medula ósea, tejidos fetales, mucosa gastrointestinal y bucal, son en general más susceptibles al efecto del metotrexato.

Cuando la proliferación celular en tejidos malignos es mayor que en la mayoría de los tejidos normales, el metotrexato puede impedir la proliferación maligna sin daño irreversible de los tejidos normales.

## **Indicaciones**

Enfermedades neoplásicas (carcinoma, cáncer de mama, cáncer de pulmón, osteosarcoma etc.).

Artritis reumatoide.

## **Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al metotrexato, pacientes que padezcan alcoholismo, enfermedades del hígado, leucopenia, trombocitopenia, embarazo y lactancia.<sup>28</sup>

## **Vía de administración y dosis**

Adultos

Intravenosa e intramuscular en cáncer de mama: 40 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal los días 1 y 8 cada 28 días.

Oral, intramuscular o intravenosa en otras neoplasias: 12-50 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal una o dos veces por semana.

Oral en artritis reumatoide: 7.5-15 mg/semana fraccionada en 2 o 3 dosis. Las dosis mayores a 20 mg/semana aumenta el riesgo de reacciones adversas.

## **Efectos adversos**

Frecuentes: anorexia, náusea, vómito, caída de cabello, acné, sangrado gastrointestinal, estomatitis ulcerativa.

Poco frecuentes: con tratamiento prolongado, hepatotoxicidad, acné, piel pálida y erupción cutánea.<sup>27</sup>

## **Interacciones con otros medicamentos**

Combinado con:

AINE: Elevan y prolongan las concentraciones del metotrexato, llegando a causar la muerte por toxicidad hematológica y gastrointestinal grave.

Penicilinas y sulfonamidas: Pueden reducir la depuración renal del metotrexato, se ha observado que a dosis altas de penicilinas combinadas con bajas de metotrexato se presenta toxicidad hematológica y gastrointestinal.

## **Uso en quimioterapia**

Los poliglutamatos del metotrexato son retenidos en forma selectiva dentro de las células cancerosas y despliegan mayores efectos inhibidores de las enzimas que participan en la biosíntesis *de novo* del nucleótido de purina y timidilato, lo que lo convierte en determinantes importantes de la acción citotóxica del metotrexato.

Dreizen y colaboradores mencionan al metotrexato (antagonista del ácido fólico) como uno de los causantes de esta manifestación, debido a una deficiencia de ácido fólico, lo que interfiere en la producción y maduración de las células epiteliales y lleva a una atrofia.

La mucositis se presenta por una disminución en la tasa de renovación del epitelio basal.

## **Mucositis farmacoinducida**

Mucositis oral: es una reacción inflamatoria que se manifiesta como eritema o ulceraciones orales. Se presenta en un 40-50% de pacientes sometidos a quimioterapia por metotrexato. Su comienzo es de 7 a 10 días del inicio de la quimioterapia, siendo la mucosa labial, bucal, lengua, piso de boca, paladar blando los más afectados, por una mayor tasa de renovación de las células epiteliales.<sup>26</sup>

Figura 22.  
Mucositis por  
fármacos.<sup>25</sup>



La mucositis se divide en:

- A) Grado 0. En donde no hay partes afectadas.
- B) Grado 1. Boca adolorida y eritema.
- C) Grado 2. Presencia de eritema y úlceras, pero el paciente puede alimentarse a base de sólidos.
- D) Grado 3. Boca adolorida y ulcerada, lo cual sólo le permite dieta líquida.
- E) Grado 4. En donde la alimentación oral es imposible.

El tratamiento por medio de métodos tópicos comprende la limpieza atraumática de la mucosa oral mediante enjuagues suaves con solución salina más bicarbonato, el mantenimiento de la lubricación de labios y tejidos orales con fármacos que revisten la mucosa tipo amphojel (hidróxido de magnesio). Y anestésicos tópicos.<sup>26</sup>

### **3.3. Medicamentos que inducen reacción liquenoide**

Hoy en día, los fármacos más implicados en esta reacción son los IECA y los AINE.

#### **3.3.1. ENALAPRIL**

Es un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA).

#### **Farmacocinética**

Después de la administración oral del enalapril se observan unas concentraciones séricas máximas al cabo de 1 hora. A partir de los datos de la excreción urinaria, se deduce se absorbe en un 60% aproximadamente. La absorción del enalapril no es afectada por la presencia de alimento en el tracto digestivo.



La concentración máxima de enalapril se da después de 4 hrs de su administración.

La excreción se da en su mayor parte por vía renal

## **Farmacodinamia**

Inhíbe la enzima de conversión de la angiotensina (ECA). La ECA es una peptidil-dipeptidasa que cataliza la conversión de la angiotensina I a la angiotensina II, una sustancia vasoconstrictora. La angiotensina II también estimula la secreción de aldosterona por la corteza suprarrenal. Los efectos beneficiosos del enalapril en la hipertensión y la insuficiencia cardíaca se deben a la supresión del sistema renina-angiotensina-aldosterona.

La inhibición de la ECA lleva consigo una disminución de los niveles plasmáticos de angiotensina II produciendo una disminución de la respuesta vasopresora y de la secreción de aldosterona. Aunque la disminución de la secreción de aldosterona no es muy grande, ocasiona un pequeño aumento de los niveles plasmáticos de potasio.

La supresión de la angiotensina II produce, por un efecto de retroalimentación negativa, un aumento de los niveles de renina. En efecto, el enalapril disminuye la presión arterial actuando sobre el sistema renina-angiotensina-aldosterona.

La administración de enalapril en pacientes con hipertensión ligera a moderada ocasiona la reducción de la presión.

El inicio del efecto antihipertensivo se observa una hora después de la administración, produciendo la máxima reducción de la presión arterial a las 6 horas. A las dosis recomendadas el efecto antihipertensivo se mantiene al menos durante 24 horas. Los efectos antihipertensivos del enalapril se mantienen durante la administración crónica del fármaco y no se han observado efecto de rebote hipertensivos cuando es discontinuado la medicación de forma abrupta.

## **Indicaciones**

Tratamiento de hipertensión arterial moderada a intensa.

