

BLOQUE I: Generalidades de la Farmacología Aplicada

1. Interacciones (Tema 4)

En los siguientes ejercicios propuestos aparecen dos fármacos:

Fármaco 1 (F1): El que toma el enfermo antes de la consulta odontológica

Fármaco 2 (F2): El que prescribe el odontólogo al paciente

Utilizando las herramientas vistas en el tema 4 para la búsqueda de interacciones, conteste a las siguientes preguntas para los casos propuestos:

- ¿Hay riesgo de interacción entre los fármacos prescritos?
- Si aparece interacción: ¿qué tipo de interacción será? Es decir, ¿cómo cambia el fármaco prescrito por el odontólogo el efecto del fármaco que ya estaba tomando el paciente? O bien, ¿cómo cambia el fármaco que ya estaba tomando el paciente el efecto del fármaco prescrito por el odontólogo?
- Si aparece interacción: ¿cuál es mecanismo que explica la interacción?

1.1. **F1:** Minulet® (75/30 µg comp.)

F2: Britapen® (500 mg cápsulas)

Minulet®: Etinilestradiol/gestodeno (G03AA anticonceptivo hormonal)

Britapen®: Ampicilina trihidrato (J01CA - Penicilinas con espectro ampliado)

- Sí, existe riesgo de interacción (Interacción MODERADA)
- Pérdida de eficacia del agente anticonceptivo con riesgo de embarazo no deseado
- Se rompe el ciclo enterohepático por desaparición de las bacterias intestinales con glucoronidasas tras el tratamiento antibiótico. ¡necesidad de método anticonceptivo alternativo durante el tratamiento antibiótico!

1.2. **F1:** Sintrom® (1 mg comprimidos)

F2: Aspirina® (500 mg comprimidos)

Sintrom®: Acenocumarol (antagonista de la Vit.K, anticoagulante)

Aspirina®: Acido acetilsalicílico (N02B - otros analgésicos y antipiréticos)

- Sí, existe riesgo de interacción (Interacción GRAVE)
- Aumento o potenciación del efecto anticoagulante del acenocumarol
- La aspirina, incluso a bajas dosis, pueden incrementar el riesgo de hemorragia en pacientes con anticoagulantes orales por inhibición de la agregación plaquetaria, prolongando el tiempo de sangrado.



1.3. **F1:** Atorvastatina Alter® (20mg comprimidos) **F2:** Klacid® (500mg comprimidos)

Atorvastatina Alter®: Estatina (C10AA - Inhibidores de la HMG CoA reductasa)

Klacid®: Claritromicina (macrólido, J01F - macrólidos, lincosamidas y estreptograminas)

- a) Sí, existe riesgo de interacción (Interacción GRAVE)
- b) Aumentan los niveles plasmáticos de atorvastatina con posible potenciación de su toxicidad → aumenta el riesgo de rabdomiolisis
- c) Algunos macrólidos inhiben el citocromo CYP450 3A4 elevando así los niveles plasmáticos de los inhibidores de la HMG CoA reductasa que son metabolizados por esa isoenzima

1.4. **F1:** Etanol

F2: Flagyl® (250 mg comprimidos)

Etanol

Flagyl®: Metronidazol (P01AB - Derivados del nitroimidazol)

- a) Sí, existe riesgo de interacción (Interacción MODERADA)
- b) Acumulación de acetaldehído tras la ingesta de alcohol (efecto “antabus”: enrojecimiento de la cara, dolor de cabeza, náuseas, vómitos...)
- c) Inhibición de la aldehído deshidrogenasa por el metronidazol. Tras la ingesta de etanol se acumulará acetaldehído desencadenándose el efecto “antabus”

1.5. **F1:** Sintrom® (1 mg comprimidos)

F2: Fluconazol Bexal® (150mg cápsulas)

Sintrom®: Acenocumarol (antagonista de la Vit.K, anticoagulante)

Fluconazol Bexal®: Fluconazol (J02A – antimicótico para uso sistémico)

- d) Sí, existe riesgo de interacción (Interacción GRAVE)
- e) Aumento o potenciación del efecto anticoagulante del acenocumarol
- f) El fluconazol es un potente inhibidor enzimático. Al inhibir los citocromos CYP450 2C19 y 3A4, los cuales son responsables del metabolismo del acenocumarol, aumentarán las concentraciones plasmáticas del mismo y, por tanto, su efecto anticoagulante.



