



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

---

---



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

CONSUMO DE MEDICAMENTOS POR VÍA ORAL Y SU  
ASOCIACIÓN CON LA CARIES DENTAL EN NIÑOS.

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

C I R U J A N O   D E N T I S T A

P R E S E N T A:

LEO FRANCISCO VALDES URBINA

TUTORA: Esp. ROSA EUGENIA VERA SERNA



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.



## CONSUMO DE MEDICAMENTOS POR VÍA ORAL Y SU ASOCIACIÓN CON LA CARIES DENTAL EN NIÑOS.



*LE AGRADEZCO A DIOS* por el simple hecho de darme una vida plena hasta ahora, por ofrecerme la oportunidad de estudiar, ya que tuve la posibilidad de salir adelante sin ningún tipo de problema en cuestión de salud y amor en mi familia. Y, gracias Dios, por darme unos padres responsable y ejemplares que han guiado mi camino por el buen sendero.

*GRACIAS A MIS PADRES* ya que, sin sus regaños, sus consejos, su paciencia, sus desveladas, su dinero, sus preocupaciones, sus castigos y lo más importante su apoyo y amor, no podría llegar hasta este día, gracias por la educación, y la forma en que me hicieron ver la vida y enseñarme a distinguir las cosas buenas de las malas. Son un perfecto ejemplo de que si se pueden hacer las cosas y no existe ningún "pero".

*GRACIAS A MI QUERIDA UNAM*, que me dio tanto, y sé que pronto se lo devolveré, gracias a mis maestros de la preparatoria 4 "Vidal Castañeda y Nájera" que siempre estuvieron y están al pendiente de mí.

*GRACIAS A LA FACULTAD DE ODONTOLOGÍA*, ya que fue mi segunda casa en estos 5 años, poniendo en mi camino profesores que han compartido su conocimiento conmigo, a sus instalaciones que por 50 centavos tienes acceso a una banca, un pizarrón y un profesor.

*QUIERO AGRADECER EN ESPECIAL A LA ESP. ROSAURA CAPDEVIELLE CUEVAS Y A MI QUERIDA TUTORA, LA ESP. ROSA EUGENIA VERA SERNA* que me hicieron verle el gusto a la odontopediatría, al doctor Sergio Tablada por confiar en mí en que puedo llegar lejos. Gracias doctora Rosa Eugenia por corregir y llevar de la mano mi trabajo, de regalarme tiempo de sus martes y tener paciencia en mi pésima redacción, gracias por compartir sus conocimientos y consejos en la clínica periférica Azcapotzalco, aunque estuvo con nosotros poco tiempo, pero nos regaló tanto que aprender.



## CONSUMO DE MEDICAMENTOS POR VÍA ORAL Y SU ASOCIACIÓN CON LA CARIES DENTAL EN NIÑOS.



*QUISIERA AGRADECER, A MI TIA MARA DE LOS ANGELES ROSAS SALDAÑA*, ya que es una persona importante en mi vida, por que ella me orientó a estudiar esta carrera, y me ha apoyado hasta la fecha.

*GRACIAS AMIGOS Y COMPAÑEROS DEL 1002 AL 4002* que siempre fueron personas de las cuales aprendí mucho y por todos los trabajos en equipo que la mayoría de las veces nos fue bien, gracias Carlos León, Alberto Cortés, Jose Barrios y Daniel García

*GRACIAS ALINE FLORES CORTÉS* por estar conmigo en esta etapa final de la licenciatura, gracias por el apoyo, el amor y la paciencia que tuviste conmigo. Te agradezco por siempre decirme que si puedo hacer las cosas, y por ser parte de mi vida.



## ÍNDICE

<b>INTRODUCCIÓN</b>	7
<b>OBJETIVO</b>	9
<b>1. PRINCIPIOS BÁSICOS DE LA FARMACOLOGÍA</b>	10
1.1 Historia de la farmacología	10
1.2 Conceptos generales	13
1.2.1 Farmacología	13
1.2.2 Fármaco	13
1.2.3 Medicamento	13
1.2.4 Droga	13
1.2.5 Terapéutica	13
1.3 Farmacocinética	14
1.3.1 Concepto	14
1.3.2 Absorción	20
1.3.3 Distribución	25
1.3.4 Metabolismo	29
1.3.5 Excreción	32
1.4 Farmacodinamia	34
1.4.1 Receptores y su clasificación	34
1.4.2 Consecuencias de la interacción fármaco- receptor: (agonismo y antagonismo)	37
1.4.3 Cuantificación de dosis y efecto (Farmacometría)	38



## CONSUMO DE MEDICAMENTOS POR VÍA ORAL Y SU ASOCIACIÓN CON LA CARIES DENTAL EN NIÑOS.



<b>2. CARIES DENTAL</b>	<b>40</b>
2.1 Teorías cariogénicas	40
2.1.1 Gusanos	40
2.1.2 Humores	40
2.1.3 Vital	40
2.1.4 Química	41
2.1.5 Parasitaria o séptica	41
2.1.6 Quimioparasitaria	41
2.1.7 Proteolítica	42
2.1.8 Proteólisis- quelación	43
2.2 Definición de caries dental	43
2.3 Etiología (Diagrama de Keyes)	43
2.3.1 Microorganismos (Placa dental)	44
2.3.2 Sustrato (Dieta)	45
2.3.3 Huésped (Diente y saliva)	46
2.4 Histopatología de la caries	47
2.4.1 Lesión inicial en la superficie lisa del esmalte	47
2.4.2 Lesión inicial en fosas y fisuras	47
2.4.3 Caries en dentina	47
2.4.4 Presentación clínica de la caries	48
2.5 Métodos de diagnóstico para la caries dental:	49
2.5.1 Examen visual	50
2.5.2 Examen radiográfico	50
2.5.3 Cuantificación de fluorescencia inducida por luz (QLF)	50
2.5.4 Uso de sonda	50



<b>3. MEDICAMENTOS ADMINISTRADOS POR VÍA ORAL Y SU ASOCIACIÓN CON LA CARIES DENTAL</b>	<b>52</b>
3.1 Forma farmacéutica de los medicamentos pediátricos administrados por vía oral	52
3.2 Concepto de excipiente	54
3.3 Edulcorantes en medicamentos pediátricos	55
3.3.1 Edulcorantes naturales	56
3.3.2 Edulcorantes artificiales	59
3.4 Potencial cariogénico de los medicamentos	60
3.4.1 Factores de riesgo que propician la caries dental inducida por medicamentos	61
3.5 Grupo de medicamentos pediátricos de mayor uso	65
3.5.1 Antitusivos	65
3.5.2 Antiasmáticos	66
3.5.3 Antiepilépticos	67
3.5.4 Antirretrovirales	68
3.5.5 Antibióticos	69
3.6 Medidas preventivas	70
<b>CONCLUSIONES</b>	<b>72</b>
<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	<b>73</b>



## INTRODUCCIÓN

La farmacología es una ciencia que estudia las acciones e interacciones de un fármaco en un determinado organismo, de este término se pueden derivar dos conceptos, fármaco; que es una sustancia activa que da lugar a una respuesta biológica y produce un efecto farmacológico, y medicamento; que se considera toda sustancia química, útil para el diagnóstico, tratamiento y prevención de enfermedades, signos y síntomas patológicos. Así mismo, vale la pena mencionar que la administración de medicamentos conlleva a la aparición de efectos adversos por el uso de sustancias que se agregan a los mismos, como lo son los edulcorantes, conocidos así por ser sustancias inactivas que se le agregan a los medicamentos en forma farmacéutica de jarabe para proporcionar un sabor agradable. La función principal de estas sustancias es la aceptación del medicamento por parte del paciente, principalmente en los niños. La consecuencia del uso crónico y la falta de conocimiento de los efectos de los edulcorantes, puede repercutir en la salud bucal de los niños.

Como bien se sabe, la caries dental es una enfermedad infecciosa de origen multifactorial, se caracteriza por la desmineralización del esmalte por ácidos orgánicos producidos por bacterias orales específicas, la mayoría de los medicamentos en forma líquida administrados a los pacientes pediátricos, contienen sacarosa, un edulcorante natural responsable del buen sabor de los medicamentos. La sacarosa actúa como sustrato que favorece al *S. mutans* en la producción de glucanos, propiciando la disminución del pH salival y la erosión del esmalte dental.

Para buscar la forma de contrarrestar este factor de riesgo, en primera instancia, los fabricantes y las autoridades reguladoras deben promover la concientización sobre los peligros planteados por estos medicamentos en las etiquetas de los medicamentos, para aumentar la disponibilidad y el uso





CONSUMO DE MEDICAMENTOS POR VÍA ORAL Y SU ASOCIACIÓN  
CON LA CARIES DENTAL EN NIÑOS.



prudente de líquidos sin azúcar, y utilizar las medidas preventivas en los pacientes pediátricos para evitar la caries y erosión dental.



## CONSUMO DE MEDICAMENTOS POR VÍA ORAL Y SU ASOCIACIÓN CON LA CARIES DENTAL EN NIÑOS.



### OBJETIVO

Con el presente trabajo se pretende ahondar en el conocimiento sobre los medicamentos cuyo consumo ocasiona un mayor riesgo en el desarrollo de la caries dental en niños, así como las medidas preventivas para evitar este factor de riesgo.



## 1. PRINCIPIOS BÁSICOS DE FARMACOLOGÍA

### 1.1 Historia de la Farmacología:

Recrear una línea del tiempo de los fármacos pudiera ser una historia tan larga como la existencia del hombre en el planeta, ya que el ser humano ha necesitado de los recursos minerales, animales y vegetales con el propósito de procurar su salud.

La historia de la farmacología se divide en varios periodos:

- **Cultura primitiva:** Se destacó por 2 principales ideas “empirismo y magia”. La experiencia dió el conocimiento de ciertas plantas medicinales, no solo el hombre era capaz de obtener esta información, los animales las utilizaban como purgantes y eméticos. Se empleaban ritos mágicos y religiosos con la función curativa y la presencia de enfermedad era propiciada por actos pecaminosos.

La combinación de empirismo y magia dió origen a la teoría de las “signaturas”, la cual menciona que las cosas de la naturaleza tienen distintas formas, colores, tamaños. “Estas características no son meramente accidentales o causales, sino que obedecen a designios a la postre divinos basado en la idea de que por todas esas cualidades hablan las cosas, y a través de ellas hablan los propios poderes ocultos. El principio de curación de esta época fue homeopático.”<sup>(1)</sup>

- **Cultura clásica:** Basada en que la naturaleza es la estructura interna de todas las cosas. La cultura occidental (Grecia) pensó que cuando se presenta una enfermedad el cuerpo humano se encuentra alterado. A partir de la naturaleza se creó un “saber” dando lugar a dos conocimientos: el científico y el técnico, de estas dos ideas surgió la teoría de los cuatro elementos, donde los seres vivos están constituidos de humores: bilis (fuego), bilis negra (tierra), sangre (aire),



## CONSUMO DE MEDICAMENTOS POR VÍA ORAL Y SU ASOCIACIÓN CON LA CARIES DENTAL EN NIÑOS.



flema (agua). El método terapéutico de esta época fue antipático (las cosas contrarias curarán a las cosas contrarias). Teniendo en cuenta este conocimiento, los productos con valor terapéutico pertenecieron a los tres reinos: animal, vegetal y mineral, originarios de la naturaleza.<sup>(1)</sup>

- **Cultura moderna (siglo XVI- XVIII):** El sistema médico griego fue perdiendo estabilidad en la terapéutica, cediendo paso a otra nueva idea ó “nueva ciencia”, la ciencia experimental que poseía el modelo antiguo. Cabe mencionar que tuvo un gran impulso, gracias al descubrimiento de América con la que se conocieron plantas medicinales, describiendo de cada una su acción farmacológica. A pesar del conocimiento adquirido, los hallazgos no fueron notables, y la determinación de su efecto farmacológico era subjetiva.

Cabe mencionar que en esta época varios médicos realizaron experimentos e investigaciones con las plantas medicinales, retomando el principio homeopático con mayor estudio y comprobación.<sup>(1)</sup>

- **Cultura contemporánea (siglo XIX):** Fue la secuencia de la época moderna a través de la vía experimental, la cual partió del principio de que nada puede considerarse terapéutico sin antes demostrar la eficacia y solo puede basarse en experimentos. El principio alopático de esta época se fundamenta en la experimentación. Los simples fármacos ya no provenían de los tres reinos, sino que eran, productos químicos purificados extrayendo los principios activos de los mismos. Los químicos buscaban producir fármacos sintéticamente, el primer producto obtenido a través de síntesis química fue la urea a partir del cianato amónico, realizada por Wohler en 1828. A partir de ahí, se



## CONSUMO DE MEDICAMENTOS POR VÍA ORAL Y SU ASOCIACIÓN CON LA CARIES DENTAL EN NIÑOS.



obtuvieron muchos productos sintéticos con acciones farmacológicas, a través de farmacología experimental que probaban estas nuevas sustancias en seres vivos, en Francia se practicó inyectando sustancias químicas a animales para comprobar sus efectos. En Alemania, se prefirió utilizar órganos aislados de animales y registrar gráficamente las variaciones en la función del órgano que producían las sustancias en contacto de este. En este siglo, jóvenes médicos pasaron a difundir la farmacología experimental por todo el mundo.<sup>(1)</sup>

- **Siglo XX:** Se llevó a cabo la terapéutica experimental, obra de Paul Ehrlich, quien menciona que la enfermedad humana está íntimamente relacionada con la actividad clínica. Ehrlich pensó que la terapéutica del siglo XIX no estaba completa si solo se experimentaba en animales sanos, sino también en enfermos, para comprobar si el producto inyectado neutralizaba la enfermedad o no. Ehrlich se vio obligado a utilizar seres humanos enfermos, de tal manera que la investigación experimental ya no fue solo en el laboratorio, sino en la cama del enfermo. Al mismo tiempo, mencionó que los fármacos sintéticos solo actúan en los síntomas de la enfermedad no sobre la enfermedad misma. La terapéutica experimental tuvo consecuencias, la primera, con la aparición de la industria ya no era posible la preparación de los medicamentos mediante el sistema de las fórmulas magistrales, ahora se elaboraban por síntesis química en laboratorios, así como con la producción de plantas a nivel industrial. La segunda fue la aparición del concepto “investigación clínica” donde era necesario experimentar con seres vivos no con el fin de producirles un bien, si no de aumentar el conocimiento de los efectos farmacológicos. Otra consecuencia fue que, para seguir experimentando en seres vivos, se creó el “ensayo clínico”, donde cada estudio debía ser controlado, justificado y comprobado. La última novedad de esta



terapéutica experimental fue “la ética” donde se discutió la ilicitud y licitud moral de tales experimentos con seres vivos.<sup>(1)</sup>

## 1.2 Conceptos generales:

**1.2.1. Farmacología:** Del griego (pharmakon- fármaco, medicamento), y (logos- ciencia), es la ciencia biomédica que estudia las acciones y propiedades de los fármacos sobre el organismo. La farmacología comprende el conocimiento desde los efectos benéficos, hasta los efectos tóxicos.

**1.2.2. Fármaco:** Es toda sustancia activa (no alimenticia) de origen natural, semisintética o en su defecto sintética que al interactuar con un organismo vivo da lugar a una respuesta biológica para modificar un proceso y así producir un efecto farmacológico, sea beneficioso o tóxico.

**1.2.3. Medicamento:** Proviene de la raíz latina “medicamentum”(medicina), se refiere a toda sustancia química y formas farmacéuticas que contiene una o varias sustancias activas, que son útiles para el diagnóstico, tratamiento y prevención de enfermedades, signos y síntomas patológicos. También se incluyen aquellas sustancias que modifican una función fisiológica que no implica una enfermedad.

**1.2.4. Droga:** En un sentido convencional, se refiere a una sustancia tal como la ofrece la naturaleza, de origen vegetal, siendo el principio activo la sustancia responsable de la actividad farmacológica de la droga. Otra definición de droga se refiere al abuso de su empleo muy frecuente, dada la importancia creciente de la drogodependencia en la farmacotoxicología.

**1.2.5 Terapéutica:** (del griego therapeia: curación, tratamiento), es el conjunto de remedios que se utilizan para curar, aliviar, prevenir y diagnosticar enfermedades físicas o trastornos psíquicos.<sup>(1,2)</sup>

### 1.3 Farmacocinética:

**1.3.1 Concepto:** Es el estudio de la liberación, absorción, distribución, biotransformación y excreción de un medicamento, mejor conocido por las siglas (LADME) (Figura 1). Otra forma simple de entender este concepto es lo que el cuerpo le modifica al medicamento.