## **Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al enalapril, lupus eritematoso, insuficiencia renal o hepática, diabetes mellitus, trasplante renal.

## **Vía de administración y dosis**

Adultos:

Oral: hipertensión arterial: inicial, 5 mg al día; después ajustar la dosis en función de la respuesta. La dosis de mantenimiento varía de 10-40 mg al día como dosis única o dividida en dos dosis.

## **Efectos adversos**

Cefalea, fatiga, astenia, náusea, diarrea, calambres musculares y erupción cutánea. Se ha descrito tos seca y persistente y puede requerir la suspensión del tratamiento.<sup>28</sup>

## **Interacciones con otros fármacos**

AINE: Si se suministran combinados puede causar daño renal, principalmente en pacientes ancianos.

Antiácidos: Combinados reducen la biodisponibilidad del enalapril.

Diuréticos: Deberán vigilarse los electrolitos y el potasio sérico.

## **Reacción liquenoide farmacoinducida**

Es una de las formas de respuesta inmune tardía causada por hipersensibilidad en la mucosa bucal. Son consideradas manifestaciones raras y constituyen importante diagnóstico diferencial en el grupo de las leucoplasias bucales. Siendo motivo de muchas controversias especialmente en relación al liquen plano, pues presentan las mismas características clínicas e histopatológicas.<sup>29</sup>

Clínicamente se presentan como placas polimorfas, pudiendo presentarse de forma estriada, reticular, semejante a placa, eritematosa, erosiva, vesiculosa y úlcerativa (Fig. 23). Los síntomas relatados por el paciente son en general ardor, prurito, dolor o gusto metálico.

Esta lesión no migra, solo involucra la mucosa y desaparece una vez retirado el agente causal.

Los sitios más afectados son la zona posterior de las mejillas y los bordes laterales de la lengua.<sup>30</sup>

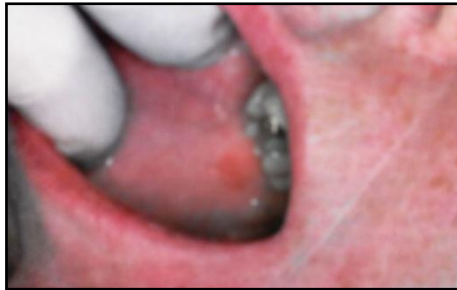


Figura 23.  
Reacción  
liquenoide.<sup>25</sup>

En el aspecto microscópico de la reacción liquenoide tiene gran similitud al liquen plano. Existe hiperqueratosis superficial, atrofia discreta, áreas de degeneración hidrópica basal e infiltración inflamatoria con predominio de linfocitos y células plasmáticas, así como tumefacción celular.

El diagnóstico requiere una sumatoria de los datos clínicos, de laboratorio e histopatológicos, además de anamnesis bien detallada.

El tratamiento de las reacciones liquenoides es realizado a través de la eliminación del factor causal, la utilización de laser a baja intensidad en la región de la reacción liquenoide y de corticoides tópicos puede contribuir para acelerar la reparación del tejido local.<sup>30</sup>

### **3.4. Medicamentos que inducen pénfigo.**

Algunos fármacos inducen una formación de anticuerpos que dan lugar a acantólisis por un mecanismo idéntico al pénfigo vulgar, y las características clínicas de este pénfigo inducido por fármacos son similares a las del pénfigo vulgar. Según la estructura química de estos medicamentos se pueden dividir en dos:

- Medicamentos que contienen el radical sulfhidrilo o fármacos tiol. Por ejemplo los IECA (captopril o enalapril). Los grupos sulfhidrilo son similares a la desmogleina 3, uno de los antígenos implicados en el pénfigo, y desencadena una respuesta inmunitaria cruzada.
- Medicamentos no tiol. Contienen un grupo amino activo en sus moléculas. Producen acantólisis por un mecanismo autoinmunitario coincidente con el del pénfigo.<sup>22</sup>

Antibióticos	Cefalosporinas Rifampicina
Fármacos con grupo tiol	Captopril Piritinol Piroxicam Tiamazol Tiopronina

Tabla 10. Fármacos implicados en la aparición de péfigo. <sup>31</sup>

En los artículos revisados el fármaco con más frecuencia que presentaba esta reacción es el captopril.

### 3.4.1. CAPTOPRIL

Inhibidor de la ECA que da lugar a concentraciones reducidas de angiotensina II, que conduce a disminución de la actividad vasopresora y secreción reducida de aldosterona.

#### Farmacocinética

Después de la administración oral de dosis terapéuticas de captopril, se produce la absorción rápida con niveles sanguíneos máximos aproximadamente en una hora. La presencia de alimentos en el tubo digestivo disminuye la absorción de captopril en un 30 a 40%, por lo tanto, debe administrarse una hora antes de los alimentos.

La absorción promedio es de aproximadamente del 75%. En un periodo de 24 horas, más del 95% de la dosis es eliminada en la orina.

La administración de captopril produce disminución de la resistencia arterial periférica en pacientes hipertensos, sin cambios en el gasto cardiaco o con aumento del mismo. Hay un incremento en el flujo sanguíneo renal después de la administración de captopril y la tasa de filtración glomerular usualmente permanece inalterada.

#### Farmacodinamia

Sus efectos benéficos en la hipertensión y en la insuficiencia cardiaca parecen ser sobre todo el resultado de la supresión del sistema renina angiotensina-aldosterona. Sin embargo, no existe una correlación consistente entre los niveles de renina y la respuesta al fármaco. La renina, una enzima sintetizada por los riñones, es liberada a la circulación, donde actúa sobre un sustrato de la globulina plasmática para producir angiotensina

I, un decapeptido relativamente inactivo. La angiotensina es convertida por la enzima convertidora de la angiotensina (ECA) en angiotensina II, una sustancia vasoconstrictora endógena potente. La angiotensina II también estimula la secreción de aldosterona por la corteza suprarrenal, contribuyendo con esto a la retención de sodio y de líquidos.

La disminución de la presión sanguínea alcanza su nivel máximo generalmente en 60 a 90 minutos después de la administración oral de una dosis individual de captopril. La duración del efecto está relacionada con la dosis. La disminución de la presión sanguínea puede ser progresiva, de tal forma que para lograr efectos terapéuticos máximos se pueden requerir varias semanas de tratamiento.