2. Reacciones adversas y Farmacovigilancia (Temas 3 y 5)

M.E. ingresa en el servicio de Urgencias del Hospital Universitario de Cruces tras sufrir un infarto agudo de Miocardio. Tras estabilizarla se le pauta el siguiente tratamiento farmacológico:

- Efient 10 mg (1 comprimido /desayuno)
- Atorvastatina 40 mg (1 comprimido/cena)
- Ramipril 5 mg (1 comprimido/desayuno)
- Emconcor 2,5 mg (1 comprimido/desayuno)
- Seguril 40 mg (1 comprimido/desayuno)
- Acido acetilsalicílico (1 comprimido/desayuno)
- Omeprazol 20 mg ((1 cápsula/24h)
- Vernies 0,4mg (a demanda)

Pasados unos días tras la hospitalización la paciente refiere mucho dolor en dientes y gingivitis. Se le retira el efient y la paciente mejora.

Responda a las siguientes preguntas:

- a) Indique de los fármacos administrados: grupo farmacológico y mecanismo de acción, utilidad terapéutica y reacciones adversas (especialmente las relacionadas con la cavidad oral)

Efient®: prasugrel, inhibidor de la agregación plaquetaria.

Mecanismo de acción: es un inhibidor de la agregación y la activación plaquetaria a través de la unión irreversible de su metabolito activo a la clase P2Y de los receptores ADP de las plaquetas.

Utilidad terapéutica: Efient, co-administrado con ácido acetilsalicílico (AAS), está indicado para la prevención de eventos aterotrombóticos en pacientes adultos con síndrome coronario agudo sometidos a intervención coronaria percutánea (ICP) primaria o aplazada.

Reacciones adversas: La hemorragia es el efecto adverso más frecuente, incluyendo la hemorragia gingival

Atorvastatina: Inhibidor de la HMG-CoA reductasa

Mecanismo de acción: inhibe de forma competitiva la HMG-CoA reductasa, enzima que limita la velocidad de biosíntesis del colesterol e inhibe su síntesis en el hígado

Utilidad terapéutica: Hipercolesterolemia y prevención de la enfermedad cardiovascular

Reacciones adversas: Inflamación de las fosas nasales, dolor de garganta, sangrado por la nariz, reacciones alérgicas, aumento de los niveles de azúcar en la sangre, cefalea, náuseas, estreñimiento, gases, indigestión, diarrea, dolor en las articulaciones y músculos



Ramipril: Inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA)

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

Utilidad terapéutica: Tratamiento de la hipertensión, prevención cardiovascular, tratamiento de la enfermedad renal, insuficiencia cardiaca sistémica y prevención secundaria tras un IAM.

Reacciones adversas: Tos seca persistente y reacciones derivadas de la hipotensión. Graves: Angioedema, hiperpotasemia, insuficiencia renal o hepática, pancreatitis, reacciones cutáneas severas, neutropenia/agranulocitosis. Efectos adversos en piel.

Emconcor®: Bisoprolol. Betabloqueante

Mecanismo de acción: Bloquea selectivamente los receptores beta1 adrenérgicos cardíacos. Como consecuencia bisoprolol reduce la frecuencia cardiaca y el volumen latido, y por tanto el gasto cardiaco y el consumo de oxígeno. En la administración crónica disminuyen las resistencias vasculares periféricas que se ven aumentadas al inicio.

Utilidad terapéutica: Tratamiento de la insuficiencia cardiaca crónica estable, con función ventricular sistólica izquierda reducida junto con inhibidores de la ECA y diuréticos, y de manera opcional con glucósidos cardíacos.

Reacciones adversas: Cansancio, debilidad, mareos, dolor de cabeza, sensación de frío o entumecimiento en manos o pies, hipotensión, náuseas, vómitos, diarrea o estreñimiento.

Seguril®: Furosemida. Diurético de techo alto

Mecanismo de acción: diurético del asa que produce una diuresis de instauración rápida y corta duración. La furosemida bloquea el sistema de co-transporte de Na+K+2Cl-. La acción diurética resulta de la inhibición de la resorción de cloruro sódico en el asa de Henle. Como resultado la fracción de excreción de sodio puede alcanzar el 35% de la filtración glomerular de sodio.

Utilidad terapéutica: Edema asociado a insuficiencia cardiaca congestiva, cirrosis hepática (ascitis), y enfermedad renal, incluyendo síndrome nefrótico (tiene prioridad el tratamiento de la enfermedad básica). Edemas subsiguientes a quemaduras. Hipertensión arterial leve y moderada.

Reacciones adversas: alteraciones electrolíticas, deshidratación e hipovolemia. Hiponatremia. Aumento del volumen de orina.

Acido acetilsalicílico: A la dosis prescrita, agente antiagregante plaquetario

Mecanismo de acción: inhibe la formación del tromboxano A2, por la acetilación de la ciclooxigenasa de las plaquetas. Este efecto antiagregante es irreversible durante la vida de las plaquetas.