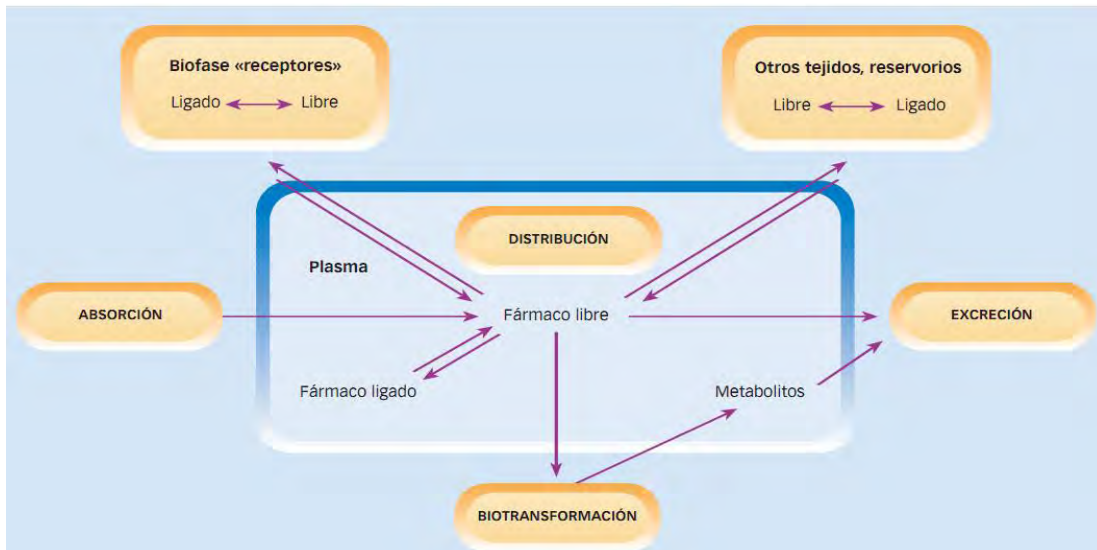


Figura 1. Esquema de la relación de LADME de un fármaco y su concentración en el sitio de acción.<sup>(1)</sup>

Para comprender la farmacocinética, es necesario conocer los conceptos de curva de niveles plasmáticos, la membrana plasmática y mecanismos por los cuales los fármacos cruzan las membranas.<sup>(2)</sup>

**Curva de niveles plasmáticos:** Nos ayuda a describir las variaciones sufridas del fármaco desde la administración hasta la eliminación del organismo. (Figura 2). <sup>(1)</sup>

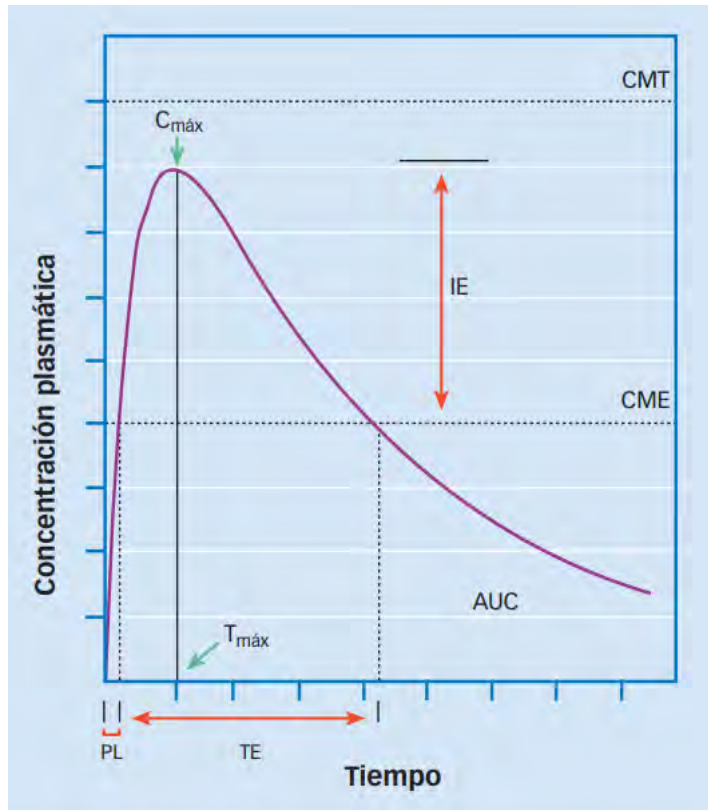


Figura 2. Tabla que describe los niveles de concentración plasmática, con el tiempo.<sup>(1)</sup>

### Membrana celular.

Está conformada por una bicapa de lípidos con un extremo de cabezas hidrófilas orientadas hacia al exterior y otro extremo de cabezas hidrofóbicas orientadas hacia el interior (Figura 3). “Las moléculas lipídicas individuales de doble capa pueden mover en sentido lateral y así darle a la membrana propiedades como fluidez, flexibilidad, gran resistencia eléctrica e impermeabilidad relativa a las moléculas fuertemente polares, y las proteínas



de la membrana que están dentro de la bicapa sirven como receptores para estimular vías de señales eléctricas o químicas y constituir blancos u objetivos selectivos para la acción de medicamentos.”<sup>(2)</sup>

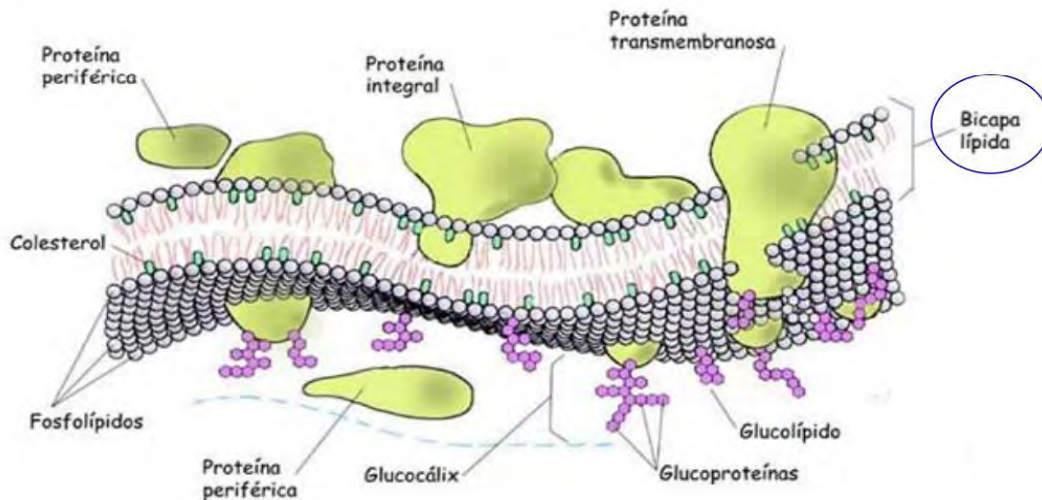


Figura 3. Esquema de membrana plasmática.<sup>(3)</sup>

### Mecanismos por los cuales los fármacos atraviesan las membranas.

Uno de los mecanismos más usuales que los fármacos atraviesan la membrana celular es la disolución en su componente lipóideo, gracias a la presencia de poros hidrófilos se permite el paso de sustancias polares.

Las moléculas por su tamaño pueden pasar por poros atravesando la membrana por procesos pasivos, estos procesos no requieren energía. “Las moléculas polares de tamaño medio atraviesan por el mismo proceso, sin embargo, en la membrana celular gracias a la existencia de proteínas o sistemas transportadores, se fijan a la molécula y la transfieren de un lado al otro.”<sup>(1)</sup> El transporte puede ser de dos maneras: por difusión facilitada cuando el gradiente electroquímico está a favor y no se necesita energía, y

transporte activo, cuando el gradiente está en contra y se necesita energía para llevar a cabo este proceso.

Las moléculas de gran tamaño requieren procesos de endocitosis y exocitosis (transcitosis) para poder atravesar la membrana (Figura 4).<sup>(4)</sup>

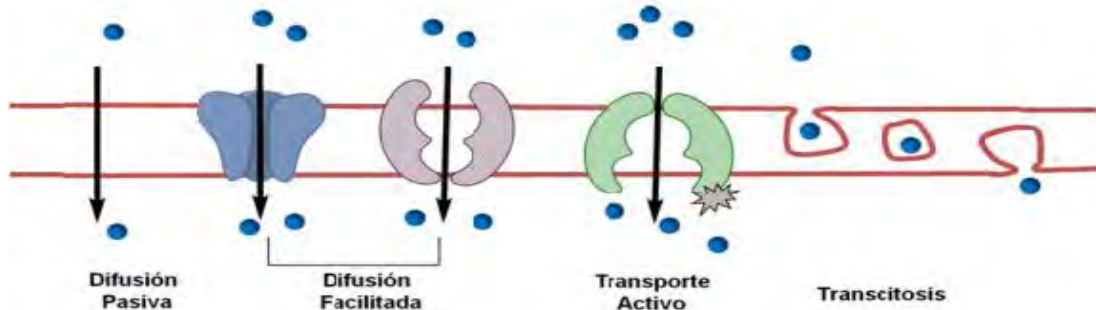


Figura 4. Esquema de diferentes procesos por los cuales los fármacos atraviesan la membrana celular.<sup>(4)</sup>

### Procesos pasivos de difusión:

**Filtración por poros:** Es el paso de las moléculas a través de canales acuosos, el tamaño molecular será el único regulador del paso de los poros cuando la molécula es neutra. La carga también condiciona el paso, ya que la pared de los poros revestida de proteínas con carga positiva y todos los iones inorgánicos son suficientemente pequeños para penetrar por los poros, serán los iones y las moléculas más pequeñas con carga negativa los que resulten más atraídos y penetren con mayor facilidad y las moléculas cargadas positivamente tendrán dificultades de pasar por los poros.<sup>(1)</sup>

**Difusión pasiva directa:** Es el sistema más utilizado por los fármacos para atravesar las membranas. Este proceso está condicionado por la lipofilia de las sustancias, así como por el coeficiente de difusión (es una medida de la movilidad de las moléculas). Las moléculas obedecerán el gradiente de concentración a favor, pasando sin gasto de energía por la membrana.<sup>(4)</sup>

### Transporte especializado:

**Difusión facilitada:** Cuando las moléculas son hidrofílicas y son más grandes, el transporte estará mediado por proteínas, y si el gradiente de concentración está a favor sin gasto de energía, se está hablando de un transporte de difusión facilitada, ya que la proteína transportadora de la membrana se fijará a la molécula modificando su conformación, formando un complejo que puede atravesar la membrana por ser más liposoluble que el sustrato original (Figura 5).<sup>(1,4)</sup>

“El complejo se traslada a través de la membrana y cuando alcanza el lado opuesto, se desdobra y libera el sustrato, difundiendo entonces el transportador hacia atrás hasta alcanzar el punto de partida para unirse de nuevo a otra molécula de sustrato”<sup>(1)</sup>

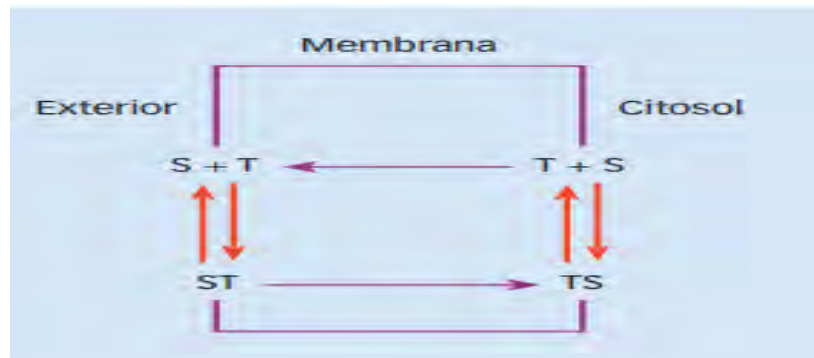


Figura 5. Esquema de difusión facilitada.<sup>(1)</sup>

**Transporte activo:** Se le da el nombre de activo cuando una molécula atraviesa la membrana en contra de un gradiente electroquímico. Los factores que caracterizan este transporte activo son: selectividad, saturabilidad, inhibición competitiva, requerimiento de energía (ATP) y la utilización de una o varias proteínas transportadoras. El transporte de moléculas se asocia al de otra molécula que se transporta en la misma

dirección o en dirección contraria, tal es el caso de la conocida bomba de sodio (Figura 6).<sup>(1)</sup>

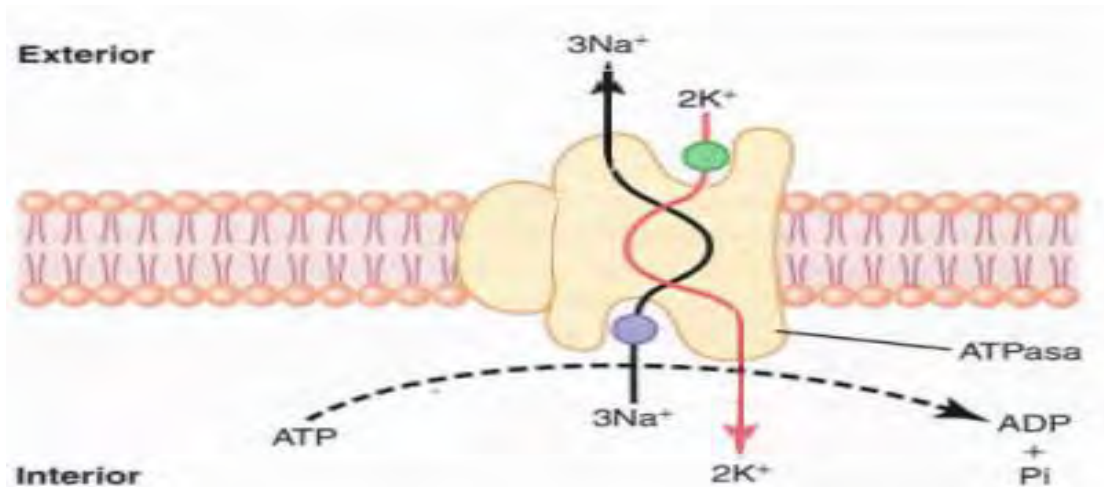


Figura 6: Bomba sodio potasio.<sup>(5)</sup>

**Transcitosis:** Son mecanismo por el cuales las macromoléculas pueden entrar a la célula o ser eliminadas por la misma, con la ruptura celular, por ejemplo:

**Endocitosis:** “Trata del englobamiento de las partículas que rodean a la célula mediante la formación de una invaginación que posteriormente cierra al fusionarse los bordes de la cavidad formada, dando lugar a una vacuola que se libera en el citosol, es así como se lleva a cabo la destrucción de microorganismos, de células envejecidas y de restos celulares.”

**Exocitosis:** Es el proceso contrario de la endocitosis, la membrana se abre y permite la salida de componentes celulares. Estas sustancias se encuentran almacenadas en vesículas, fusionan sus membranas con la membrana plasmática, esta abre y diseminan su contenido al exterior. Para llevarse a cabo este mecanismo es necesario la presencia de calcio extracelular, la función del calcio es para que las vesículas puedan unirse a la membrana celular.<sup>(1)</sup>



Un factor determinante para conocer y comprender los aspectos de la farmacocinética, es aplicar los conceptos ya mencionados, ya que todos los procesos por los cuales el fármaco va a ser modificado se relacionan entre sí, ahora bien, el estudiar la farmacocinética y farmacodinamia de los fármacos administrados por vía oral, nos dará la pauta de saber por qué los fármacos pueden llegar a ser un factor asociado a la caries dental.

### 1.3.2 Absorción:

Es el proceso por el cual un fármaco llega al torrente sanguíneo, teniendo en cuenta que la absorción estudia la entrada de los fármacos en el organismo desde el momento en que se depositan en él.

Durante este proceso y dependiendo de la vía de administración, la cantidad que llegará a alcanzar el fármaco en el torrente sanguíneo, será menor a la cantidad original administrada del fármaco, ya que algunos fármacos sufren de un efecto de “primer paso” (normalmente la vía oral), donde el fármaco es sometido a uno o más procesos metabólicos disminuyendo la cantidad inalterada que llega a la sangre.<sup>(1)(6)</sup>

### Vías de administración de administración de los fármacos

Lorenzo y Velázquez consideran dos clasificaciones: Vías mediatas o indirectas y Vías inmediatas o directas. Mientras que Espinosa Meléndez menciona que las vías de administración se dividen en dos vías enteral (que también se conoce como medita o indirecta) y parenteral (conocida como inmediata), tomando en cuenta la opinión de ambos autores.



### Vías mediatas o enterales

Vía oral con deglución: Es una de las formas de administración más frecuente de utilizar. La absorción ocurre en el estómago y posteriormente en el intestino, por el proceso de difusión pasiva, condicionado por la naturaleza de los fármacos y por las diferencias del pH. Los ácidos débiles se encuentran en el jugo gástrico, que contiene ácido clorhídrico, un medio adecuado para su absorción. La mucosa gástrica permite que se absorban ácidos con pKa (es el logaritmo negativo de la constante de disociación ácida de un ácido débil) superior a tres y bases muy débiles, a su vez se absorben sustancias liposolubles.