La suspensión brusca de captopril no se ha asociado con un aumento rápido de la presión sanguínea.

### **Indicaciones**

Hipertensión arterial moderada a grave, insuficiencia cardiaca, post-infarto al miocardio.

### **Contraindicaciones**

Hipersensibilidad, insuficiencia renal grave, embarazo y lactancia.

### **Dosis**

La dosis inicial de captopril es de 50 mg diariamente en una sola toma o 25 mg dos veces al día. En casos graves, la dosis máxima no deberá exceder 450 mg al día.<sup>28</sup>

### **Efectos adversos**

Tos seca, erupción cutánea, fiebre, pérdida del sabor, diarrea, hipotensión, neutropenia, disfunción hepática y pérdida del sabor.

## Interacciones con otros medicamentos

Ácido acetilsalicílico: A dosis de 1-2 gr disminuye su efecto hipotensor, a dosis menor de 300 mg no altera el efecto del captopril.

Antiácidos: Disminuye en un 50% la absorción del captopril.

## Pénfigo farmacoinducido

Es una enfermedad ampollosa autoinmune poco frecuente que afecta la piel y mucosa, debida a la producción de autoanticuerpos contra proteínas específicas de las células epiteliales.<sup>31</sup>

Clínicamente comienzan como ampollas, casi siempre de más de 1 cm de diámetro, que se rompen con rapidez para construir úlceras poco profundas cubiertas por una pseudomembrana gris. El tejido superficial puede desprenderse y revelar una superficie eritematosa (Fig. 24). Las úlceras son dolorosas y aparecen en cualquier superficie mucosa. Las lesiones pueden encontrarse en cualquier superficie epitelial, como piel, cavidad oral, esófago, laringe, vagina, ano y ojos.<sup>32</sup>



Figura 24. Pénfigo inducido por fármacos.<sup>25</sup>

Histológicamente se caracteriza por la presencia de acantólisis, inducidas por la presencia de anticuerpos patogénicos frente a diversas proteínas desmosómicas.

El pénfigo inducido por fármacos es poco frecuente, el tiempo transcurrido entre la administración del medicamento y la aparición de la enfermedad

puede ser desde pocas semanas a varios meses. La mayoría de los casos mejoran al suspender la mediación responsable.

No se conoce con exactitud el mecanismo por el cual se induce el pénfigo, pero algunos fármacos inducirán una verdadera acantólisis bioquímica, mientras que otros desencadenarán una acantólisis inmunitaria. La acantólisis bioquímica se relaciona con los medicamentos del grupo tiol que producirá una alteración bioquímica directa de la superficie celular del queratinocito que impide la adhesión celular.<sup>32</sup>

### **3.5. Medicamentos que causan agrandamiento gingival**

Los tratamientos sistémicos asociados al agrandamiento gingival se pueden dividir en tres grupos:

1. Anticonvulsivantes o antiepilépticos (fenitoína, difenilhidantoína)
2. Inmunosupresores (ciclosporina A)
3. Bloqueadores de los canales de calcio ( nifedipino, amlodipino)<sup>33</sup>

#### **3.5.1 FENITOÍNA**

##### **Farmacocinética**

Su absorción después de su ingestión es lenta. La concentración máxima después de una sola dosis puede producirse en el plasma después de 3-12 hrs. Una vez que se absorbe, la fenitoína se distribuye rápidamente en todos los tejidos.

Menos del 5% de la fenitoína se excreta intacta por la orina. El resto se metaboliza principalmente por la acción de las enzimas microsomales hepáticas.

Se excreta inicialmente con la bilis y luego por la orina, su eliminación es aparentemente dependiente de la dosis.

##### **Farmacodinamia**

Disminuye la frecuencia y gravedad de los ataques en los pacientes con epilepsia.

La fenitoína presenta un efecto estabilizador en todas las membranas neuronales, incluso la de los nervios periféricos y probablemente en todas las membranas excitables. Disminuye el flujo en reposo de los iones sodio, también disminuye la activación de la corriente hacia el exterior del potasio durante un potencial de acción lo que prolonga el periodo refractario.

### **Indicaciones**

Tratamiento de diversos tipos de epilepsia: crisis generalizadas tónicas o tónicoclónicas.

### **Contraindicaciones**

Hipersensibilidad, diabetes, insuficiencia hepática, alcoholismo, embarazo y lupus eritematoso.

### **Dosis**

Como anticonvulsivo 100 mg 3 veces al día.

En estado epiléptico 5 mg/kg, la administración debe de ser lenta.<sup>27</sup>

### **Efectos adversos**

Hiperplasia gingival, reacciones alérgicas cutáneas, vértigo, confusión mental, mareo insomnio, nerviosismo, cefalea y calambres; así como náuseas, anorexia, vómito y estreñimiento.

### **Interacciones medicamentosas**

Barbitúricos: Aumentan la velocidad del metabolismo de fenitoína.

Disulfiram y fenilbutazona: Disminuyen la velocidad del metabolismo de fenitoína.

### **3.5.2 CICLOSPORINA A**

Es un potente agente inmunosupresor utilizado para evitar el rechazo de trasplantes de órganos y para tratar enfermedades de origen autoinmune.<sup>33</sup>

### **Farmacocinética**

Se puede administrar por vía oral o intravenosa, sin embargo, debido a su baja solubilidad en medio acuoso, la absorción oral es impredecible. Sin



embargo, son numerosos los factores que afectan la absorción oral de la ciclosporina: modo de administración e interacciones con otros fármacos.

La absorción de la ciclosporina oral es limitada por el área relativamente pequeña del intestino delgado proximal en la que el fármaco puede absorberse, el metabolismo que puede ocurrir en la luz intestinal, la capacidad de las enzimas pancreáticas y los ácidos biliares para dispersar el fármaco y los efectos variables de los alimentos. En general, la absorción de la ciclosporina no modificada aumenta considerablemente en presencia de una comida grasa o si se ingiere con jugo de toronja. Después de su administración oral, los tiempos requeridos para alcanzar las concentraciones plasmáticas máximas son de 1.5 a 2 h para la ciclosporina modificada.

Se distribuye ampliamente por todo el organismo, cruza la barrera placentaria. Muestra una distribución mayor en el hígado, páncreas y tejido adiposo, mientras que su penetración en el SNC es escasa.

La mayor parte de la eliminación de la ciclosporina y de sus metabolitos tiene lugar en la bilis y las heces.

### **Farmacodinamia**

La ciclosporina suprime la inmunidad humoral pero es mucho más eficaz en los mecanismos inmunitarios dependientes de células T que sustentan el rechazo de trasplantes. Inhibe la transducción de señales en linfocitos T estimulada por antígeno amortiguando la expresión de linfocinas.

### **Indicaciones**

Prevención del rechazo de injerto en trasplante.

En pacientes que son trasplantados de riñón, hígado, corazón, y otros órganos.

### **Contraindicaciones**

Hipersensibilidad a la ciclosporina, infecciones bacterianas o virales, disfunción hepática o renal, durante el embarazo y la lactancia.

## **Vía de administración y dosis**

Trasplante de órganos: Oral, inicial: 10-15 mg/kg/día en 2 dosis, durante las 12 h antes del trasplante y mantener 1-2 semanas; mantenimiento: 2-6 mg/kg/día en 2 dosis.

Trasplante de médula ósea: Oral, inicial: 12,5-15 mg/kg/día, en 2 dosis, iniciar un día antes del trasplante; mantenimiento: 12,5 mg/kg/día en 2 dosis, 3-6 meses, después disminuir gradualmente hasta la dosis 0.

## **Efectos adversos**

Hiperplasia gingival, manifestaciones de nefrotoxicidad, acné o piel grasosa, cefalea, náusea, vómito, hepatotoxicidad y pancreatitis.

## **Interacciones medicamentosas**

Antimicóticos, antibióticos y glucocorticoides: Disminuyen el metabolismo de la ciclosporina.

Anticonvulsivos: Aumentan el metabolismo de ciclosporina.

## **Interacciones farmacológicas**

Barbitúricos, carbamazepina, oxcarbazepina y fenitoína: Descienden los niveles de ciclosporina en el plasma.

Antibióticos macrólidos, ketoconazol y fluconazol: Incrementar los niveles de ciclosporina en el plasma.

Ciprofloxacino, vancomicina, trimetoprim y AINE: Aumentan el riesgo de nefrotoxicidad.

### **3.5.3 NIFEDIPNO**

#### **Farmacocinética**

Después de su administración oral se absorbe casi completamente de forma inmediata.

La vida media de distribución después de la administración intravenosa es de 5-6 minutos.

Es metabolizado en el hígado y es excretado en forma de metabolitos por vía renal y aproximadamente 5-15% por la bilis y heces.

### **Farmacodinamia**

Reduce la entrada de los iones de calcio al interior de la célula al bloquear los canales de la membrana celular. Actúa predominantemente en las células miocárdicas y en las células musculares lisas de las arterias coronarias.

A nivel cardiaco, el nifedipino dilata las arterias coronarias, además, reduce el tono del músculo liso vascular en las arterias coronarias.

El resultado final es un incremento de flujo sanguíneo coronario con aumento del aporte de oxígeno.

### **Indicaciones**

Hipertensión arterial y tratamiento de la angina de pecho.

### **Contraindicaciones**

Hipersensibilidad, infarto reciente, insuficiencia renal o cardiaca grave y embarazo.

### **Dosis**

Como antianginoso o antihipertensivo 10 mg 3 veces al día.

Crisis hipertensiva: morder una cápsula de 10 mg y mantener su contenido en la boca y posteriormente deglutirla.<sup>28</sup>

### **Efectos adversos**

Cefalea, bochornos, náusea, vértigo, edema, taquicardia, cansancio debilidad y agrandamientos gingivales.

### **Interacciones medicamentosas**

Rifampicina: Se reduce la eficacia del nifedipino.

Macrolidos: Disminuye la velocidad del metabolismo de nifedipino.

Antimicóticos azoles: Incremento en las concentraciones plasmáticas de ambos fármacos.

## Agrandamiento gingival farmacoinducido

Es una consecuencia de la administración de anticonvulsivos, inmunosupresores y bloqueadores de calcio (Fig. 25). Aunque el efecto farmacológico de cada uno de estos medicamentos es diferente y va dirigido hacia diversos tejidos específicos, todos ellos parecen actuar de manera similar sobre otro tejido como un efecto secundario del principal destino; es decir, el tejido conectivo y epitelial de la encía responde ante la acción farmacológica, causando hallazgos clínicos e histológicos comunes.

Este agrandamiento puede darse en presencia o en ausencia de placa dentobacteriana. Hassell y colaboradores han formulado la hipótesis de que en una encía no inflamada, los fibroblastos son menos activos o incluso inactivos y no responden a la fenitoína circulante, mientras que en una encía inflamada están en estado activo los fibroblastos.

Clínicamente, en un principio el crecimiento es indoloro, con forma circular de la papila interdental y se extiende al margen gingival vestibular y lingual. Conforme progresa la enfermedad se unen los agrandamientos marginal y papilar, se puede desarrollar en un pliegue masivo del tejido que cubre una porción considerable de las coronas y puede interferir en la oclusión. La lesión tiene forma de mora, es firme y presenta color rosa pálido y es resistente.

El agrandamiento suele ser generalizado en toda la boca, pero es más grave en las regiones antero superiores.

Histológicamente: hay acantosis del epitelio y proyecciones interpapilares alargadas que se extienden al tejido conectivo, que presenta haces de colágeno configurados de forma densa con un aumento en el número de fibroblastos y nuevos vasos sanguíneos.<sup>33</sup>



Figura 25  
agrandamiento gingival por fármacos.<sup>33</sup>

## Anticonvulsivos

Los primeros agrandamientos gingivales reportados inducidos por fármacos fueron con los anticonvulsivos (Fig. 26).

El agrandamiento se da en casi un 50% de los pacientes que reciben estos fármacos.