La gran mayoría de los fármacos se absorben en el intestino, especialmente en el íleon, gracias a las vellosidades y microvellosidades que posee y la gran vascularidad del epitelio que lo conforma. La presencia de sales biliares favorece la absorción de sustancias liposolubles como las vitaminas (A, D, E, K).<sup>(1)</sup>

Se puede mencionar como desventajas “el no poderse emplear en pacientes inconscientes, pacientes con vómito, presenta efecto de primer paso y que algunos fármacos pueden irritar la mucosa gástrica”.<sup>(6)</sup>

- Vía oral sin deglución: engloba a la zona de la mucosa oral y vía bucal o sublingual.
  - Por filtración en mucosas orales: Se realiza por inyección transepitelial, un ejemplo es la anestesia local. Otro ejemplo en mucosa oral es la aplicación de anestésico tópicos y colutorios antisépticos.<sup>(6)</sup>



## CONSUMO DE MEDICAMENTOS POR VÍA ORAL Y SU ASOCIACIÓN CON LA CARIES DENTAL EN NIÑOS.



- Vía bucal o sublingual: Debido a que la mucosa posee un epitelio muy vascularizado los fármacos pueden absorberse. Las zonas más selectivas están localizadas en la mucosa sublingual, la base de la lengua y la pared interna de las mejillas. Una ventaja de esta vía de administración es que evitan el paso por el hígado, ya el sistema venoso drena en la vena cava superior y esta no llega al hígado, a su vez eluden la inactivación por las secreciones gástrica e intestinal. La absorción se realiza por difusión pasiva. El pH de la saliva es ácido, por lo tanto se absorberán en primera instancia ácidos débiles y bases débiles.<sup>(1)</sup>
  
- Vía rectal: Se podría decir que la absorción es incompleta, pues el medicamento se llega a mezclar con el contenido rectal. Un ejemplo de estos medios de administración son los supositorios, estos contienen vehículos como gelatina, glicerina y estos excipientes también pueden obstaculizar la absorción. Al igual que la vía sublingual, eluden el paso al hígado, ya que las venas hemorroidales inferiores y medias desembocan en la vena cava. Una indicación para utilizar este método de administración es para evitar fármacos que irriten la mucosa gástrica, fármacos que se destruyen por el pH o las enzimas del estómago y para pacientes inconscientes.<sup>(1)</sup>
  
- Vía respiratoria: La absorción es rápida por la superficie de la mucosa traqueal y bronquial. “El mecanismo de absorción es por difusión simple, siguiendo el gradiente de presión entre el aire alveolar y la sangre.” Los vehículos de administración dependen de la presentación, por ejemplo: para los productos líquidos se utilizan nebulizaciones (pulverizadores) y para los productos sólidos los aerosoles (dispersiones finas de gas). Así se administran broncodilatadores, antibióticos y corticoides, entre otros.



## CONSUMO DE MEDICAMENTOS POR VÍA ORAL Y SU ASOCIACIÓN CON LA CARIES DENTAL EN NIÑOS.



Una desventaja de esta vía es la imposibilidad de regular la dosis y la molestia que puede provocar la administración.<sup>(1)</sup>

### Vías inmediatas o parenterales

El fármaco llega al medio interno sin necesidad de atravesar una barrera epitelial, una característica es que los fármacos llegan sin sufrir alteraciones o efecto de primer paso. Se requieren de técnicas especiales de administración que implica el uso y conocimiento de aspectos anatómicos.<sup>(1)</sup>

- Vía intradérmica: Se introducen pequeñas dosis específicamente en la zona de la cara anterior del antebrazo con el fin de diagnóstico de hipersensibilidad, donde se administran soluciones de histamina y tuberculina.<sup>(1)</sup>
- Vía subcutánea: El fármaco se inyecta debajo de la piel y llega al torrente sanguíneo. La administración suele realizarse en la cara externa del brazo, en el muslo o abdomen, la absorción se da por un proceso de difusión simple o a través de poros. Para poder administrar las soluciones, deben de ser neutras e isotónicas, de lo contrario podrían resultar irritantes y provocar dolor y necrosis. Un ejemplo de sustancia de administración es la insulina.<sup>(1)</sup>
- Vía intramuscular: Es una alternativa muy útil para fármacos que se absorben mal por vía oral, un ejemplo significativo es la penicilina G, otra utilización de esta vía es para evitar el efecto de primer paso hepático. “Los lugares clásicos para la inyección es la región glútea y deltoidea, el líquido se disemina a lo largo del tejido conectivo situado entre las fibras musculares. El flujo y la vascularización también condicionan la velocidad de absorción. El flujo es muy superior durante el ejercicio o si hay fiebre.





## CONSUMO DE MEDICAMENTOS POR VÍA ORAL Y SU ASOCIACIÓN CON LA CARIES DENTAL EN NIÑOS.



Por lo contrario la presión arterial baja se acompaña de escaso flujo muscular y cierre capilar, lo que hace imposible la absorción”.<sup>(1)</sup>

- Vía intravenosa: Esta administración evita los factores que intervienen en la absorción por vías digestivas y se obtiene la concentración y velocidad que se desea en la sangre, que otras vías de administración no poseen. Una ventaja es que por esta vía se pueden administrar soluciones irritantes ya que la pared de los vasos es insensible y si el fármaco se administra despacio se diluye en la sangre. Hablando de sus desventajas, por la rapidez con que se alcanzan concentraciones altas en el plasma, tienden a presentarse reacciones desfavorables. La inyección intravenosa debe realizarse con lentitud y observar las reacciones del enfermo.<sup>(2)</sup>
- Vía intraarticular: “Se utiliza solo para traumatología y reumatología para inyectar fármacos (corticoides, antiinflamatorios o antibióticos) dentro la articulación”.
- Vía intraperitoneal: “Ofrece una amplia superficie absorbente, desde la cual los fármacos pasan fácil y rápidamente a la circulación. Es excepcional en el hombre, pues existe posibilidad de perforar un asa intestinal y fácilmente se producen infecciones graves”.
- Vía intrarraquídea o intratecal: “Se utiliza para la administración de sustancias que atraviesan mal la barrera hematoencefálica y que deben actuar a nivel central”.<sup>(1)</sup>

Un concepto importante que va relacionado con la gráfica de la curva de concentración plasmática es el término biodisponibilidad, el cual nos indica la cantidad y la forma en que un fármaco llega al torrente sanguíneo que está disponible para acceder a los tejidos y llegar a producir un efecto. Puede ser expresada en fracción o porcentaje (Figura 7).<sup>(1)</sup>

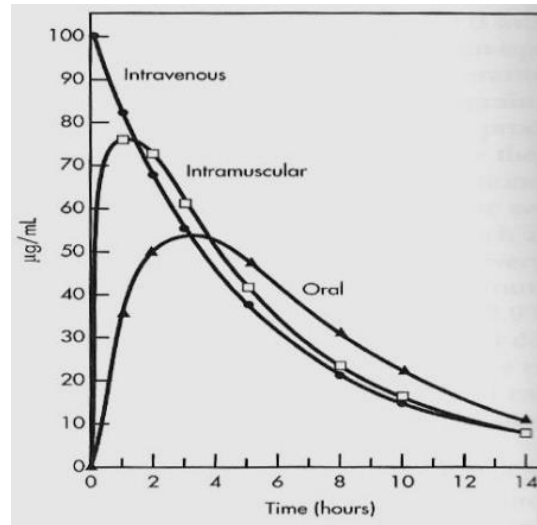


Figura 7. Gráfica que expresa la biodisponibilidad de las diferentes vías de administración<sup>(7)</sup>

### 1.3.3. Distribución

Estudia todo el transporte del fármaco dentro del compartimiento sanguíneo y su penetración en los tejidos.

#### Transporte de los fármacos en la sangre.

Las moléculas de los fármacos en la sangre pueden ir disueltas en el plasma, incorporadas a las células y fijadas a las proteínas plasmáticas.

Llega a ser bastante frecuente que los fármacos interaccionen con las proteínas del plasma, esto condiciona sus efectos farmacológicos. La albúmina es el ejemplo más representativo, puesto que es la más abundante y la que tiene mayor fijación a las sustancias exógenas. Por el momento se



## CONSUMO DE MEDICAMENTOS POR VÍA ORAL Y SU ASOCIACIÓN CON LA CARIES DENTAL EN NIÑOS.



le reconoce a la albúmina cuatro sitios diferentes para la unión de los fármacos; por ejemplo: los ácidos débiles se unen en dos sitios independientes de la misma (Figura 8).<sup>(1)</sup>

“Los fármacos no producen efectos biológicos como consecuencia de su unión a las proteínas plasmáticas, pero esta unión permite el transporte y almacenamiento del fármaco y constituye uno de los mecanismos más importantes del organismo para el mantenimiento de los niveles plasmáticos y de las acciones farmacológicas. Solo el fármaco libre difunde a los tejidos diana y a los órganos de metabolismo y excreción, ya que la fracción unida no atraviesa el endotelio capilar con facilidad (Figura 9). El fármaco unido se va liberando paulatinamente para alcanzar un equilibrio con la fracción libre a medida que ésta va teniendo acceso a los distintos órganos.”<sup>(1)</sup>

SITIO I	SITIO II
Acenocumarol	Ácido clofibrico
Ácido nalidíxico	Ácido etacrínico
Ácido salicílico <sup>a</sup>	Ácido flufenámico
Bilirrubina	Ácido salicílico <sup>a</sup>
Bumetanida	Benzodiacepinas (diazepam)
Clorotiácida	Cloxacilina
Clorpropamida	Dicloxacilina
Dicumarol <sup>b</sup>	Dicumarol <sup>c</sup>
Diflunisal <sup>a</sup>	Diflunisal <sup>a</sup>
Fenilbutazona	Flucloxacilina <sup>c</sup>
Fenitoína	Flurbiprofeno <sup>b</sup>
Flucloxacilina <sup>b</sup>	Glibenclamida <sup>a</sup>
Flurbiprofeno <sup>c</sup>	Ibuprofeno <sup>b</sup>
Furosemida	Indometacina <sup>a</sup>
Glibenclamida <sup>a</sup>	Ketoprofeno <sup>a</sup>
Indometacina <sup>a</sup>	Naproxeno <sup>a</sup>
Ketoprofeno <sup>c</sup>	Probenecida
Naproxeno <sup>a</sup>	Sulfobromoftaleína
Sulfamidas	Tamoxifeno <sup>c</sup>
Sulfinpirazona	Tolazamida
Tolbutamida <sup>a</sup>	Tolbutamida <sup>a</sup>
Valproato	
Warfarina	

<sup>a</sup> Se unen en el sitio I y en el sitio II.  
<sup>b</sup> Sitio principal.  
<sup>c</sup> Sitio secundario.

Figura 8. Tabla de sitios de unión de los fármacos ácidos a la albúmina plasmática. <sup>(1)</sup>



# CONSUMO DE MEDICAMENTOS POR VÍA ORAL Y SU ASOCIACIÓN CON LA CARIES DENTAL EN NIÑOS.



ESCASO (0-50 %)	INTERMEDIO (50-90 %)	ALTO (90-98 %)	MUY ALTO (98-100 %)
Atenolol	Alfentanilo	Amiodarona	Diacepam
Digoxina	Carbamacepina	Anfotericina B	Dicumarol
Litio	Clorpromacina	Clindamicina	Diflunisal
Procainamida	Diazóxido	Clorotiácida	Doxiciclina
Quinidina	Dicloxacilina	Fenilbutazona	
Teofilina	Digitoxina	Flurbiprofeno	
Verapamilo	Fenitoína	Furosemida	
	Fenobarbital	Glibenclamida	
	Heparina	Ibuprofeno	
	Imipramina	Ketoprofeno	
	Indometacina	Naproxeno	
	Loracepam	Warfarina	
	Nifedipino		
	Nortriptilina		
	Oxacepam		
	Penicilina G		
	Prazosina		
	Propranolol		
	Sulfisoxazol		
	Tolbutamida		

Figura 9. Grado de unión a las proteínas plasmáticas de algunos fármacos. <sup>(1)</sup>

## Barreras

Las barreras son dispositivos limitantes de los compartimientos, en el proceso de la distribución.

- ❖ **Barrera hematoencefálica:** Los fármacos tienen dos vías de acceso al sistema nervioso central (SNC), pero la mayoría no acceden a él, por lo tanto, pueden llegar al líquido intersticial cerebral por circulación capilar o acceder por difusión al líquido cefalorraquídeo. Las moléculas deben atravesar la pared de capilares cerebrales, la cual constituye la barrera hematoencefálica.

Todas estas sustancias que salen de estos capilares deben atravesar una sucesión de membranas antes de llegar al cerebro. “Entre ellas el epitelio de los plexos coroideos constituido por una capa de células con borde de cepillo, estas estructuras constituyen la barrera hematocefalorraquídea.” Ambas barreras se engloban en el concepto de barrera hematoencefálica, la cual constituye un factor de protección frente a efectos nocivos de las sustancias que ingresan en el organismo.<sup>(1)</sup>



- ❖ **Barrera placentaria:** La mayoría de los fármacos administrados a la madre son capaces de atravesar esta barrera y entrar a la circulación fetal. Se alcanza un equilibrio entre ambas circulaciones y la concentración de los fármacos y sus metabolitos en la circulación fetal son iguales a la concentración en la sangre materna.

Los fármacos pueden afectar al feto si se utilizan al largo de la gestación y cuando se administran en el momento del parto. Su administración durante el primer trimestre puede originar efectos teratogénicos de tipo morfológico, es decir, afectar la organogénesis de acuerdo con la secuencia de ésta y el momento en que el fármaco actúa, si se administra en etapas más avanzadas de la gestación producirán alteraciones funcionales, y los fármacos empleados durante el parto suelen producir en el feto efectos inmediatos, por lo general transitorios. La placenta posee sistemas enzimáticos, como monoaminoxidasas y colinesterasas, capaces de metabolizar los fármacos dando lugar a metabolitos activos responsables de los efectos teratogénicos.<sup>(1)</sup>

### Factores que afectan la distribución

**Grado de unión a proteínas plasmáticas:** Como ya se ha mencionado, los fármacos con alta afinidad a las proteínas plasmáticas permanecen por tiempos prolongados en el organismo, y por otro lado la reducción en la concentración de las proteínas plasmáticas también aumenta la fracción libre del fármaco y hace que la eliminación sea más rápida. Otro factor que incrementa la fracción libre de un fármaco es la administración simultánea de fármacos que compiten por los sitios de unión a proteínas plasmáticas, por ejemplo, “ibuprofeno con alto unión a proteínas plasmáticas (99%) y un hipoglucemiante oral como la gliburida que tiene menos porcentaje de unión



## CONSUMO DE MEDICAMENTOS POR VÍA ORAL Y SU ASOCIACIÓN CON LA CARIES DENTAL EN NIÑOS.



a proteínas plasmáticas (95%), dando como resultado que el hipoglucemiante se desplace de su unión a proteínas, ocasionando un cuadro de hipoglucemia.<sup>(6)</sup>

**Flujo sanguíneo:** La proporción de flujo sanguíneo a los diferentes tejidos varia, de tal manera, que los fármacos se distribuyen más rápido en órganos con mayor irrigación sanguínea como el cerebro, hígado y riñón, mientras que en músculo esquelético, tejido adiposo y óseo, su distribución es más lenta.<sup>(6)</sup>

**Permeabilidad capilar:** Está determinada por la estructura propia de los capilares y por la naturaleza química del fármaco. La estructura capilar varia en términos de la fracción de la membrana basal que está expuesta por uniones estrechas entre las células endoteliales.<sup>(6)</sup>

### 1.3.4. Metabolismo:

También llamado biotransformación, es uno de los mecanismos que emplean los fármacos para la eliminación de las moléculas ajenas a él. 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 y no enzimáticos. El producto de este proceso son los metabolitos, que pueden ser activos, inactivos los cuales a través de la biotransformación, se convierten en compuestos activos llamados profármaco.

El hígado es el principal sitio donde se lleva a cabo el proceso de metabolismo de los fármacos.<sup>(6)</sup>

#### **Biotransformación enzimática.**

La biotransformación de los fármacos se produce a través de dos fases: fase uno, y fase dos.



## CONSUMO DE MEDICAMENTOS POR VÍA ORAL Y SU ASOCIACIÓN CON LA CARIES DENTAL EN NIÑOS.



- ❖ Fase uno: “Comprende reacciones de oxidación, reducción e hidrólisis, que introducen o desenmascaran un grupo funcional polar como -OH (hidroxilo), NH<sub>2</sub> (amino) o COOH (carboxilo). Los metabolitos resultantes de esta fase son menos liposolubles y más polares que los originales y por lo general pierden su actividad farmacológica. En el hígado y en otros órganos, como el tracto gastrointestinal, existe un sistema enzimático óxido-reductor (sistema microsomal hepático) conocido como citocromo p<sub>450</sub> (CYP), que en realidad constituye una superfamilia de varias isoformas enzimáticas. La isoforma de mayor importancia clínica es la CYP3A4, ya que de ella depende el metabolismo de más del 50% de los fármacos”. Algunos medicamentos son capaces de inducir la síntesis de algunas enzimas metabólicas de CYP, proceso conocido como inducción, como consecuencia esto incrementa la biotransformación de otros fármacos administrados simultáneamente, disminuyendo sus concentraciones plasmáticas y por consecuente su efecto farmacológico. En contraste existe el término empleado inhibición enzimática en el cual participan fármacos que intervienen con los procesos oxidativos del CYP.<sup>(6)</sup>
- ❖ Fase dos: La mayoría de los metabolitos que se forman en la fase uno se combina con sustancias endógenas (ácido glucurónico, glicina, metilos) para producir compuestos sin actividad farmacológica. Las reacciones de conjugación constituyen la fase dos de la biotransformación y de ellas la más común es la glucoronidación, catalizada por la glucuroniltransferasa; entre otras la acetilación, reacción catalizada por la acetiltransferasa.<sup>(6)</sup>



### **Biotransformación no enzimática:**

Comprende tres procesos.