La fenitoína aparece en la saliva cuando se ha consumido este fármaco. Sin embargo, no hay un consenso con respecto a si la gravedad del crecimiento exagerado se relaciona con los niveles de fenitoína en el plasma sanguíneo o en la saliva.

Los experimentos en cultivo de tejido indican que la fenitoína estimula la proliferación de las células tipo fibroblasto y del epitelio. Los fibroblastos de un agrandamiento gingival inducido por fenitoína muestran una mayor síntesis de glucosaminoglicanos. La fenitoína induce una disminución en la degradación del colágeno, como resultado de la producción de una colagenasa fibroblástica inactiva.<sup>34</sup>

En conclusión se desconoce la patogenicidad de agrandamiento gingival inducido por fenitoína, pero hay evidencia que la relaciona con un efecto directo sobre los fibroblastos.<sup>34</sup>

Figura 26.  
Agrandamiento  
gingival por  
fenitoína.<sup>33</sup>



## Inmunosupresores

Tiene una prevalencia del 70% de pacientes que consumen este tipo de medicamentos.<sup>34</sup>

Este agrandamiento es más vascularizado, su magnitud está relacionada con la concentración en el plasma (Fig. 27).

El agrandamiento es una respuesta de hipersensibilidad a la ciclosporina.<sup>34</sup>



Figura 27. Agrandamiento gingival por ciclosporina A.<sup>33</sup>

### **Bloqueadores de canales de calcio**

Su frecuencia es en un 20% de los pacientes. Se han realizado experimentos en ratas donde al parecer el agrandamiento se da dependiendo de la dosis, sin embargo, en seres humanos no se sabe con precisión por que se da el agrandamiento gingival (Fig. 28).<sup>34</sup>



Figura 28. Agrandamiento gingival por bloqueadores de calcio.<sup>33</sup>

Tratamiento: cirugía periodontal (gingivectomía y gingivoplastía) aunque existe recidiva.

### **3.6. Medicamentos que causan pigmentaciones extrínsecas**

Esta pigmentación presente en el esmalte ocurre cuando:

- Algunos agentes manchan o dañan la superficie del esmalte dental. Son generalmente de origen local pudiendo eliminarse por medio de limpiezas dentales.
- Los cigarrillos y pipas producen una pigmentación marrón o amarillenta generalmente en la porción cervical de los dientes y principalmente en las zonas linguales.
- Manchas por masticar tabaco penetran con frecuencia el esmalte produciendo una tinción más profunda.<sup>35</sup>

#### **3.6.1 CLORHEXIDINA**

Es una biguanida con propiedades antisépticas.

##### **Farmacocinética:**

No se absorbe por la mucosa bucal ni por la piel y muy poco en el tracto gastrointestinal. No se produce acumulación y prácticamente no se metaboliza. Se elimina casi totalmente por las heces y prácticamente menos del 1% es eliminado por el sistema renal.

##### **Farmacodinamia**

La clorhexidina desestabiliza y penetra las membranas de las células bacterianas, precipita el citoplasma e interfiere con la función de la membrana, inhibiendo la utilización de oxígeno, lo que ocasiona una disminución de los niveles de ATP y la muerte celular.

La membrana interna de los microorganismos no es destruida, pero sí existe una inhibición de absorción de moléculas pequeñas. A bajas concentraciones, la clorhexidina tiene un efecto bacteriostático, mientras que a altas concentraciones es bactericida.

##### **Indicaciones**

Desinfección quirúrgica de manos. Antisepsia pre y post operatoria de la piel del paciente.

## **Contraindicaciones**

Hipersensibilidad a la clorhexidina. Solo es para uso externo. Nunca se debe de aplicar en órganos internos.

## **Dosis**

Desinfección preoperatoria lavar con 5ml de solución a 20% durante un minuto.

Enjuague de 60 segundos dos veces al día al 0.2% en ausencia de cepillado normal.<sup>28</sup>

## **Efectos adversos**

Dermatitis y pigmentación dental.

## **Pigmentación farmacoinducida**

Debido a sus propiedades catiónicas se une a la hidroxiapatita del esmalte, a la película adquirida y a las proteínas salivales.

Cabe destacar que si no tiñe los dientes no es efectiva, ya que significa que su segunda molécula catiónica ha reaccionado con algo en la formulación.<sup>34</sup>

Da como resultado una pigmentación marrón en los dientes, esta tinción no es del todo clara (Fig. 29). Lo que parece claro es que se produce una interacción entre la molécula por un grupo catiónico está unido a la superficie del diente y por el otro grupo en vez de unirse a bacterias se une a sustancias dietéticas ricas en taninos, por esta razón se recomienda al paciente cepillarse los dientes 30 minutos antes de realizar el enjuague.

Barnett en 1995 investiga sustancias como la polivinilpirrolidona que posee la capacidad de prevenir las tinciones. Sin embargo Addy y colaboradores en 2001 no están de acuerdo con esta cualidad, ya que el estudio no encuentra diferencia significativa en la tinción.<sup>36</sup>





Figura 29 .pigmentación por clorhexidina<sup>37</sup>

### **3.7. Medicamentos que causan pigmentaciones dentales intrínsecas**

La pigmentación es el resultado del cambio en la forma estructural o la composición de los tejidos dentales.

Son manchas dentro del esmalte o dentina causadas por la incorporación de sustancias en estas estructuras.<sup>35</sup>

#### **3.7.1. TETRACICLINAS**

Son antibióticos de amplio espectro.

##### **Farmacocinética**

La absorción oral de casi todas las tetraciclinas es incompleta y el porcentaje de fármaco no absorbido aumenta a medida que se incrementa la dosis. Su absorción se ve afectada por el consumo de productos lácteos y sales de calcio, las concentraciones máximas en plasma se obtienen después de 2 hrs.

Se distribuye en todo el cuerpo incluyendo la orina y la próstata. Se acumula en células reticuloendoteliales de hígado, bazo y medula ósea y en hueso, dentina y esmalte de dientes sin erupcionar. Las tetraciclinas cruzan la placenta y penetran en la circulación fetal y el líquido amniótico, se encuentran también concentraciones en la leche materna.

Su eliminación es renal y por vía biliar. Después de 24 hrs. de su administración oral o intravenosa se excreta por la orina.

### **Farmacodinamia**

Actúan inhibiendo la síntesis proteica después de su captación hacia el interior de los microorganismos sensibles.

Para ejercer su acción penetra en la bacteria por medio de un sistema transporte de transporte activo. Una vez dentro de la célula, inhibe la síntesis de proteínas bacterianas. Se absorbe en un 77% después de su administración oral. Sin embargo se requieren 2 o 3 días para que alcance su concentración terapéutica. Alcanza concentraciones terapéuticas en casi todos los tejidos, líquidos y cavidades. Su penetración en SNC es limitada. La tetraciclina no es metabolizada y se excreta por orina, heces y bilis.

### **Indicaciones**

Antibiótico de primera elección e infecciones por rickettsia, micoplasma y clamidia, cólera, peste, infecciones del aparato respiratorio y acné.

### **Contraindicaciones**

Hipersensibilidad a la tetraciclina, insuficiencia renal o hepática, alteraciones en la coagulación, úlcera gástrica, niños menores de 8 años, embarazo y lactancia.

### **Dosis**

Oral 1 a 2 gr divididos en 3 o 4 tomas. No administrar más de 4 gr al día.

Niños mayores de 8 años 25-50 mg/kg/peso, dividido en 4 tomas.<sup>28</sup>

### **Efectos adversos**

Náusea, vómito, dolor estomacal, diarrea, anorexia, flatulencias, candidiasis oral y pigmentación dental.

### **Interacciones medicamentosas**

Antiácidos: Retardan la absorción de la tetraciclina.

Anticoagulantes: Aumenta la acción de estos.

Anticonceptivos orales que contengan estrógenos: Puede disminuir su efecto anticonceptivo y producir sangrado endometrial.<sup>27</sup>

## **Pigmentación farmacoinducida**

Las tetraciclinas se comenzaron a usar en 1948 pero las primeras referencias de que causaban una coloración dental se reportan hasta 1956, cuando Schuster y Schwachman lo describieron, señalando además que era capaz de atravesar la placenta. En 1963 la FDA advierte que su uso podría teñir los dientes de forma permanente.

El mecanismo por el cual se produce una pigmentación es debido a la quelación que se produce entre el antibiótico y el calcio, depositándose en forma de ortofosfato calcio - tetraciclina en aquellos tejidos que están que se están mineralizando en el momento de la administración, como cartílagos, huesos o dientes. También se sugiere que el depósito se produce por la unión del antibiótico a elementos como níquel, magnesio, zinc, nitratos y aluminio, así como el hierro y el calcio.

Además de las tinciones y cambios de color a consecuencia del depósito a nivel de la dentina, en el esmalte se pueden producir hipoplasias tanto en la dentición temporal como la permanente

Los factores que harán que la tinción sea más o menos llamativa son: la dosis, la duración del tratamiento, la fase de mineralización del diente, la actividad del proceso de mineralización y el tipo de tetraciclina, ya que no todas producen el mismo tipo de tinción.<sup>37</sup>

## Clasificación de la pigmentación por tetraciclinas

Según Jordán y Boksman:

### Primer grado (Fig. 30)

- Son manchas ligeramente amarillas, marrones o grises.
- Distribuidas uniformemente en la corona del diente.
- No hay evidencia de bandas o concentraciones localizadas.<sup>35</sup>



Figura 30. Pigmentación de primer grado<sup>35</sup>

### Segundo grado (Fig. 31)

- Manchas oscuras o grises
- Más extensas que las de primer grado, sin bandas.<sup>35</sup>



Figura 31. Pigmentación de segundo grado<sup>35</sup>

### Tercer grado (Fig. 32)

- Manchas de color gris oscuro
- Aparecen líneas o bandas.<sup>35</sup>



Figura 32. Pigmentación de tercer grado<sup>35</sup>

#### **Cuarto grado (Fig. 33)**

- Manchas demasiado oscuras
- Con bandas o líneas
- Incluso hay irregularidades en la superficie<sup>35</sup>



Figura 33. pigmentacion de cuarto grado<sup>35</sup>

Otro rasgo característico de los dientes con pigmentación con tetraciclina es un cambio en la fluorescencia ante la presencia de luz ultravioleta. A diferencia de los dientes normales, estos dientes adquieren un color amarillo brillante cuando se les ilumina con luz ultravioleta.

También es característico el cambio de color que sufren los dientes después de su erupción como consecuencia de la oxidación. A medida que la luz del sol incide sobre ellos, el antibiótico se oxida adquiriendo un color más oscuro. Este efecto hace que los dientes anteriores sean más oscuros que los posteriores.

Todos estos signos son consecuencia de la administración de la tetraciclina durante el proceso de formación de los dientes, es decir, el cuarto mes de vida intrauterina hasta los 8 años de edad.

Se ha comprobado que existen riesgos de pigmentación en tratamientos prolongados y se cree que la causa es porque existe una remineralización continua del esmalte o por la incorporación de dentina secundaria, que posteriormente se oxida por la acción de la luz produciendo una tinción permanente.<sup>37</sup>

## Tratamiento

- Primer y segundo grado responden bien a blanqueamiento dental de 3-6 sesiones.
- Tercer y cuarto grado tratamiento protésico con coronas o carillas.<sup>37</sup>

### 3.8. Medicamentos que causan xerostomía

Los grupos de medicamentos más asociados a la xerostomía son los antidepresivos, los antipsicóticos, los antihipertensivos, los antihistamínicos, los antiarrítmicos y los anticolinérgicos.

Entre estos medicamentos el que ocasiona xerostomía con más frecuencia son los anticolinérgicos.

#### 3.8.1 ANTICOLINÉRGICOS

Se divide en subgrupos muscarínicos y nicotínicos. Se han identificado 5 subtipos de receptores muscarínicos.