- ❖ Adsorción: Es el mecanismo de biotransformación por el medio del cual un sólido o un líquido atrae y retiene moléculas de un gas o de un líquido o cuerpos disueltos en él.
- ❖ Quelación: Facilita la excreción de iones metálicos al unirse a ellos formando metabolitos.
- ❖ Ionización: Es el proceso mediante el cual se producen átomos o moléculas cargadas eléctricamente. Este proceso de biotransformación influye en la translocación de medicamentos de un compartimiento corporal a otro.<sup>(6)</sup>

### **Factores que modifican el metabolismo de los fármacos.**

Existen factores que llegan a modificar el metabolismo fisiológico (edad, sexo y dieta) y farmacológico (inhibición enzimática e inducción enzimática) que se mencionaron en el proceso de biotransformación enzimática.<sup>(1)</sup>

- Edad: La capacidad de la biotransformación del feto va aumentando a lo largo de la vida intrauterina. En el momento del parto la capacidad de biotransformación es inferior a la del adulto y si es prematuro la inmadurez es todavía menor. Los mecanismos de biotransformación en los ancianos son imperfectos y los fármacos fácilmente llegan a ocasionar toxicidad, ya que la masa hepática disminuye con la edad produciendo una reducción del flujo hepático.<sup>(1)</sup>
- Sexo y hormonas: Los fármacos ocasionan un efecto más intenso en la mujer que en el hombre, pudiera ser, consecuencia de que en la mujer existe mayor proporción de tejido adiposo. Durante la gestación aumenta la vulnerabilidad a los fármacos, esto va relacionado a las hormonas, las que tienen mayor influencia sobre el metabolismo





farmacológico son: las sexuales, suprarrenales y tiroxina.<sup>(1)</sup>

- Dieta: Las proteínas y los hidratos de carbono ejercen acciones contrapuestas sobre la oxidación de los fármacos. La dieta hiperproteica aumenta el contenido de P-450 en los microsomas hepáticos y ocasiona un incremento del metal oxidativo de algunos fármacos. Las dietas con deficiencia en proteínas y con exceso de hidratos de carbono tienden a reducir la actividad enzimática microsomal.<sup>(1)</sup>

### 1.3.5 Excreción

Se le denomina excreción al mecanismo que contribuye a la finalización del efecto farmacológico, desde el sistema circulatorio al exterior del organismo. Las principales vías de excreción son: riñón, el pulmón, y el sistema hepatobiliar. El riñón es el órgano más importante para la excreción de la mayoría de los fármacos, y el pulmón para los gases y fármacos volátiles. Las sustancias excretadas a través de las heces son los fármacos ingeridos no absorbidos o metabolitos excretados en la bilis y no absorbidos en el intestino. Otras vías de excreción en menor proporción son: glándulas salivales, en el estómago, leche materna, glándulas sudoríparas, pelo, piel, y entre otros líquidos corporales.<sup>(1,6)</sup>

#### **Excreción renal:**

El riñón, es la glándula especialmente destinada a la excreción, esta vía es particularmente relevante para fármacos que se eliminan en forma inalterada, o mejor dicho, metabolitos activos. Al ser eliminados por el riñón, los fármacos alcanzan en la orina concentraciones mucho más elevadas que en el plasma sanguíneo; la excreción es guiada por la nefrona, que es la unidad anatómo-funcional en la que se forma la orina. A través de la cápsula de



## CONSUMO DE MEDICAMENTOS POR VÍA ORAL Y SU ASOCIACIÓN CON LA CARIES DENTAL EN NIÑOS.



Bowman que actúa como un filtro, y los túbulos proximal y distal se lleva a cabo la excreción de los fármacos por difusión simple, secreción tubular (activa) y reabsorción tubular (pasiva).<sup>(1,6)</sup>

- ❖ **Filtración glomerular:** Los fármacos son eliminados por este mecanismo, si su tamaño molecular es pequeño, si no están unidos a proteínas plasmáticas y si son hidrosolubles. Se filtran en el glomérulo y pasan desde los capilares hasta la cápsula de Bowman.<sup>(1,6)</sup>
  
- ❖ **Secreción tubular:** Se eliminan los fármacos desde el plasma a la orina, principalmente en el túbulo proximal. La secreción es un proceso de transporte activo que requiere energía y se produce a través de dos sistemas, uno para ácidos débiles de forma ionizada y otro para bases débiles de forma ionizada. “Cuando los fármacos se excretan por esta vía, no importa cuál sea la fracción libre o ligada a las proteínas plasmáticas, siempre que la unión sea reversible, pues una vez que la fracción es extraída del plasma por las células tubulares, la fracción ligada se disocia rápidamente y el fármaco acaba por pasar totalmente a la orina.”<sup>(1,6)</sup>
  
- ❖ **Reabsorción tubular:** Algunos fármacos se pueden reabsorber desde la orina a nivel del túbulo distal, quiere decir que regresan a la circulación sistémica una vez que ya han sido excretados por filtración glomerular o secreción tubular. La reabsorción se facilita si los metabolitos del fármaco son muy liposolubles y no están ionizados. El pH de la orina como la naturaleza del fármaco (ácido débil o básico) condiciona si será eliminado o reabsorbido. “En condiciones de acidez en la orina, la fracción no ionizada de los fármacos ácido débiles es mayor que la ionizada, por lo que aumenta su reabsorción, mientras que disminuye su excreción. En cambio, si la orina es alcalina, la fracción ionizada es



mayor que la no ionizada, por lo que disminuye su reabsorción y aumenta su excreción. Por otra parte, si el fármaco, es una base débil, la acidificación de la orina aumenta la fracción ionizada favoreciendo su excreción y disminuyendo su reabsorción; mientras que la alcalinización de la orina aumenta la fracción no ionizada, disminuyendo su excreción y favoreciendo su reabsorción”.<sup>(6)</sup>

- ❖ **Excreción biliar:** Es otro mecanismo de eliminación de los fármacos y metabolitos que se forman en el hígado. Se produce por el mecanismo de transporte activo hacia el intestino, en donde dichas sustancias pueden ser eliminadas por heces, o estar sujetas a un proceso de reabsorción intestinal y regresar a la circulación sistémica y posteriormente ser eliminados por el riñón.<sup>(6)</sup>

## 1.4 Farmacodinamia.

Una vez de que el fármaco alcanzó las concentraciones suficientes en sangre, éste interacciona con macromoléculas específicas y con lleva a una secuencia de cambios bioquímicos y fisiológicos, que modifican la función celular del organismo, originando una respuesta biológica. Este proceso constituye el mecanismo de acción de un fármaco, a este concepto o área de estudio lo llamamos “farmacodinamia”.<sup>(6)</sup>

### 1.4.1 Receptores y su clasificación:

Se le denomina receptor a las macromoléculas celulares de naturaleza proteica, encargadas de la señalización química entre células y dentro de las células. La mayoría de los fármacos producen su efecto biológico por la unión a estos receptores que se encuentran en la superficie de la membrana celular.<sup>(1,6)</sup>



## CONSUMO DE MEDICAMENTOS POR VÍA ORAL Y SU ASOCIACIÓN CON LA CARIES DENTAL EN NIÑOS.



La interacción del fármaco con el receptor se produce a través de diversos enlaces químicos; de tipo no covalente (la característica de este enlace es que es reversible), se refiere a que, una vez que se produce el efecto biológico ocasionado por la interacción del fármaco con el receptor, este último es liberado y está listo para unirse a otras moléculas del fármaco. Las principales uniones de enlaces covalentes que se producen entre el fármaco y receptor son: uniones electrostáticas y puentes de hidrógeno (fuerzas de van der Waals). Algunos fármacos se unen a través de enlaces covalentes a su receptor, pero debido a que estos enlaces son fuertes e irreversibles, crea una problemática en el cual el fármaco genera efectos de larga duración.<sup>(6)</sup>

“ Es importante considerar que la interacción del fármaco con su receptor solo va a alterar algunos procesos fisiológicos del organismo, estimulándolos o inhibiéndolos, además el organismo no produce receptores para moléculas químicas administradas exógenamente, como los fármacos, sino que reconoce a las sustancias endógenas con las va a interactuar (neurotransmisores, hormonas, factores de crecimiento); por lo que el tamaño y la forma de estas sustancias, determina el tamaño y la forma de las moléculas del fármaco administrado exógenamente.”<sup>(6)</sup>

### **Tipos de receptores.**

De acuerdo a su mecanismo de transducción, los receptores más sobresalientes se clasifican en:

- ❖ **Receptores acoplados a proteínas G:** Las proteínas G están constituidas por tres subunidades alfa (a), beta (B) y gamma (y), que en un estado de reposo forman un complejo. Al ser activada la proteína G, los fármacos endógenos interactúan con los receptores, regulando la producción de segundos mensajeros, el sistema de estos mensajeros permite que las señales que provienen de la interacción ligando-



receptores, se conviertan en mecanismos que conducen a una respuesta.<sup>(6)</sup>

- ❖ **Receptores acoplados a canales iónicos:** Son los responsables de la regulación del flujo de iones en la membrana celular. El receptor acoplado a un canal iónico se le conoce como ionotrópico y cuando es activado produce un cambio conformacional en el canal, provocando su apertura facilitando el flujo de los iones a través del mismo. Es importante destacar que la actividad del canal iónico va a ser regulada por la unión del fármaco a determinados puntos de la estructura del canal.<sup>(6)</sup>
  
- ❖ **Receptores unidos a enzimas:** Estas moléculas son receptores para hormonas y factores de crecimiento. Las enzimas también son blancos importantes para la acción de algunos fármacos, ya que pueden alterar su actividad a través de mecanismo de inhibición  
“Entre los fármacos de importancia clínica que actúan por inhibición enzimática se encuentran; ácido acetil salicílico, naproxeno, ibuprofeno, ketorolaco, diclofenaco, entre otros. Estos inhiben irreversiblemente a la ciclooxigenasa propiciando un cambio conformacional en la enzima e impidiendo la síntesis de prostaglandinas y tromboxano”. Las interacciones entre el fármaco y la enzima son de tipo reversible, pero cuando llegan a ser irreversibles, ejemplo (omeprazol), el efecto del fármaco persiste hasta que el organismo sintetiza nuevas enzimas.<sup>(6)</sup>
  
- ❖ **Receptores acoplados a proteínas transportadoras:** Se localizan en la membrana plasmática o en vesículas intraneuronales, y tienen la función de llevar iones y otras moléculas (glucosa y neurotransmisores) al interior de la célula. Estas proteínas son altamente específicas porque tienen un sitio de reconocimiento.<sup>(1)</sup>



- ❖ **Receptores intracelulares:** Estos receptores no se encuentran en la membrana celular, sino en el interior de la misma. Actúan cuando el ligando entra al núcleo de la célula e interactúa con su receptor, se forma un complejo ligando-receptor que se une a la cadena ADN, produciendo una regulación en la expresión de genes que alteran la síntesis de proteínas.<sup>(6)</sup>

#### **1.4.2 Consecuencias de la interacción fármaco- receptor: (Agonismo y antagonismo):**

Dependiendo de su capacidad de provocar una respuesta biológica por sí mismos tras formar el complejo con el receptor, se puede distinguir los fármacos agonistas y antagonistas. Un fármaco agonista da lugar al inicio de una respuesta, mientras que los antagonistas ocupan el receptor, pero al bloquearlo impiden que el agonista ejerza su acción. Los agonistas son moléculas que tienen afinidad y se dividen en completo (fármacos capaces de generar una respuesta máxima) y agonistas parciales (solo producen una fracción de la respuesta máxima).<sup>(1,6)</sup>

Los antagonistas solo tienen afinidad por el receptor, pero son incapaces de generar una respuesta, como ya se mencionó, se utilizan para bloquear o disminuir la respuesta del agonista.

El antagonismo puede producirse siempre que el agonista y antagonista compartan la misma afinidad hacia el receptor, por la cual debe competir; a estos se les conoce como antagonistas competitivos; aunque también existen antagonistas no competitivos que ocupan un lugar diferente al agonista. Los antagonistas pueden ser reversibles, si la unión al receptor es transitoria, como en la mayoría de los fármacos, o irreversible, quiere decir cuando la unión llega a ser permanente o se mantiene hasta que el organismo sintetice nuevas moléculas del receptor (Figura 9).<sup>(6)</sup>

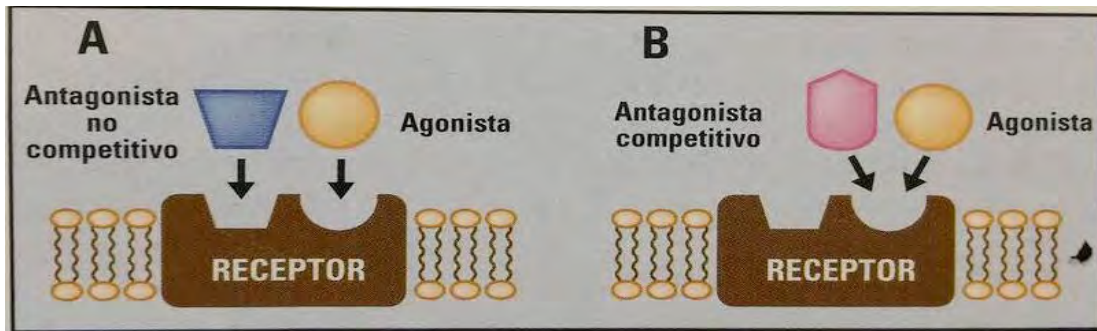


Figura 9. Sitios de unión de un agonista y un antagonista no competitivo y uno competitivo.<sup>(6)</sup>

### 1.4.3 Cuantificación de dosis y efecto (Farmacometría)

La farmacometría es el área de la farmacología que se encarga de estudiar la dosis administrada de un fármaco y la magnitud de la respuesta obtenida, esto incluye a su vez los efectos terapéuticos y tóxicos. La magnitud se refiere a la intensidad con la cual la dosis del fármaco produce dicha respuesta, y esta depende de dos factores:

- El número de complejos fármaco- receptor formados; entre mayor número de complejos mayor respuesta
- La concentración que se alcance del fármaco en el sitio de acción: este factor dependerá de ciertas condiciones en la farmacocinética (LADME).<sup>(6)</sup>

### Parámetros farmacodinámicos.

Se emplean para determinar la “potencia y eficacia” de los medicamentos.

- Potencia: Hace referencia a la cantidad de fármaco que se necesita para producir un efecto determinado de cierta magnitud
- Eficacia: Se refiere a la respuesta máxima que un fármaco puede inducir, independientemente de la dosis.<sup>(6)</sup>

El término farmacología abarca muchas disciplinas del área médica, situaciones químicas, anatómicas, fisiológicas, entre otras. En el capítulo se



## CONSUMO DE MEDICAMENTOS POR VÍA ORAL Y SU ASOCIACIÓN CON LA CARIES DENTAL EN NIÑOS.



trató de mencionar lo más representativo y lo suficiente para conocer el por qué y cómo trasciende el fármaco en el organismo y su determinada función en él.





## 2. CARIES DENTAL

### 2.1 Teorías cariogénicas

La caries dental es uno de los problemas o enfermedades más antiguos. Con el fin de comprender mejor su etiología de la caries, se mencionarán las primeras y antiguas teorías de esta enfermedad.<sup>(8)</sup>

#### 2.1.1 Gusanos:

En el siglo VII a.C., se pensaba que el dolor de muelas lo causaba un gusano, que bebía la sangre del diente y se alimentaba de las raíces en los maxilares. La idea de la caries dental ocasionada por un gusano fue universal, tanto que el mejor cirujano de la Edad Media defendió la teoría, y su forma de curarla era mediante fumigaciones con semillas de puerco y cebolla. Esta teoría quizá persiste de manera subconsciente al referirnos de un dolor de muelas de tipo penetrante.<sup>(8)</sup>

#### 2.1.2 Humores

Los griegos consideraban que la constitución física y mental de una persona se determinaba por los cuatro fluidos elementales: sangre, flema, bilis negra y bilis amarilla. Si existía un desequilibrio de estos humores, se podían explicar todas las enfermedades, incluida la caries.

Pero Hipócrates, médico de esa época, dirigió su atención a la acumulación de comida y sugirió que en la causa de la caries dental intervenían factores locales y sistémicos. Aristóteles, filósofo y pensador, señaló que los higos dulces y suaves se adherían a los dientes, se pudrían y producían daños.<sup>(8)</sup>

#### 2.1.3 Vital

Esta teoría consideraba que la caries dental se originaba en el diente mismo, en forma similar a la gangrena de los huesos. Clínicamente se caracterizaba



por una extensa penetración en la dentina y en la pulpa, pero escasa detección en la fisura.<sup>(8)</sup>

#### **2.1.4 Química**

En 1819 se sugirió que un agente químico no identificado era responsable de la caries dental. Se afirmó que la caries surgía en la superficie del esmalte, en sitios donde se pudrían los alimentos y adquirían “poder” para producir químicamente la enfermedad.<sup>(8)</sup>

#### **2.1.5 Parasitaria o séptica**

En 1843, se describieron parásitos filamentosos en la superficie membranosa (placa dental) de los dientes. Tiempo después, se observó la presencia de microorganismos filamentosos, se les denominó “denticolae”, en material tomado de las cavidades cariadas. Se dedujo que estas bacterias propiciaban la descomposición del esmalte y de la dentina.<sup>(8)</sup>

#### **2.1.6 Quimioparasitaria.**

Es una mezcla de dos teorías, ya que señala que la causa de la caries son los ácidos producidos por los organismos de la boca. Se le atribuye esta teoría a W.D. Miller (1890) en la que postula que los ácidos son producidos en la superficie del diente o cerca de ella por la fermentación bacteriana de los carbohidratos de la alimentación y que estos ácidos disuelven los cristales de apatita que constituyen aproximadamente 95% de la composición del esmalte. En una serie de experimentos Miller demostró lo siguiente:<sup>(8)</sup>

1. Diferentes tipos de alimentos en especial pan y azúcar, mezclados con saliva e incubados a 37°C podían descalcificar toda la corona del diente.
2. Diversos tipos de bacterias orales aisladas podían producir ácido suficiente para producir caries dental.



## CONSUMO DE MEDICAMENTOS POR VÍA ORAL Y SU ASOCIACIÓN CON LA CARIES DENTAL EN NIÑOS.



3. El ácido láctico era un producto identificable en las mezclas de carbohidrato y saliva usadas en la incubación
4. Diferentes microorganismos (filamentos, bacilos largos y cortos y micrococos), invaden la dentina cariada.<sup>(8)</sup>

A través de los experimentos determinó que la destrucción dental es un proceso quimioparasitario que consta de dos etapas: descalcificación (reblandecimiento de tejidos) y disolución del residuo reblandecido.

Posteriormente se realizaron otros estudios:

- Pasteur describió que los microorganismos transformaban el azúcar en ácido láctico durante el proceso de fermentación.
- Magitot (1867) demostró que la fermentación de los azúcares causaba la disolución del material dental in vitro.

Berlín, Leber y Rottenstein (1867) presentaron sugirieron que los ácidos y las bacterias, eran los agentes causantes de la caries, encontraron micrococos en cortes histológicos de dentina cariada.<sup>(8)</sup>

### 2.1.7 Proteolítica:

Gottlieb (1904) sostuvo que la acción inicial se debía a que las enzimas proteolíticas atacaban a las vainas de los prismas del esmalte y las paredes de los túbulos dentinarios. Sugirió que un coco, se encontraba presente debido a la pigmentación amarilla; el consideró que era patognomónica de la caries dental.

Pincus (1949) sostuvo que los organismos proteolíticos primero atacaban los elementos proteicos, ejemplo, la cutícula dental para destruir las vainas del esmalte.<sup>(8)</sup>



### 2.1.8 Proteólisis- quelación

Shatz en 1955, mencionó que la caries se originaba por acción proteolítica bacteriana y enzimática sobre el componente orgánico del diente. Producía lesión, la cual liberaba agentes quelantes (aminoácidos, ácidos orgánicos y polifosfatos) que serían los causantes de la disolución de los minerales del diente.

Esta teoría considera que la caries es una destrucción bacteriana de los dientes en la que el primer ataque se dirige principalmente a los componentes orgánicos del esmalte.<sup>(8)</sup>

### 2.2 Definición de caries dental:

Es una enfermedad infecciosa de origen multifactorial, transmisible, crónica de progresión lenta; localizada en los tejidos duros dentinarios, con la desmineralización del esmalte por ácidos orgánicos producidos por bacterias orales específicas.<sup>(9-11)</sup>

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define a la caries dental como un proceso localizado de origen multifactorial que se inicia después de la erupción dentaria, determinando el reblandecimiento del tejido duro del diente y evoluciona hasta la formación de una cavidad, y cuyo principal responsable es el *Streptococcus mutans*.<sup>(12)</sup>

**2.3 Etiología (Diagrama de Keyes):** Una de las características más importante de la caries dental, es su carácter multifactorial, hace referencia a la interacción de diversos factores apuntados como esenciales en la ocurrencia de la enfermedad; tales como: el huésped, la dieta, la placa dental y el tiempo; Keyes lo representa en forma de círculos sobrelapados (Figura 10).<sup>(11)</sup>

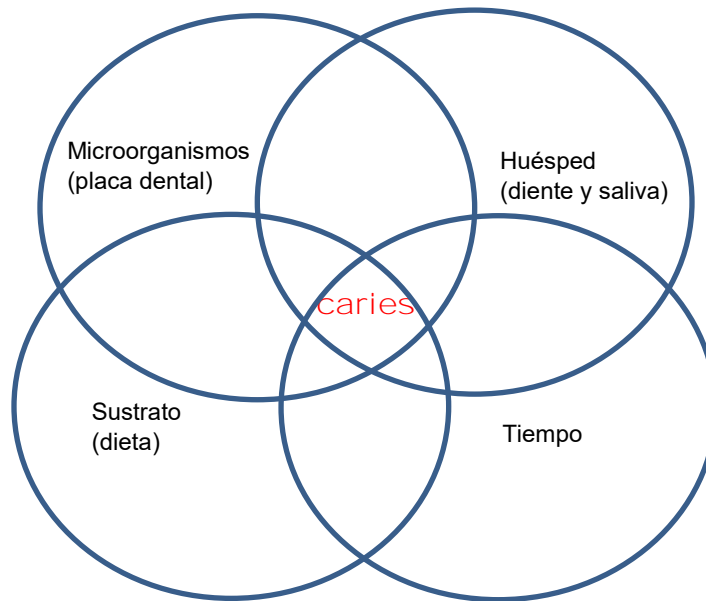


Figura 10. Diagrama de Keyes. (Referencia propia)

### 2.3.1 Microorganismos (Placa dental):

Es un depósito adherido sobre la superficie del diente, de diversas comunidades de bacterias con una matriz extracelular de polisacáridos.

El desarrollo de la placa dental suele suceder en dos fases: La primera, las proteínas de la superficie bacteriana interactúa con la película adquirida; y en la segunda, la placa se forma por agregación de bacterias de esta u otras especies.

Para que placa dental pueda depositarse en el diente, necesita de la película adquirida, la cual se define como: “una capa orgánica acelular, constituida por glucoproteínas y proteínas que se depositan en presencia de saliva sobre una superficie de esmalte recién pulida”. A las 24 horas, las bacterias se adhieren a la película adquirida, los primeros microorganismos suelen ser cocos grampositivos (estreptococos, posteriormente anaerobios facultativos y gramnegativos) a los 7-14 días serán anaerobios obligados.<sup>(11)</sup>



## CONSUMO DE MEDICAMENTOS POR VÍA ORAL Y SU ASOCIACIÓN CON LA CARIES DENTAL EN NIÑOS.



Cuando se producen cambios en el medio, y hay escaso aporte de hidratos de carbono se desarrollan determinadas cepas de estreptococo (*streptococcus- s*), *S. oralis*, *S. sanguis*, *S. mitis*, donde las coronas dentales son lugares de predominio de estas cepas, solubles en agua; por lo tanto su adhesión es reversible. Sin embargo, en presencia de un aporte abundante de hidratos de carbono “refinados”, se produce un aumento de las cepas consideradas más cariogénicas: el grupo *s. mutans* y lactobacilos que producen ácido láctico más difíciles de neutralizar.

Hay características del grupo *S. mutans* que hace que estas bacterias sean las más competitivas con respecto a otras especies de bacterias en la placa dental, en condiciones de alta presencia de azúcar y bajo pH:

1. El transporte y metabolización rápida de azúcares, en relación con otras especies, el *S. mutans* es una bacteria principal que produce ácido.
2. “Producción de polisacáridos intracelulares, dando lugar a depósitos parecidos al glucógeno, que pueden convertir en energía y producir ácido cuando no hay azúcar disponible, especialmente durante el sueño”.
3. Producción de mutacinas que son bacterias de actividad antibacteriana, estas proteínas inhiben el crecimiento de otras bacterias grampositivas.

Cabe mencionar que los lactobacilos, colonizan primero superficies mucosas como la lengua y parece que tendría un papel más importante en las lesiones de caries avanzadas.<sup>(11)</sup>

### **2.3.2 Sustrato (Dieta):**

Las bacterias cariogénicas necesitan de una gran cantidad de sustrato, principalmente la ingesta de azúcares fermentables en el medio bucal, que son hidratos de carbono como: glucosa, fructosa y sacarosa (es el más



## CONSUMO DE MEDICAMENTOS POR VÍA ORAL Y SU ASOCIACIÓN CON LA CARIES DENTAL EN NIÑOS.



cariogénico, ya que es el único sustrato del que sirve el *s. mutans* para producir glucanos). Sin embargo, la forma y frecuencia del consumo es más importante que la cantidad de azúcar consumida.

Los ácidos resultantes de la fermentación de hidratos de carbono solo causarán un bajo grado de desmineralización crónica, en determinadas circunstancias, el aporte en la dieta de ácidos fuertes exacerbarán el problema, por ejemplo: refrescos carbonatados, bebidas deportistas y jugos de frutas.<sup>(11)</sup>

### 2.3.3 Huésped (diente y saliva):

**Diente:** Ofrece puntos débiles que predisponen al ataque de caries, cabe señalar la anatomía del diente, donde hay zonas que favorecen a la retención de placa o el acceso de saliva es limitado; por ello están más predispuestas a la caries: las fosas y fisuras, superficies proximales especialmente a la zona cervical al área de contacto y a lo largo del margen gingival, el apiñamiento favorece la aparición de caries; la constitución del esmalte ya que inicialmente puede ser más o menos resistente al ataque del ácido, deficiencias congénitas o adquiridas durante la formación de la matriz o en la mineralización, por ejemplo, hipoplasia del esmalte. En último lugar está la edad posteruptiva del diente: la susceptibilidad a la caries es mayor inmediatamente después de la erupción del diente y disminuye con la edad, ya que los dientes sufren un proceso de maduración poseruptiva que implica cambios en la composición de la superficie del esmalte.

**Saliva:** Entre sus mecanismos se incluye: la acción de limpieza mecánica, el efecto buffer que neutraliza las disminuciones del pH en el medio bucal producido por la acción bacteriana en la placa dental, las propiedades antibacterianas debidas a determinadas proteínas como inmunoglobulinas principalmente IgA producida en las glándulas salivales que inhiben la adhesión de las bacterias al esmalte y además posee componentes que



inhiben la desmineralización dentaria y favorece a la remineralización.<sup>(11)</sup>

## 2.4 Histopatología de la caries

En una misma lesión existe: una parte central que es la más antigua cronológicamente y también la más avanzada, y una parte periférica, que presenta lesiones más jóvenes que siguen la dirección de los prismas.

En los niños puede iniciarse sobre una superficie lisa, o ya sea en las fosetas y fisuras de la superficie oclusal de un diente; ambas situaciones tienen características de inicio por su similitud anatómica.

**2.4.1 Lesión inicial de la superficie lisa del esmalte:** Es el estadio más temprano de caries, implica la difusión de ácido sobre el esmalte, favoreciendo a un reblandecimiento de la superficie. La capa superficial del esmalte está protegida de la desmineralización gracias al flúor salival y a la dieta con contenido de flúor, mientras que la capa subsuperficial seguirá desmineralizando.

**2.4.2 Lesión inicial en fosas y fisuras:** La lesión primero se forma en las paredes de las fisuras y no en el fondo, ya que la presencia de material orgánico funciona como un amortiguador contra residuos de placa dental, suavizando el ataque ácido en la base de la fisura durante la fase inicial de la caries.

**2.4.3 Caries en dentina:** El complejo pulpo- dentinario responde al ataque de caries antes de que se produzca una cavitación del esmalte. Normalmente esto se observa en lesiones de progresión lenta donde los ácidos y enzimas producirán una respuesta irritativa de la pulpa. Las siguientes reacciones son mecanismos de defensa del complejo pulpo- dentinario:

- Esclerosis tubular: Proceso en el que se deposita mineral en la luz de los túbulos dentinarios, es el primer signo de afectación.





## CONSUMO DE MEDICAMENTOS POR VÍA ORAL Y SU ASOCIACIÓN CON LA CARIES DENTAL EN NIÑOS.



- Formación de dentina reparadora: Creación de una capa de dentina irregular en la interfase entre la dentina y la pulpa, su localización se limita al área donde está presente la caries.<sup>(11)</sup>

### 2.4.4 Presentación clínica de la caries.

La presentación clínica varía según ciertos condicionantes como:

- Su actividad:
  - ❖ Caries activa: Lesión de caries que está progresando
  - ❖ Caries detenida: Lesión de caries que se ha vuelto inactiva, se detuvo su progresión, se muestra de un color negro y su consistencia es dura.
- Localización anatómica:
  - ❖ Caries incipiente de esmalte en superficies lisas: Clínicamente se observa, pérdida de translucidez del esmalte, imagen en mancha blanca y se considera una superficie frágil.
  - ❖ Caries incipiente en fosas y fisuras: Esta lesión inicial está sujeta a una carga oclusal durante la masticación, dañando el esmalte desmineralizado propiciando una cavitación.
- Grado de evolución:
  - ❖ Caries en dentina superficial: La lesión ha alcanzado la unión amelodentinaria y produce desmineralización inicial de la dentina.
  - ❖ Caries en dentina profunda: Se considera como dentina infectada o necrótica, a medida que aumenta la profundidad de la lesión, la dentina aumenta en contenido mineral, de color amarillento oscuro o marrón.<sup>(11)</sup>



## CONSUMO DE MEDICAMENTOS POR VÍA ORAL Y SU ASOCIACIÓN CON LA CARIES DENTAL EN NIÑOS.



- La edad:
  - ❖ Caries de la infancia temprana: “La Academia Americana de Odontología Pediátrica define la caries de la infancia temprana (CIT) como la presencia de uno o más dientes cariados (cavitados o no), ausentes (debido a caries), o restaurados en la dentición primaria, en niños de edad preescolar, es decir, entre el nacimiento y los 71 meses de edad.”<sup>(13)</sup>
  
- Presencia de fluor:
  - ❖ Caries oculta: Lesión de caries que progresa en dentina con la superficie del esmalte, clínicamente intacta. Se le atribuye el uso de fluoruro tópico que preserva la integridad del esmalte enmascarando la progresión de la lesión.
  
- Velocidad de progresión:
  - ❖ Caries rampante: “Es un ataque agudo de caries, extensión, cavitación y compromiso pulpar rápidos; se afectan superficies dentales que normalmente están sanas; las lesiones son blandas y de color amarillento y amarillo oscuro”.
  
- Presencia de tratamiento previo:
  - ❖ Caries secundaria: También conocida como recurrente, se produce en los márgenes de una restauración como consecuencia de la microfiltración.
  - ❖ Caries remanente o residual: Es tejido cariado que se ha dejado en la preparación sobre la que se realiza una restauración.<sup>(11)</sup>

### 2.5 Métodos de diagnóstico para la caries dental:

La identificación de la caries dental, se realiza mediante examen visual,



## CONSUMO DE MEDICAMENTOS POR VÍA ORAL Y SU ASOCIACIÓN CON LA CARIES DENTAL EN NIÑOS.



donde es posible identificar alteraciones de color, de textura y brillo. Las características de un método de diagnóstico son evaluadas por medio de los valores de especificidad (identificar dientes sanos) y sensibilidad (identificar dientes con lesión de caries). Entre los métodos de diagnóstico más utilizados son:<sup>(9)</sup>

**2.5.1 Examen visual:** La identificación por este medio exige condiciones de limpieza que se justifica por la formación de la lesión, como consecuencia del metabolismo del biofilm que estará presente en los sitios locales donde no es removido y secado de las superficies para la visualización de la pérdida de translucidez y rugosidad del esmalte.<sup>(9)</sup>

**2.5.2 Examen radiográfico:** Permite la detección de lesiones interproximales y para determinar la profundidad de las lesiones en superficies oclusales, sin embargo, no es precisa al indicar la presencia de cavidad y es incapaz de predecir la actividad de lesión.<sup>(9,11)</sup>

**2.5.3 Cuantificación de fluorescencia inducida por luz (QLF):** Cuando el diente se ilumina con una luz azul de alta intensidad (neón) o luz láser, esta empieza a emitir luz visible en la zona del color verde del espectro, se observa una relación directa entre la pérdida de mineral y descenso de la fluorescencia, lo que permite la cuantificación de esta pérdida de material. Las áreas oscuras indican pérdida de mineral. También se puede detectar con este sistema la placa dental que no es visible clínicamente en condiciones de luz ordinaria.<sup>(11)</sup>

**2.5.4 Uso de sonda:** Puede ayudar a la inspección táctil de la superficie, con el fin de distinguir características de rugosidad y lisura del esmalte y de la dentina, no como un indicador de la existencia o ni de lesión cavernosa en superficies oclusales.<sup>(9)</sup>

La caries dental es una enfermedad, conocida desde la antigüedad, sin embargo, en la actualidad a pesar del conocimiento sobre los factores de



## CONSUMO DE MEDICAMENTOS POR VÍA ORAL Y SU ASOCIACIÓN CON LA CARIES DENTAL EN NIÑOS.



riesgo y las acciones preventivas para evitar su aparición con el avance de la tecnología se han creado sustancias que contiene mayores cantidades de azúcar en alimentos, jugos, saborizantes, medicamentos, entre otros.