RECEPTOR MUSCARÍNICO	LOCALIZACIÓN
<b>M<sub>1</sub></b>	Neuronas del SNC, cuerpo de neuronas pos ganglionares
<b>M<sub>2</sub></b>	Miocardio, órganos con músculo liso.
<b>M<sub>3</sub></b>	Glándulas
<b>M<sub>4</sub> y M<sub>5</sub></b>	SNC

Tabla 10. Receptores muscarínicos.<sup>38</sup>

## **ATROPINA**

### **Farmacocinética**

Por vía intravenosa, su efecto comienza en un minuto y por vía intramuscular en 30 minutos. Se une en forma moderada a proteínas plasmáticas y se distribuye ampliamente en el organismo, se hidroliza de manera parcial en el hígado y tubo digestivo, y se excreta en la orina.

### **Farmacodinamia**

Compite con acetil-colina por los mismos sitios de enlace a nivel de los receptores colinérgicos muscarínicos situados en el SNC y en los ganglios. Por sus acciones anticolinérgicas disminuye el tono y la motilidad del músculo liso del intestino, también inhibe las secreciones de nariz, boca, faringe y bronquios.

### **Indicaciones**

Hipermotilidad de la función del intestino delgado, preanestesia, broncodilatador y uveítis o midriasis.

### **Contraindicaciones**

Hipersensibilidad a la atropina, taquicardia, obstrucción gastrointestinal, colitis ulcerativa, disfunción renal y hepática.

### **Dosis**

Intravenosa o intramuscular como antídoto 0.01 a 0.02 mg/kg que se repite cada 10 a 30 minutos.

Como antiespasmódico de 0.4 a 0.6 mg cada 6 hrs. <sup>27</sup>

### **Efectos adversos**

Xerostomía acompañada de dificultad para deglutir y hablar, estreñimiento, piel caliente y erupción cutánea.

### **Interacciones medicamentosas**

Antidepresivos y antihistamínicos: Incrementan sus efectos anticolinérgicos.  
Ketoconazol y levodopa: Se reduce absorción.

Haloperidol, domperidona, metoclopramida, nitratos sublinguales: Disminuye su efecto.

### **Xerostomía farmacoinducida**

Se define como la disminución del flujo salival en condiciones de reposo. Para que se considere una hiposecreción salival deben hallarse cifras de menos de 0.1-0.2 mL/min en reposo o menos de 0.5-0.7 mL/min en estímulo.



Figura 34. Xerostomía <sup>39</sup>

Existen múltiples mecanismos por los que los medicamentos producen xerostomía; uno de los principales es la acción anti colinérgica o simpaticomimética, el receptor muscarínico M3 media la neurotransmisión colinérgico-parasimpaticomimética a las glándulas salivales, aunque no sería el único receptor implicado. <sup>23</sup>



## **CONCLUSIONES**

Es importante que el cirujano dentista realice una adecuada historia clínica recabando datos importantes tales como el saber si el paciente padece alguna enfermedad sistémica, que medicamentos está tomando y realizar una buena exploración de la cavidad oral sin enfocarse solamente en los órganos dentales, en caso de encontrar alguna alteración estos dos métodos de diagnóstico nos darán una posible causa de dicha alteración.

Si tenemos el conocimiento y descartamos que las alteraciones son causadas por fármacos es de vital importancia remitir al paciente con un especialista (patólogo bucal) para que este de el diagnóstico y tratamiento oportuno y así evitar o descubrir alguna patología maligna.

Es importante informar al paciente después de haber realizado la historia clínica y la exploración de cavidad oral, si se identificó alguna alteración que es probable que los medicamentos que consume puedan ser los causales de las lesiones que presenta en boca.

El cirujano dentista de consulta general debe de actualizarse en los temas de farmacología, ya que la mayoría de las veces no se tiene el conocimiento de las reacciones indeseables que los fármacos puedan ocasionar.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1.- Rang, H. P., autor **Farmacología: Rang y Dale** / Barcelona: Elsevier, [2016] pp. 3
- 2.- Espinosa Meléndez, María Teresa, autor **Farmacología y terapéutica en odontología: fundamentos y guía práctica** / Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana, [2012] pp. 3-7, 9, 10, 12, 13, 15-21, 25-27, 53
- 3.- <https://es.slideshare.net/joelenmanuel/ubicacin-geografica-de-mesopotamia> (citada: 3/04/17 6p.m.)
- 4.- <https://es.pinterest.com/explore/c%C3%B3digo-de-hamurabi/> (citada: 3/04/17 6p.m.)
- 5.- <http://www.egiptologia.org/fuentes/papiros/ebers/> (citada 3/04/17 6:10 p.m.)
- 6.- <http://www.elolimpo.com/imagen/apolo-de-belvedere> (citada: 3/04/17 6:11 p.m.)
- 7.- <http://sobregrecia.com/2009/10/27/asclepio-el-dios-de-la-medicina/> (citado 3/4/17 6:15 p.m.)
- 8.- <http://www.biografiasyvidas.com/biografia/h/hipocrates.htm> (citado 3/4/17 6:17 p.m.)
- 9.- [https://hyfmedfmbuap.blogspot.mx/2008/01/aulo-cornelio-celso-aulo-cornelio-celso\\_28.html](https://hyfmedfmbuap.blogspot.mx/2008/01/aulo-cornelio-celso-aulo-cornelio-celso_28.html) (citado 3/4/17 6:19 p.m.)
- 10.- [https://www.ecured.cu/Claudio\\_Galeno](https://www.ecured.cu/Claudio_Galeno) (citado 3/4/17 6:19 p.m.)
- 11.- <http://www.biografiasyvidas.com/biografia/p/paracelso.htm> (citado 3/4/17 6:19p.m.)
- 12.- <https://global.britannica.com/biography/Horace-Wells> (citado 3/4/17 6:25p.m.)
- 13.- <https://alchetron.com/William-T-G-Morton-1143330-W> ( citado 3/4/17 6:30 p.m.)
- 14.- <http://www.galenusrevista.com/Paul-Ehrlich-1854-1915-Visionario.html> (citado 3/4/17 6:35p.m.)