### 3. MEDICAMENTOS ADMINISTRADOS POR VÍA ORAL Y SU ASOCIACIÓN CON LA CARIES DENTAL

#### 3.1 Forma farmacéutica de los medicamentos pediátricos administrados por vía oral:

Los pacientes pediátricos presentan desafíos en términos de cumplimiento de la medicación y eficacia terapéutica. En los niños, el suministro de medicamentos puede ser difícil, y el método adecuado de administración suele ser dependiente de la edad.

En los recién nacidos, se prefieren los supositorios, mientras que las formulaciones líquidas, como los jarabes, son preferibles para los bebés. En el grupo de edad de 2 a 5 años se prefieren las soluciones orales, los jarabes, las suspensiones o las formas de dosificación efervescentes, mientras que las tabletas desintegradoras, las tabletas masticables se usan en las edades de 6-11 años. A los adolescentes se les recetan tabletas, cápsulas, polvos, tabletas desintegradoras orales (ODT) y tabletas masticables. Aunque la mayoría de los niños mayores de 6 años pueden tolerar formas sólidas de medicación, muchos permanecen incómodos con este sistema de administración hasta la adolescencia. Entre las diferentes formas de dosificación, las preparaciones líquidas son populares, fácilmente aceptables por padres e hijos, y preferidas para la administración oral en bebés y niños menores de 5 años.<sup>(14)</sup>

- Soluciones: Son preparaciones en las que el fármaco se disuelve completamente en un vehículo acuoso. Las soluciones son de muchos tipos, formulaciones simples basadas en el disolvente constituyente y sabor o conservante, y formulaciones complejas que comprenden disolventes múltiples, excipientes solubilizantes, edulcorantes, sabor, conservantes y colorantes.



## CONSUMO DE MEDICAMENTOS POR VÍA ORAL Y SU ASOCIACIÓN CON LA CARIES DENTAL EN NIÑOS.



- Jarabe: Es una solución que utiliza solución de sacarosa como vehículo, lo que resulta en una preparación viscosa. La mayoría de los jarabes contienen 60-80% de sacarosa y poco de alcohol. Sin embargo, otros agentes pueden sustituir el jarabe a base de sacarosa como la solución de polioles, como el sorbitol y la glicerina.
- Elixir: Es una solución hidroalcohólica clara y endulzada, y debido a que contiene una menor proporción de azúcar en comparación con los jarabes, es menos viscosa y menos eficaz para enmascarar el sabor de las sustancias medicinales. Aunque muchos elixires se endulzan con sacarosa, algunos usan sorbitol, glicerina y/o edulcorantes artificiales. Los edulcorantes artificiales, tales como la sacarina, se incorporan usualmente en elixires que tienen un alto contenido alcohólico, mientras que la sacarosa es solo ligeramente soluble en alcohol y requiere cantidades mayores para una dulzura equivalente. Una desventaja de los elixires, especialmente en los niños, es su contenido de alcohol.
- Suspensión oral: Es una preparación que contiene partículas de fármaco no disueltas, ya están disponibles en formularios listos para usar, mientras que otras están disponibles como polvos secos destinados a la suspensión en vehículos líquidos
- Tableta masticable: Es suave, se disuelve rápidamente cuando se mastica o se deja derretir en la boca. Tiene una base cremosa, usualmente endulzada con manitol debido a su dulzura y suavidad. Las tabletas masticables son especialmente útiles para la administración en gran tamaño para niños y adultos a los que les resulta difícil tragar las formas de dosificación sólidas. Las ODT están diseñadas para pacientes que tienen dificultades para tragar tabletas enteras ya que se disuelven



## CONSUMO DE MEDICAMENTOS POR VÍA ORAL Y SU ASOCIACIÓN CON LA CARIES DENTAL EN NIÑOS.



en presencia de saliva en un minuto, sin la necesidad de agua. Esta característica hace que los ODT sean ideales para pacientes con disfgia o niños demasiado pequeños para tragar tabletas o cápsulas.<sup>(14)</sup>

### 3.2 Concepto de excipiente:

“Excipere” es una palabra de origen latino cuyo significado era “mezclar” o “reunir”. “Históricamente, la palabra excipiente se ha usado para definir una sustancia que funciona como un medio para administrar fármacos o un agente inerte capaz de conferir una consistencia o forma adecuada a un fármaco. Existen excipientes en todos los medicamentos como diluyentes, rellenos, disolventes, emulsionantes, aglutinantes, lubricantes, deslizantes, desintegrantes, edulcorantes (son utilizados en los medicamentos pediátricos), conservantes y estabilizantes, aromatizantes o colorantes.”

Desempeñan un papel fundamental al ofrecer forma, volumen y consistencia a la preparación farmacéutica, garantizando así la administración más fácil. El objetivo principal de los excipientes es en la entrega de la sustancia activa a su sitio de acción anatómico apropiado y que permite su biodisponibilidad para asegurar la estabilidad y la preservación de la droga y favorecer el cumplimiento al mejorar el sabor y el aroma del medicamento.

Debido a su falta de acción farmacológica, los excipientes siempre se han considerado agentes inactivos y, por esta razón, la importancia de su conocimiento se ha subestimado, ya que los excipientes se han asociado con problemas de toxicidad específicos y con reacciones alérgicas e intolerancias. “Además, se ha observado la existencia de posibles interacciones farmacológicas entre excipientes y principios activos, que pueden ocurrir como consecuencia de transformaciones químicas y físicas”.<sup>(15)</sup>



### 3.3 Edulcorantes en medicamentos pediátricos:

El papel de los edulcorantes en los medicamentos pediátricos generalmente está relacionado con el cumplimiento del tratamiento referido por el médico y por los odontólogos. El cumplimiento de los medicamentos en pacientes pediátricos oscila entre el 11% y el 93%, ya que al menos un tercio de todos los pacientes no completan los regímenes de tratamiento a corto plazo. Un cumplimiento deficiente coloca a los niños en riesgo de problemas como enfermedad continua, complica la relación médico-paciente, e impide una evaluación precisa de la calidad de la atención brindada.<sup>(16)</sup> Un factor que influye en el cumplimiento son, los medicamentos orales con mala palatabilidad (mal sabor), estos pueden tener una influencia directa en el éxito y la eficacia del tratamiento. Para superar los problemas de palatabilidad, los fabricantes de medicamentos agregan edulcorantes y agentes aromatizantes para enmascarar el sabor y olor originales de sus formulaciones.<sup>(14)</sup>

Los edulcorantes se pueden dividir en dos grupos principales: edulcorantes naturales y edulcorantes artificiales (Figura 11) .





# CONSUMO DE MEDICAMENTOS POR VÍA ORAL Y SU ASOCIACIÓN CON LA CARIES DENTAL EN NIÑOS.



Sweetener	Origin	Sweetness (compared to sucrose)	GRAS status	In FDA list of inactive ingredients
Acesulfame potassium	Artificial sulfilimide	×130-200	-	+
Aspartame	Artificial dipeptide	×180-200	-	+
Cyclamate and calcium salt	Artificial sulfilimide	×30	-	+
Dextrose (glucose)	Natural monosaccharide	×0.74	+	+
Fructose	Natural monosaccharide	×1.73	+	+
Glycerol	Natural polyol	×0.6	+	+
Lactitol	Natural polyol	×0.4	+	+
Maltitol	Natural polyol	×0.9	+	+
Mannitol	Natural polyol	×0.5	+	+
Neotame	Artificial derivated dipeptide	×7000-13,000	+	+
Saccharin	Artificial sulfilimide	×300-500	-	+
Sorbitol	Natural polyol	×0.6	+	+
Steviol glycosides	Natural glycoside derivated	×40-300	+	-
Sucralose	Artificial disaccharide	×400-800	+	+
Sucrose	Natural disaccharide	×1	+	+
Thaumatococin	Natural protein	×2000	+	-
Xylitol	Natural polyol	×0.95	-	+

GRAS: Generally regarded as safe, FDA: Food and drug authority

Figura 11. Tabla con lista de agentes edulcorantes con GRAS enumerados y / o en la lista de ingredientes inactivos de la FDA para productos farmacéuticos aprobados. (14)

### 3.3.1. Edulcorantes naturales

Los edulcorantes naturales contienen carbohidratos y proporcionan energía. Los edulcorantes naturales incluyen carbohidratos de monosacáridos (glucosa y fructosa), carbohidratos disacáridos (sacarosa y lactosa) y polioles carbohidratos también conocidos como alcoholes de azúcar (sorbitol, xilitol, manitol, lactitol y maltitol). (14)

- ❖ Sacarosa: Es un hidrato de carbono disacárido compuesto por glucosa y fructosa que se encuentra naturalmente en frutas y verduras. La sacarosa comercial se obtiene mediante el procesamiento de la caña de azúcar, tiene propiedades tales como: ser un conservante, antioxidante, un solvente y un agente espesante, que hacen que la sacarosa sea el edulcorante más utilizado en preparaciones farmacéuticas pediátricas, también se ha



## CONSUMO DE MEDICAMENTOS POR VÍA ORAL Y SU ASOCIACIÓN CON LA CARIES DENTAL EN NIÑOS.



informado que es el azúcar más cariogénico ya que esta acelera el proceso de fermentación bacteriana con actividad acidogénica y la consiguiente caída del pH bucal, manteniéndose por periodos más prolongados aumentando así la incidencia de caries dental.<sup>(14,17,18)</sup>

- ❖ Fructosa: Es un carbohidrato de monosacáridos que se encuentra naturalmente en frutas, miel, algunos vegetales y azúcar de mesa. La evidencia limitada sugiere que la fructosa puede fermentarse ligeramente menos rápidamente a ácido que la glucosa. Sin embargo, la diferencia puede no ser suficiente para disminuir su cariogenicidad y considerarla como una alternativa adecuada de azúcar. El perfil de respuesta de dulzor muestra que la fructosa se percibe más rápidamente en la boca que la sacarosa y la dextrosa, lo que mejora el sabor del jarabe y tabletas de frutas. Por lo tanto, la fructosa en polvo se usa para recubrir la superficie de tabletas masticables y pastillas médicas.<sup>(14)</sup>
- ❖ Dextrosa: Se produce en las plantas y se fabrica mediante el almidón. Además, la dextrosa se usa a menudo en soluciones para ajustar la viscosidad y como agente edulcorante.<sup>(14)</sup>
- ❖ Lactosa: Es un disacárido formado por galactosa y glucosa. Es aproximadamente de 20% a 40% tan dulce como la sacarosa y está presente en la leche. La lactosa se usa en fórmulas infantiles. También está presente en preparaciones farmacéuticas como relleno y diluyentes en tabletas y cápsulas, y en polvos liofilizados, como edulcorante. Dado que la lactosa provoca una menor caída en el pH que la glucosa y la fructosa, se ha informado su cariogenicidad ser menos que la sacarosa.<sup>(14)</sup>



## CONSUMO DE MEDICAMENTOS POR VÍA ORAL Y SU ASOCIACIÓN CON LA CARIES DENTAL EN NIÑOS.



- ❖ Polioles o alcoholes de azúcar: Se encuentran naturalmente en las plantas. “Los polioles se pueden dividir en tres tipos según su estructura química; derivados de monosacáridos (sorbitol, xilitol y eritritol); mezclas derivadas de disacáridos (isomalt, lactitol y maltitol) y derivados de polisacáridos (jarabe de maltitol)”. La mayoría de las bacterias orales fermentan débilmente los polioles, por lo tanto, se consideran no cariogénicos. <sup>(14)</sup>

Los polioles producen una mínima caída de pH de la placa y no son sustratos eficientes para bacterias de la placa, por lo tanto, son buenas alternativas para la sustitución del azúcar. Los polioles son metabolizados por las bacterias a un ritmo mucho más lento que la glucosa o sacarosa y tienen una cariogenicidad mínima en comparación con las mismas; asimismo considerando la sacarosa o la fructosa, los polioles dan como resultado una formación de ácido significativamente menor en la placa interproximal que los carbohidratos fermentables. Como desventaja, cuando se toman en exceso, los polioles pueden producir efectos adversos, como malestar abdominal, flatulencia, heces blandas y diarrea. <sup>(14,19)</sup>

Los polioles más utilizados en fármacos pediátricos son:

- Glicerina (glicerol): Es un líquido claro y con sabor dulce. A menudo se usa como estabilizador y como un solvente auxiliar junto con agua o alcohol debido a sus cualidades conservantes.
- Maltitol: Es un alcohol cristalino con un 95% de dulzura de sacarosa. Su potencial cariogénico es tan bajo como el del sorbitol y el manitol.
- Manitol: Este alcohol tiene 50-70% de la dulzura de la sacarosa. El manitol posee un sabor dulce con una gran sensación en la boca, por lo que se usa comúnmente en la producción de formulaciones de tabletas masticables.
- Lactitol: Contiene un 30-40% de la dulzura de la sacarosa. Tiene un potencial cariogénico bajo y los estudios bacteriológicos lo consideran



## CONSUMO DE MEDICAMENTOS POR VÍA ORAL Y SU ASOCIACIÓN CON LA CARIES DENTAL EN NIÑOS.



menos cariogénico que el manitol y el sorbitol debido a la menor formación de ácido y polisacáridos por microorganismos orales.

- Sorbitol: Es el alcohol de azúcar más frecuentemente agregado, su dulzor es aproximadamente 60-70% como el de la sacarosa, su ingesta se ha asociado con problemas gastrointestinales como diarrea. El sorbitol se considera de naturaleza no cariogénica, aunque la formación de ácido en la placa bacteriana puede ocurrir durante el metabolismo por un microorganismo oral, es muy lento. El sorbitol es particularmente útil en masticables tabletas debido a su agradable sabor dulce y sensación refrescante.<sup>(14,19)</sup>
- Xilitol: Es cariostático y tiene propiedades anticariogénicas que ayudan en la prevención de la caries dental. “Es dulce como la sacarosa, ninguna bacteria predominante de la placa dental produce ácido a partir del xilitol, y su presencia reduce la producción de ácido a partir de la glucosa en la placa dental. El xilitol es un potenciador del sabor eficaz de tabletas y jarabes y tiene la propiedad de enmascarar el sabor desagradable de algunos ingredientes activos en formulaciones farmacéuticas”.<sup>(14)</sup>

### 3.2.2 Edulcorantes artificiales:

También se les conoce como edulcorantes de alta intensidad, ya que endulzan en poco volumen; los edulcorantes artificiales incluyen a la sacarina, aspartamo y sucralosa. Sin embargo, estos edulcorantes artificiales o no nutritivos no ofrecen energía y al igual se consideran no cariogénicos porque, a diferencia de los carbohidratos fermentables, no pueden actuar como fuente de energía para los microorganismos de la placa dental, y el ácido microbiano y los polisacáridos no pueden derivarse de ellos.<sup>(14)</sup>

- ❖ Aspartamo: Es un dipéptido del ácido aspártico y un éster metílico de la fenilalanina. Es 160 a 220 veces más dulce que la sacarosa. Debido al hecho de que el aspartamo es una fuente de fenilalanina, la principal



## CONSUMO DE MEDICAMENTOS POR VÍA ORAL Y SU ASOCIACIÓN CON LA CARIES DENTAL EN NIÑOS.



consideración en el uso del aspartamo es en los niños con fenilcetonuria autosómica recesiva. Se ha informado que el aspartamo no tiene potencial cariogénico, y está presente abundantemente como edulcorante en la masticación tabletas y formulaciones líquidas.

- ❖ La sacarina se usa ampliamente en productos alimenticios hipocalóricos debido a su poder edulcorante. Es 200 a 500 veces más dulce que la sacarosa y no cariogénica, ni calórica. Se han informado reacciones de sensibilidad cruzada en niños con alergia a la sulfonamida con sacarina.
- ❖ La sucralosa se sintetiza químicamente por reacción de sacarosa. La sucralosa es 600 veces más dulce que la sacarosa, no calórica; no tiene valor nutricional y no es cariogénica.<sup>(14)</sup>

### 3.4 Potencial cariogénico de los medicamentos.

Se ha encontrado información sobre la asociación entre jarabes basados en azúcar y caries dental, especialmente si los medicamentos se administran a la hora de acostarse, donde los estudios informan un amortiguamiento de protección y efectos de limpieza de la saliva reducidos debido a una caída en el índice de flujo salival.

“Según Durwar; varios factores como el consumo de alta frecuencia, el consumo antes de acostarse, el pH bajo, la boca seca y la alta viscosidad hacen que los medicamentos que contienen azúcar sean potencialmente dañinos para los dientes de los niños”.<sup>(14)</sup> Además, el consumo a la hora de acostarse junto con la disminución en la producción de saliva y la falta de movimientos de masticación aumentan el potencial cariogénico de los medicamentos.<sup>(20)</sup>

Los niños pequeños en comparación con los niños mayores y los adultos tienen un aclaramiento (se define como la eliminación de una sustancia



presente en la saliva en un tiempo determinado)<sup>(21)</sup> de azúcar salival más lento y una mayor variación en el aclaramiento entre varios alimentos.<sup>(14)</sup>

### 3.4.1 Factores de riesgo que propician la caries dental inducida por medicamentos.

Los podemos enumerar en:

1. El contenido de azúcares fermentables.
2. El pH endógeno del medicamento.
3. El efecto xerostómico que puede causar el medicamento.
4. Condición sistémica del paciente
5. Deterioro de la higiene bucal <sup>(17,22)</sup>

#### 1. Contenido de azúcar fermentable

Como se ya se mencionó anteriormente, el contenido de azúcar fermentable tiene que ver con ello, ya que los artículos mencionan que los medicamentos orales líquidos usualmente son endulzados con sacarosa o fructuosa, los cuales son azúcares fermentables por las bacterias acidogénicas de la boca.

“Otras de las razones para la utilización de estas sustancias son el aumentar la viscosidad, lograr la distribución del ingrediente activo y para ayudar a prevenir la contaminación microbiana.”<sup>(22)</sup>

“Nik-Hussein *et al.* determinaron el contenido de azúcar de algunos medicamentos líquidos comúnmente recetados en bebés y niños pequeños en las clínicas pediátricas y en el Hospital Universitario de Kuala Lumpur. Los autores encontraron que todos los medicamentos líquidos analizados contenían azúcar. El contenido de azúcar varió de 29.4% a 61.2%.La sacarosa se usó con mayor frecuencia; mientras que la fructosa y la glucosa fueron menos utilizada.”<sup>(14)</sup>



## CONSUMO DE MEDICAMENTOS POR VÍA ORAL Y SU ASOCIACIÓN CON LA CARIES DENTAL EN NIÑOS.



Kumar *et al.* estudiaron 91 preparaciones antimicrobianas para identificar la cantidad de edulcorantes, aromatizantes y colorantes utilizados en éstas concluyeron que, 87 preparaciones contenían uno o más de los siguientes edulcorantes: manitol, lactosa, sacarina, sorbitol y sacarosa. Se encontró que la sacarosa estaba presente en 74 (85%) de las 87 preparaciones, seguido de sacarina en 30 de ellas (34%), así como manitol, lactosa y sorbitol estuvieron presentes en siete preparaciones.<sup>(14,22)</sup>

Hill *et al.* recopilaron datos sobre el contenido de edulcorante de los medicamentos pediátricos más comúnmente recetados. Los medicamentos incluyen antibióticos, agentes antifúngicos, broncodilatadores, antihistamínicos, antimicóticos, anticonvulsivos y otros agentes, de los cuales se concluyó que el contenido de edulcorante del líquido pediátrico común y la medicación masticable varía.<sup>(14)</sup>

### 2. pH endógeno del medicamento.

Un edulcorante más utilizado en los medicamentos, como la sacarosa, puede disminuir el pH de la placa dental disolviendo progresivamente el esmalte dental.

Alidianne demostró que el pH de un medicamento está relacionado con un efecto erosivo en la superficie del esmalte dental, lo que produciría una mayor adhesividad de la placa dental al esmalte dando inicio a la caries.<sup>(17)</sup>

Valinoti *et al.* reporta también que los antibióticos pueden llegar a tener valores de pH de 5.01 a 5.1, lo cual es una propiedad de acidez para mantener el pH bajo por tiempos prolongados, y dar inicio a la formación de la caries dental.<sup>(14,17)</sup>

Feigal *et al.* compararon los cambios en el pH producidos después de un enjuague de 60 segundos con siete medicamentos líquidos diferentes comúnmente prescritos para el tratamiento a largo, se concluyó que el pH de la placa dental se redujo significativamente con todos los medicamentos que



## CONSUMO DE MEDICAMENTOS POR VÍA ORAL Y SU ASOCIACIÓN CON LA CARIES DENTAL EN NIÑOS.



contenían concentraciones elevadas de sacarosa. Los azúcares añadidos a los medicamentos pueden ser fermentados por bacterias orales que conducen a la formación de ácido y a una disminución del pH intraoral.<sup>(14)</sup>

“Passos *et al.* determinaron las concentraciones de pH y sacarosa de 71 medicamentos pediátricos de uso a largo plazo en Brasil. Las concentraciones más altas de valor de sacarosa se encontraron en las preparaciones respiratorias y antibióticas. Los valores de concentración de sacarosa fueron más altos en los jarabes que en cualquier otra formulación. Se encontró que el valor de pH promedio fue de  $5,89 \pm 2,02.69$ , y se concluyó que la alta concentración de sacarosa y el bajo pH en los medicamentos pediátricos estudiados variaban según la clase terapéutica, la dosis diaria y la marca”.<sup>(14)</sup>

### 3. El efecto xerostómico que puede causar el medicamento.

La saliva tiene una capacidad buffer en el medio oral neutralizando los ácidos producidos por las comidas y acumulación de placa bacteriana. El flujo salival vuelve gradualmente a neutro el pH de 30 a 60 minutos, iniciando de esta manera el proceso de remineralización dental. Pero si hubiera un déficit del flujo salival el pH estará disminuido por más tiempo y el efecto tampón salival será deficiente.

“El centro de Fármaco Vigilancia de Cataluña menciona que la ingesta frecuente de ciertos medicamentos reduce el flujo salival “xerostomía” aumentando así el riesgo de caries”.<sup>(17)</sup>

“Huartamendia evaluó 68 niños del Centro Hospitalario Pereira Rosell en Uruguay con enfermedades respiratorias crónicas y los trastornos que pueden producir a nivel bucal encontrando que la principal afectación a nivel bucal era la xerostomía, con una disminución tanto en cantidad como en calidad de saliva, lo que llevó al desarrollo de 71.4% de caries dental, además erosión dental, halitosis, candidiasis y 83.7% gingivitis”.<sup>(17)</sup>





#### 4. Condición sistémica del paciente.

El empleo de las medicaciones orales líquidas es parte de la rutina diaria para algunos niños crónicamente enfermos.

En algunos casos particulares, se puede requerir que los niños tomen medicamentos diariamente y varias veces durante el día por períodos prolongados, como condiciones crónicas que incluyen asma, epilepsia, deficiencias inmunes, trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH), leucemia, afecciones cardíacas y también niños con otitis media recurrente, infección del tracto respiratorio superior y en aquellos pacientes con historia de fiebre reumática y otras alteraciones, donde se presentan regímenes de antibióticos durante un período prolongado . Por lo tanto, los niños con enfermedades crónicas están expuestos a una mayor carga de azúcar de los medicamentos orales que los niños sanos lo que conduce a un mayor riesgo de desarrollar caries como un efecto secundario del tratamiento para su condición médica.<sup>(14,22)</sup>

#### 5. Deterioro de la higiene bucal

Menezes et al. realizaron un estudio a 111 madres, a las cuales se les realizó una encuesta relacionada a la asociación de medicamentos pediátricos con caries dental y con el cuidado de la higiene oral. “Los resultados de las encuestas reportaron que el 40.7% no sabían del contenido de azúcar en las formulaciones medicamentosas, el 40.55% mencionaron no proporcionar higiene bucal después de la administración de un medicamento, el 81.1% nunca habían recibido ninguna indicación de la importancia de proporcionar higiene bucal después de la administración de un medicamento”.

Bigéard menciona que el riesgo a desarrollar caries dental está asociado al uso crónico de medicamentos aumenta cuando se evidencia una higiene deficiente de la cavidad bucal en los niños con acumulación de placa dentaria.



Hunter et al. evaluaron la demanda del consumo de medicinas libres de azúcar en Inglaterra en un Hospital Pediátrico en Gales; se consideró a 240 padres, donde se les aplicaron encuestas, y reportaron que muchos de los padres habían comprado medicamentos sin azúcar por recomendación de un vendedor farmacéutico más no por la recomendación de su médico, concluyen así que los profesionales de la salud deberían considerar la prescripción de medicamentos libres de azúcar.<sup>(14)</sup>

### 3.5 Grupo de medicamentos pediátricos de mayor uso

**3.5.1 Antitusivos:** Es importante destacar, que son los medicamentos con mayor facilidad de adquisición para su consumo, por medicación u automedicación.<sup>(23)</sup> Normalmente son utilizados en afecciones respiratorias.

Se realizaron estudios de acidez y de pH, donde se observó que, el pH de los antitusivos, es bastante bajo, incluso por debajo del valor crítico de 5,5. Uno de los medicamentos (Mucolin®) presentó un pH extremadamente bajo de 2,65. Estudios brasileños anteriores han demostrado que varios jarabes pediátricos presentan un pH endógeno por debajo del pH crítico de 5,5, por lo tanto, debido a su bajo pH, estos medicamentos antitusivos pueden causar erosión dental, especialmente después de un contacto prolongado con la superficie del esmalte.<sup>(23,24)</sup>

Con respecto a la acidez, Fluimucil® y Ambroxol® presentaron, respectivamente valores bajos de acidez. Algunos estudios han demostrado que el contenido de azúcar en estos medicamentos pediátricos osciló entre el 12,0% y el 54,87%. “La cantidad de azúcar presente en Mucolan, Fluibron, Mucolit y Mucolin, según lo determinado por la escala de Brix, fue superior al 40%”, se concluyó, que estos medicamentos mencionados pueden aumentar el riesgo de caries dental por su contenido de azúcar y erosión dental por el contenido de ácidos.<sup>(23)</sup>



## CONSUMO DE MEDICAMENTOS POR VÍA ORAL Y SU ASOCIACIÓN CON LA CARIES DENTAL EN NIÑOS.



**3.5.2 Antiasmáticos:** El asma es una enfermedad crónica común. La Organización Mundial de la Salud (OMS) considera el asma como la enfermedad respiratoria crónica más importante de la infancia.<sup>(25)</sup>

“Se realizó un estudio transversal en el Departamento de Asma y Alergia del Children's Medical Center en Teherán, Irán, donde se utilizaron 85 niños de entre tres y 12 años. Los participantes y sus padres fueron entrevistados primero y los datos fueron recolectados mediante cuestionarios y un odontólogo calificado examinó a todos los niños y registró el estado de la mucosa oral, la oclusión y la cantidad de dientes cariados, faltantes”

Se obtuvo como resultado que de las tres formas de medicamentos para el asma (jarabe, tabletas, aerosol), el 34.1% usó una forma, el 50.6% usó dos y el 12.9% usó las tres formas. Alrededor del 49.4% tenía un historial de uso de medicamentos para el asma durante más de un año y el 34% de los pacientes usaban estos medicamentos durante más de dos años.<sup>(25)</sup>

La duración del asma no tuvo ningún efecto sobre la gravedad de la caries dental en el estudio. “Este hallazgo está de acuerdo con el de Eloot et al, que muestra que la duración del asma y el consumo de drogas no afectó el riesgo de desarrollo de caries. Boskabady et al, tampoco encontraron ninguna correlación significativa entre la caries dental y la duración de la enfermedad en pacientes asmáticos”.<sup>(25)</sup>

Los pacientes con asma bronquial se ven afectados tanto por la enfermedad como por el fármaco. Varias formas de medicación juegan un papel importante. Conolly et al. sugirió que la disminución del pH de la saliva y la placa en los asmáticos fue causada por el fármaco y no por la enfermedad. “Kargul et al. declaró que el bajo pH en los asmáticos se debe al uso de un inhalador. Una gran proporción de fármaco inhalado se retiene en la orofaringe, variando desde el 80% con un inhalador de dosis medida y el 60% con un inhalador de polvo seco con tubo de extensión. Además, algunos inhaladores



## CONSUMO DE MEDICAMENTOS POR VÍA ORAL Y SU ASOCIACIÓN CON LA CARIES DENTAL EN NIÑOS.



de polvo seco contienen azúcar para que el paciente pueda tolerar el sabor del medicamento cuando se administra. La inhalación oral frecuente de azúcar combinada con una disminución en la tasa de flujo salival y una disminución en el pH de la saliva puede contribuir a aumentar la caries”. Ryberg et al. sugirieron que los cambios en la secreción de saliva y la síntesis de proteínas salivales son causados por el medicamento utilizado para el tratamiento y demostraron que el aumento de la caries se asocia con el uso de agonistas  $\beta$  2, lo que conduce a una reducción del flujo salival.<sup>(26)</sup>

“Los niños en el grupo asmático con edades entre 6 y 10 años tuvieron una prevalencia de caries significativamente mayor en comparación con el grupo control a la misma edad. Hubo una correlación negativa entre la duración de la medicación y el pH salival y una correlación positiva entre la duración de la enfermedad y los niveles salivales de *S. mutans* en los asmáticos”.<sup>(27)</sup>

**3.5.3 Antiepilépticos:** La epilepsia afecta a un 0,5-1% de la población en general. Se describe como un trastorno del (SNC) caracterizado por la repetición de dos o más crisis epilépticas en ausencia de una causa inmediata aguda identificable que la provoque. Se presentan dos picos, uno en la infancia y otro en la vejez, y la crisis epiléptica es una manifestación clínica, ya sea motora, sensitiva, sensorial, psíquica u otras, secundaria a una descarga anormal, sincronizada y excesiva de neuronas corticales; suele tratarse de episodios bruscos, breves, paroxísticos y autolimitados.<sup>(28)</sup>

Se ha encontrado que los pacientes con epilepsia sufren una mayor tasa de caries dental debido a la multitud de factores, como las prácticas de higiene bucal deficientes, la falta de visitas a los dentistas, la falta de comportamiento preventivo, los hábitos dietéticos incorrectos entre otros; y los medicamentos antiepilépticos pueden actuar como un factor de riesgo adicional en el desarrollo de caries.<sup>(29)</sup>



## CONSUMO DE MEDICAMENTOS POR VÍA ORAL Y SU ASOCIACIÓN CON LA CARIES DENTAL EN NIÑOS.



Los niños que tomaban fenitoína para el tratamiento de la epilepsia tenían una probabilidad 2,55 veces mayor de sufrir de caries dental que los que no tenían LOM (medicación oral líquida), lo cual fue altamente significativo.<sup>(29)</sup>

Los medicamentos antiepilépticos tienen efectos en la cavidad oral como hiperplasia gingival, xerostomía, propiciando la disminución de los niveles de varias proteínas salivales, tales como la IgA y cistatinas, presentes en la protección de la cavidad oral, induciendo a la caries dental. (30)

**3.5.4 Antirretrovirales:** “El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) es un lentivirus de la familia Retroviridae, causante del Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA). Su característica principal consiste en un periodo de incubación prolongado que desemboca en enfermedad después de varios años”.<sup>(31)</sup>

El TAR (tratamiento con antirretrovirales) es el pilar principal en el tratamiento de las personas con el VIH. Intervenir temprano puede prevenir el daño al sistema inmune y potencialmente retrasar la diseminación de la infección. El TAR combinado se recomienda para todos los bebés, niños y adolescentes que cumplen con los criterios de tratamiento. Una desventaja aparte de la administración de los antirretrovirales, es que los pacientes reciben múltiples dosis de varios medicamentos todos los días, así como antibióticos profilácticos y vitaminas suplementarias, en casos de infección, se puede administrar terapia múltiple, con dos o más medicamentos antirretrovirales, junto con un antibacteriano y/o antifúngico. Estos medicamentos están disponibles en forma de suspensiones, soluciones, jarabes y tabletas para administración oral.

Entre los antirretrovirales ya estudiados e investigados tiene un pH entre 2.27 a 7.98, los medicamentos antirretrovirales (zidovudina y sulfato de abacavir) tuvieron un pH por debajo del nivel crítico (3,55 y 3,93,



## CONSUMO DE MEDICAMENTOS POR VÍA ORAL Y SU ASOCIACIÓN CON LA CARIES DENTAL EN NIÑOS.



respectivamente) al igual que son los antirretrovirales con mas sacarosa como excipiente (Figura 12).<sup>(32)</sup>

Sl. no.	Ingrediente farmacológico	Nombre comercial	Forma disponible	Modo de acción	pH	Acidez titulable (mmol)
1.	Zidovudin	Retrovir	Jarabe	Antirretroviral	2.27	0.01
2.	Stavudine	Stadine	Jarabe	Antirretroviral	6.28	0.14
3.	Lamivudina	Epivir	Solución	Antirretroviral	5.21	0.21
4.	Nevirapina	Nevir	Jarabe	Antirretroviral	4.39	0.12
5.	Didanosina	Didanosina	Solución	Antirretroviral	7.98	0.34
6.	Amprenavir	Agenerase	Solución	Antirretroviral	5.56	0.21
7.	Abacavir	Ziagen	Solución	Antirretroviral	3.24	0.11
8.	Ritonavir	Norvir	Solución	Antirretroviral	4.54	0.18

*Figura 12. Antirretrovirales de mayor uso.*<sup>(32)</sup>

**3.5.5 Antibióticos:** Dasanayake et al. mostraron una relación mayor de “*Streptococcus mutans* en niños que tomaron antibióticos durante el período considerado el más crítico para adquirir estas bacterias, que es entre un año y medio a tres años de edad, en comparación con niños que no tomaron antibióticos en el mismo período”.