- 15.- <http://deunam.iztacala.unam.mx/index.php/blog-noticias/blog/item/louis-pasteur> (citad 3/4/17 6:45 p.m.)
- 16.- [http://www.nobelprize.org/nobel\\_prizes/medicine/laureates/1945/fleming-bio.html](http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1945/fleming-bio.html) (citado 3/4/17 6:50 p.m.)
- 17.- Harvey, Richard A., autor **Farmacología** / Barcelona, España: Wolters Kluwer : Lippincott Williams & Wilkins, c2012 p.p 2,
- 18.- Katzung, Bertram G. Basic & Clinical Pharmacology. Español Farmacología básica y clínica / México, D.F.: McGraw-Hill Interamericana, c2010 pp. 1, 622-624,
- 19.- [http://www.conadic.salud.gob.mx/pdfs/nueva\\_vida/prevad\\_cap1.pdf](http://www.conadic.salud.gob.mx/pdfs/nueva_vida/prevad_cap1.pdf) (citado 1/3/17 5:15 p.m.)
- 20.- <http://www.infodrogas.org/drogas/que-son-las-drogas?showall=1> (citado 1/3/17 5:25p.m.)
21. [http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad%5CUpLoaded%5CPDF/101\\_al\\_105\\_07.pdf](http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad%5CUpLoaded%5CPDF/101_al_105_07.pdf) (citado 1/3/17 6:00p.m.)
- 22.- Calzado de Silva Milagros de la Caridad, Laurencio Rodríguez Jorge, Peña Sisto Maritza. Enfermedades causadas por fármacos en la cavidad bucal. MEDISAN [Internet]. 2015 Nov [citado 2017 Abr 19]; 19(11): 1386-1398. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1029-30192015001100013&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192015001100013&lng=es).
- 23.- Bascones-Martínez A, Muñoz-Corcuera M, Bascones-Ilundain C. [Side effects of drugs on the oral cavity]. Med Clin (Barc). 2015 Feb 2; 144(3):126-31. doi: 10.1016/j.medcli.2014.01.025. Epub 2014 Mar 13. Review. Spanish. PubMed PMID: 24629691. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-medicina-clinica-2-articulo-reacciones-adversas-medicamentos-cavidad-oral-S0025775314001183?redirectNew=true>
- 24.- Bascones-Martínez, Antonio, Elena Figuero-Ruiz, and Germán Carlos Esparza-Gómez. "Úlceras orales." *Medicina clínica* 125.15 (2005): 590-597. (citado: 5/2/17) Disponible: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0025775305721205>

- 25.- Delong, Leslie, autor **Patología oral y general en odontología** / Barcelona (España): Wolters Kluwer Health, 2015. Pp.342, 99,369, 319
- 26.- Silvestre-Donat F.J., Puente Sandoval A.. Efectos adversos del tratamiento del cáncer oral. Av Odontostomatol [Internet]. 2008 Feb [citado 2017 Abr 19]; 24(1): 111-121. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0213-12852008000100012&lng=es](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0213-12852008000100012&lng=es).
- 27- Rodríguez Carranza, Rodolfo, autor Vademécum académico de medicamentos / México, D.F.: McGraw-Hill Interamericana, 2013. Pp. 539, 540, 118,119, 242, 243, 71, 72
- 28.- Goodman & Gilman's **Manual of pharmacology and therapeutics**. Español Goodman & Gilman's : manual de farmacología y terapéutica / México : McGraw-Hill Educación, 2009. Pp. 520-522, 910-913, 535, 557, 762, 764, 1002
- 29.- <http://www.actaodontologica.com/ediciones/2012/2/art-17/>
- 30.- Silvia Alejandra Serrano García, Reacción liquenoide por enalapril. Reporte de un caso clínico Enalapril-induced lichenoid reaction. Clinical case report, revista odontológica Mexicana, Volume 19, Issue 1, January–March 2015, Pages 51–56 (citado Abr 19). Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1870199X14713746>
- 31.- Sánchez-Pérez, Javier, and Amaro García-Díez. "Pénfigo." *Actas dermo-sifiliográficas* 96.6 (2005): 329-356. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0001731005730908>
- 32.- Galimberti, María Laura, et al. "Penfigoide ampollar por fármacos: entidad subdiagnosticada?." *Dermatol. argent* (2011): 204-208. Disponible en: <http://saudepublica.bvs.br/pesquisa/resource/pt/lil-724172>
- 33.- Carranza's clinical periodontology. 10th ed. Inglés Carranza periodontología clínica / México: McGraw-Hill Educación, c2010 pp. 375-379
- 34- GV, J. Agustín Zerón, and Michel Sautto. "Agrandamientos gingivales inducidos por medicamentos. Una visión genómica y genética. Revisión de la literatura." *Rev Mex Periodontol* 7.1 (2016): 25-35. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/periodontologia/mp-2016/mp161e.pdf>

35. Rao, R. Nageswar, autor **Endodoncia avanzada** / Bogotá, Colombia ; México, D.F. : Amolca, 2011 pp. 308-310.
36. López, Mileydi de la C. Torres, Marcial Díaz Álvarez, and Alina Acosta Morales. "La clorhexidina, bases estructurales y aplicaciones en; la estomatología." *Gaceta Médica Espirituana* 11.1 (2009): 1. Disponible en: [http://www.bvs.sld.cu/revistas/gme/pub/vol.11.\(1\)\\_08/p8.html](http://www.bvs.sld.cu/revistas/gme/pub/vol.11.(1)_08/p8.html)
37. Bonilla, V., et al. "Alteraciones del Color de los Dientes." *Revista europea de Odontoestomatología* 17 (2007): 17-31.
- 38-<http://psicofarmacologia.com/receptores-acetilcolina-muscarinicos-nicotinicos> (citado 5/4/17)
- 39.[https://www.google.com.mx/search?q=xerostomia&source=lnms&tbn=isch&sa=X&sqi=2&ved=0ahUKEwiMtc\\_20rHTAhWj0YMKHZAQCCQQ\\_AUIBigB&biw=1366&bih=638](https://www.google.com.mx/search?q=xerostomia&source=lnms&tbn=isch&sa=X&sqi=2&ved=0ahUKEwiMtc_20rHTAhWj0YMKHZAQCCQQ_AUIBigB&biw=1366&bih=638) (Citado 10/4/17)
- 40.<http://www.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/contenidos/publicaciones/datos/321/html/Anexos/InteraccAINE.pdf>