Dentro de las investigaciones, se realizó una con una muestra de 29 antibióticos líquidos disponibles en el mercado brasileño para este estudio, a partir de una lista de referencias registrado en la Agencia Nacional de Vigilancia de la Salud.

Como resultados se encontraron, que de “las 29 formulaciones, la sacarosa estaba presente en 24 de ellas (83%), sin embargo, de acuerdo con



## CONSUMO DE MEDICAMENTOS POR VÍA ORAL Y SU ASOCIACIÓN CON LA CARIES DENTAL EN NIÑOS.



las etiquetas del medicamento, solo 15 antibióticos (52%) presentaron azúcares y solo cuatro de ellos especificaron la concentración de azúcar. Ninguno de los antibióticos contenía glucosa y fructosa. Solo cinco antibióticos (17%) no tenían azúcar. El sorbitol estaba presente en sólo una medicina (3%)”.

Dos antibióticos (11%) presentaron valores de pH básicos de 9.7 y 10.8, mientras que los otros tuvieron valores de pH que van de 4.1 a 6.9. De los 29 antibióticos analizados (52%) presentaron un pH inferior al valor crítico para la disolución de hidroxiapatita (pH 5,5).

Los antibióticos pueden presentar un potencial erosivo debido a la presencia de ácidos en sus formulaciones, pH bajo, acidez. Es importante saber que la mayoría de los antibióticos, tiene una alta concentración de sacarosa y esto puede ser un problema, ya que como se ha mencionado, es el contenido o edulcorante mas cariogénico.<sup>(33)</sup>

### 3.6 Medidas preventivas.

Se espera que los médicos interesados y los demás cuidadores primarios, conozcan el riesgo de discrepancia en la salud oral debido al uso incesante de medicamentos pediátricos.

Es necesario centrarse en la prevención de la caries dental durante las visitas pediátricas de niños, educando y motivando a los padres, sobre la importancia de las prácticas de higiene oral y la conciencia sobre los medicamentos que contienen azúcar.<sup>(14,34)</sup>

Las prácticas de higiene oral deben incluir un cepillado regular con pasta de dientes que contenga fluoruro óptimo para prevenir la caries dental. Se debe insistir en la higiene oral para todos los niños que toman medicamentos endulzados, después de cada dosis de medicamento como un paso primario para minimizar el riesgo de caries y erosión dental, ya sea la utilización de un cepillo o una gasa húmeda, para remover los residuos del



## CONSUMO DE MEDICAMENTOS POR VÍA ORAL Y SU ASOCIACIÓN CON LA CARIES DENTAL EN NIÑOS.



medicamento impregnados en los dientes. Se debe alentar a los pacientes a tomar sus medicamentos a la hora de comer solamente, o si no fuera el caso, en cada toma de medicamento tomar agua para modificar el pH y evitar beber medicamentos antes de acostarse, especialmente debido a la disminución del aclaramiento oral durante la noche. Los odontopediatras deben asegurarse de que los padres busquen cuidado bucal preventivo regular para sus hijos y sigan las recomendaciones de higiene oral rutinarias después de cada dosis de medicamento.<sup>(14)</sup>





## CONCLUSIONES

A pesar de los avances tecnológicos y la disponibilidad de múltiples y novedosos sustitutos del azúcar, muchos productos en el mercado continúan incluyendo edulcorantes con potencial cariogénico; la industria farmacéutica necesita ser más consciente de este problema, y si así fuera el caso, se debería buscar la forma de que los fabricantes de los medicamentos indicaran explícitamente el propósito de un agente edulcorante, la concentración de azúcar en cada medicamento y los efectos adversos de dichos medicamentos.

Una problemática que se encontró en la mayoría de los artículos reportados sobre este tema, es que los padres o tutores son los encargados del procedimiento de limpieza bucal de los niños, y desconocen que los medicamentos administrados por vía oral que no son removidos después de la toma, pueden ocasionar caries, y siempre han tenido la idea de que los dientes afectados se encuentran en ese estado a causa del uso continuo de los medicamentos, pero no conocen cómo y por qué se afectan. Con base en la educación y concientización de los padres o tutores, se podrá prevenir este factor de riesgo, con mayor razón en niños con enfermedades crónicas, ya que es el grupo con mayor riesgo de incidencia a caries.

De igual manera, no existen avances en cuanto a la promoción de la salud bucodental con medidas preventivas por parte de los profesionales de la salud, especialmente los odontólogos, ya que éstos son los encargados de promocionar diferentes medidas de prevención y deberían evitar este factor de riesgo. Una forma de contrarrestar este problema, sería con la utilización de un recetario médico, donde se especificaran las medidas preventivas a realizar después de cada toma del medicamento, así se podría informar de las consecuencia en la cavidad bucal del uso indiscriminado de los medicamentos en presentación líquida especialmente en niños.



## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lorenzo-Velázquez B 1901-1985., Lorenzo Fernández P de. Farmacología básica y clínica [Internet]. Médica Panamericana; 2008 [cited 2018 Aug 24]. Available from: <https://www.medicapanamericana.com/Libros/Libro/3987/Velazquez-Farmacologia-Basica-y-Clinica.html>
2. Goodman LS (Louis S, Brunton LL, Chabner B, Knollmann BC. Goodman & Gilman's pharmacological basis of therapeutics. [Internet]. McGraw-Hill; 2011 [cited 2018 Aug 24]. 2084 p. Available from: [https://www.laleo.com/goodman-and-gilmans-the-pharmacological-basis-of-therapeutics-p-8620.html?gclid=Cj0KCQjw2f7bBRDVARIsAAwYBBtNFGP0wqUtjkBpBSJP8gDHK2VDcTtHkSmrTHCB0vNIBW75pDE3GVAaArRvEALw\\_wcB](https://www.laleo.com/goodman-and-gilmans-the-pharmacological-basis-of-therapeutics-p-8620.html?gclid=Cj0KCQjw2f7bBRDVARIsAAwYBBtNFGP0wqUtjkBpBSJP8gDHK2VDcTtHkSmrTHCB0vNIBW75pDE3GVAaArRvEALw_wcB)
3. LA FARMACOLOGÍA CLÍNICA Lección B DE, Brage Serrano Isabel Trapero Gimeno Ricardo Brage Isabel Trapero -Farmacología -Lección R. Farmacocinética UNIDAD I [Internet]. 2009 [cited 2018 Aug 24]. Available from: <http://ocw.uv.es/ciencias-de-la-salud/farmacologia-clinica-aplicada-a-la-enfermeria/leccion3.farmacocinetica.pdf>
4. Talevi A, Quiroga P, Esperanza M. Procesos biofarmacéuticos Su relación con el diseño de formas farmacéuticas y el éxito de la farmacoterapia [Internet]. Editorial de la Universidad de La Plata. 2016 [cited 2018 Aug 26]. 78-113 p. Available from: [http://sedici.unlp.edu.ar/bitstream/handle/10915/51907/Documento\\_completo.pdf-PDFA.pdf?sequence=1](http://sedici.unlp.edu.ar/bitstream/handle/10915/51907/Documento_completo.pdf-PDFA.pdf?sequence=1)
5. Guyton y Hall. Tratado de fisiología medica [Internet]. 12a ed. 2011 [cited 2018 Aug 26]. 53 p. Available from:



## CONSUMO DE MEDICAMENTOS POR VÍA ORAL Y SU ASOCIACIÓN CON LA CARIES DENTAL EN NIÑOS.



<http://ual.dyndns.org/biblioteca/fisiologia/Pdf/Unidad 02.pdf>

6. Espinosa Meléndez MT. Farmacología y terapéutica en odontología : fundamentos y guía práctica [Internet]. Editorial Médica Panamericana; 2012 [cited 2018 Sep 2]. Available from: <https://www.medicapanamericana.com/Libros/Libro/5119/eBook-Farmacologia-y-Terapeutica-en-Odontologia.html>
7. Sistemas Orgánicos I: Apuntes de Farmacocinética Profesor: David Villar FARMACOCINETICA I. Introducción II. Fases de la farmacocinética (ADME) [Internet]. [cited 2018 Sep 2]. Available from: [http://aprendeonline.udea.edu.co/lms/moodle/pluginfile.php/269514/mod\\_resource/content/2/introduccion/APUNTES-FARMACOCINETICA-MARZO-2013.pdf](http://aprendeonline.udea.edu.co/lms/moodle/pluginfile.php/269514/mod_resource/content/2/introduccion/APUNTES-FARMACOCINETICA-MARZO-2013.pdf)
8. Newbrun E. Cariología [Internet]. Limusa; 1984 [cited 2018 Sep 14]. 396 p. Available from: <https://www.abebooks.com/CARIOLOGÍA-NEWBRUN-Ernest-Editorial-Limusa-México/11385528378/bd>
9. Guedes-Pinto AC, Bonecker MJS, Rodrigues CRMD, Crivello Junior O. Odontopediatría [Internet]. Santos; 2011 [cited 2018 Sep 14]. Available from: <https://latam.casadellibro.com/libro-fundamentos-de-odontologia-odontopediatria/9788572888684/5382026>
10. Barbería Leache E. Odontopediatría [Internet]. Masson; 2001 [cited 2018 Sep 14]. Available from: <https://www.laleo.com/odontopediatria-p-6823.html>
11. Boj R J CM. Odontopediatría, La evolución del niño al adulto joven. In: 1° edición. Ripano; 2011.
12. OPS/OMS | Salud Oral [Internet]. [cited 2018 Sep 14]. Available from: [https://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_content&view=article&id=1127:oral-health-program&Itemid=610&lang=es](https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=1127:oral-health-program&Itemid=610&lang=es)



## CONSUMO DE MEDICAMENTOS POR VÍA ORAL Y SU ASOCIACIÓN CON LA CARIES DENTAL EN NIÑOS.



13. Jesús M, Noriega A, Karakowsky L, De Revisión A. Caries de la infancia temprana PERINATOLOGÍA Y REPRODUCCIÓN HUMANA [Internet]. 2009 [cited 2018 Sep 23]. Available from: [www.medigraphic.com](http://www.medigraphic.com)[www.medigraphic.org.mx](http://www.medigraphic.org.mx)
14. Al Humaid J. Sweetener content and cariogenic potential of pediatric oral medications: A literature. Int J Health Sci (Qassim) [Internet]. 2018 [cited 2018 Sep 23];12(3):75–82. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29896075>
15. Fabiano V, Mameli C, Zuccotti GV. Paediatric pharmacology: Remember the excipients. Pharmacol Res [Internet]. 2011 May 1 [cited 2018 Sep 27];63(5):362–5. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1043661811000168?via%3Dihub>
16. Winnick S. How Do You Improve Compliance? Pediatrics. 2005 Jun 1;115(6):e718–24.
17. Canchignia Sánchez Raquel Sthefany. UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR FACULTAD DE ODONTOLOGÍA [Internet]. Universidad Central del Ecuador ; 2017 [cited 2018 Sep 25]. Available from: <http://www.dspace.uce.edu.ec/bitstream/25000/9245/1/T-UCE-0015-535.pdf>
18. Scheinin A, Mäkinen KK, Ylitalo K. Turku sugar studies. V. Final report on the effect of sucrose, fructose and xylitol diets on the caries incidence in man. Acta Odontol Scand [Internet]. 1976 [cited 2018 Sep 25];34(4):179–216. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/795260>
19. Fitch C, Keim KS. Position of the Academy of Nutrition and Dietetics: Use of Nutritive and Nonnutritive Sweeteners. J Acad Nutr Diet [Internet]. 2012 May 1 [cited 2018 Sep 25];112(5):739–58. Available



from:

[https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2212267212003255?  
via%3Dihub](https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2212267212003255?via%3Dihub)

20. Kakanur M, Nayak M, Patil SS, Thakur R, Paul ST, Tewathia N. Exploring the multitude of risk factors associated with early childhood caries. *Indian J Dent Res* [Internet]. 2017 [cited 2018 Sep 23];28(1):27–32. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28393814>
21. Alejandra A, Castañeda H, Cristina G, Moya A. Características y propiedades físico- químicas de la saliva: una revisión [Internet]. [cited 2018 Sep 30]. Available from: [http://revistas.ustabuca.edu.co/index.php/USTASALUD\\_ODONTOLOGI  
A/article/viewFile/1123/922](http://revistas.ustabuca.edu.co/index.php/USTASALUD_ODONTOLOGIA/article/viewFile/1123/922)
22. Universidad Central de Venezuela. Facultad de Odontología. *Acta odontológica venezolana*. [Internet]. Facultad de Odontología de la Universidad Central de Venezuela; [cited 2018 Sep 23]. Available from: <https://www.actaodontologica.com/ediciones/2009/1/art-23/>
23. Cavalcanti AL, Sousa RIM, Clementino MA, Vieira FF, Cavalcanti CL, Xavier AFC. Analysis of the Cariogenic and Erosive Potential of Pediatric Antitussive Liquid Oral Medications. *Tanzan J Health Res* [Internet]. 2012 May 24 [cited 2018 Sep 28];14(2). Available from: <http://www.ajol.info/index.php/thrb/article/view/74267>
24. Alessandro Leite Cavalcanti (1) LVF (2), ASB (2), FFV (3). pH, Titratable Acidity Acidity and Total Soluble Solid Content of Pediatric Antitussive Medicines. *www.ascro.net* [Internet]. 2008 [cited 2018 Oct 2]; Available from: <http://www.ascro.hr/index.php?id=397>
25. Heidari A, Seraj B, Shahrabi M, Maghsoodi H, Kharazifard MJ, Zarabian T. Relationship Between Different Types and Forms of Anti-Asthmatic Medications and Dental Caries in Three to 12 Year Olds. *J*



- Dent (Tehran) [Internet]. 2016 Aug [cited 2018 Sep 23];13(4):238–43.  
Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28127315>
26. Shashikiran ND, Reddy VVS, Raju PK. Effect of antiasthmatic medication on dental disease: dental caries and periodontal disease. J Indian Soc Pedod Prev Dent [Internet]. 2007 [cited 2018 Oct 3];25(2):65–8. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17660639>
27. ERSIN NK, GÜLEN F, ERONAT N, COGULU D, DEMIR E, TANAÇ R, et al. Oral and dental manifestations of young asthmatics related to medication, severity and duration of condition. Pediatr Int [Internet]. 2006 Dec [cited 2018 Oct 3];48(6):549–54. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17168972>
28. Fuertes B, López R, Gil P. Epilepsia. Tratado Geriatr para Resid. 2007;519–30.
29. Goyal A, Bhadravathi MC, Kumar A, Narang R, Gupta A, Singh H. Comparison of Dental Caries Experience in Children Suffering From Epilepsy with and without Administration of Long Term Liquid Oral Medication. J Clin Diagn Res [Internet]. 2016 Jun [cited 2018 Sep 23];10(6):ZC78-82. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27504416>
30. Guía P, Marcia D, Astudillo A, Autora S, Elizabeth P, Torres C. Cuidados para el manejo del paciente epiléptico en la consulta odontológica [Internet]. 2015 [cited 2018 Oct 3]. Available from:  
<http://dspace.udla.edu.ec/bitstream/33000/3977/1/UDLA-EC-TOD-2015-33%28S%29.pdf>
31. VIH-SIDA [Internet]. [cited 2018 Oct 3]. Available from:  
[http://www.censida.salud.gob.mx/descargas/biblioteca/documentos/Manual\\_VIHSIDA\\_vFinal\\_1nov12.pdf](http://www.censida.salud.gob.mx/descargas/biblioteca/documentos/Manual_VIHSIDA_vFinal_1nov12.pdf)



CONSUMO DE MEDICAMENTOS POR VÍA ORAL Y SU ASOCIACIÓN  
CON LA CARIES DENTAL EN NIÑOS.



32. Subramaniam P, Kumar K. Cariogenic potential of medications used in treatment of children with HIV infection. *Spec Care Dent* [Internet]. 2014 May 1 [cited 2018 Sep 25];34(3):127–30. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/scd.12041>
33. Valinoti AC, da Costa LC, Farah A, Pereira de Sousa V, Fonseca-Gonçalves A, Maia LC. Are Pediatric Antibiotic Formulations Potentials Risk Factors for Dental Caries and Dental Erosion? *Open Dent J* [Internet]. 2016 [cited 2018 Sep 25];10:420–30. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27583053>
34. Aparecida De Menezes V, Cavalcanti G, Mora C, Flávia A, Garcia G, Leal RB. Pediatric medicines and their relationship to dental caries Dentistry College of the Caruaruense Higher Education Association [Internet]. Vol. 46, Article Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences. 2010 [cited 2018 Sep 23]. Available from: <http://www.scielo.br/pdf/bjps/v46n1/18.pdf>