Utilidad terapéutica: Infarto de miocardio o reinfarto de miocardio en pacientes con angina de pecho inestable y para prevenir la recurrencia del mismo en pacientes con historia de infarto de miocardio. Prevención de la oclusión del by pass aortocoronario. Tromboflebitis, flebotrombosis y riesgo de trombosis arteriales. Tromboembolismo post-operatorio en pacientes con prótesis vasculares biológicas o con shunts arteriovenosos. Tratamiento de ataques isquémicos transitorios en varones con isquemia cerebral transitoria para reducir el riesgo de accidente cerebrovascular. Estas indicaciones requieren siempre un control médico.

Reacciones adversas: Tendencia al sangrado incluyendo gingivorragias



Omeprazol: Inhibidor de la bomba de protones

Mecanismo de acción: Reduce la secreción de ácido gástrico a través de un mecanismo de acción altamente selectivo. Es un inhibidor específico de la bomba de protones en la célula parietal.

Utilidad terapéutica: Tratamiento de úlceras duodenales. Prevención de la recidiva de úlceras duodenales. Tratamiento de úlceras gástricas. Prevención de la recidiva de úlceras gástricas. En combinación con antibióticos apropiados, erradicación de *Helicobacter pylori* (H. Pylori) en úlceras pépticas. Tratamiento de úlceras gástricas y duodenales asociadas a los AINEs. Prevención de úlceras gástricas y duodenales asociadas a los AINEs en pacientes de riesgo. Tratamiento de la esofagitis por reflujo. Control a largo plazo de la enfermedad por reflujo gastroesofágico curada. Tratamiento de la enfermedad por reflujo gastroesofágico sintomática. Tratamiento del síndrome de Zollinger-Ellison.

Reacciones adversas: diarrea, estreñimiento, dolor abdominal, náuseas/vómitos y flatulencia. En casos aislados, sequedad de boca, estomatitis y candidiasis gastrointestinal.

Vernies®: Nitroglicerina. Nitrato orgánico vasodilatador

Mecanismo de acción: Relajación de la musculatura lisa vascular

Utilidad terapéutica: Tratamiento de los ataques agudos de angina de pecho. Tratamiento de la angina de pecho asociada con insuficiencia coronaria. Prevención de los ataques de angina de pecho, si se emplea antes de emprender una actividad física o bien cuando el paciente, por propia experiencia, ya conoce aquellas situaciones que pueden provocarle una crisis anginosa aguda.

Reacciones adversas: Hipotensión ortostática. Dolor de cabeza, mareos, somnolencia

- b) ¿Hay alguna relación entre la sintomatología descrita y el tratamiento farmacológico?

El prasugrel (Efient®) es un antiagregante plaquetario que se coadministra con el AAS, para la prevención de eventos aterotrombóticos en pacientes adultos con síndrome coronario agudo o infarto de miocardio con elevación del segmento. Entre sus reacciones adversas cabe destacar su efecto hemorrágico, entre los que se incluye la hemorragia gingival, riesgo que aumenta cuando se administra concomitantemente con AAS, como es el caso de este paciente. De hecho, al suspender este tratamiento la reacción adversa desaparece, poniendo de manifiesto una relación entre la toma del fármaco y la aparición del efecto adverso.

- c) Indique la pauta a seguir, ¿existe algún tratamiento para paliar la reacción adversa? ¿hay alguna alternativa?

Para evitar la reacción adversa lo adecuado sería la retirada del Effient y tener cuidado a la hora de cepillarse los dientes por la predisposición de las encías a la hemorragia gingival causada por el fármaco.

Cuando aparece un caso de hemorragia gingival profusa, como en este caso, lo ideal es que la dosificación de los fármacos antiagregantes sea modificada, o



incluso se suspenda la doble antiagregación, retirando uno de los dos fármacos antiagregantes, tal y como se ha decidido con este paciente.

- d) La reacción adversa descrita en este caso fue registrada en el Servicio de Farmacovigilancia. ¿Cuál es el sistema más eficaz para la notificación voluntaria? ¿cuáles son las principales ventajas de este sistema?

El sistema más eficaz de notificación voluntaria es la TARJETA AMARILLA a través de la cual se notifican sospechas de reacciones adversas. Los datos mínimos que se deben cumplimentar son:

Identificación del paciente: nombre, edad, peso

Medicamentos: dosis diaria, vía, fecha comienzo/fin, automedicación, motivo de prescripción, marca

En la tarjeta amarilla se deben recoger los datos de todos los medicamentos que esté tomando el paciente, a pesar de tener la sospecha de uno como causante de la reacción adversa.

Reacción/es, en este caso el sangrado gingival: descripción, fecha comienzo/fin y desenlace (valorar gravedad)

Observaciones: datos de laboratorio, alergias, pruebas radiológicas

Identificación del notificador: nombre, dirección, teléfono y fecha

Casillas adicionales: permiten solicitar más ejemplares e información adicional sobre el caso

Las ventajas principales de este sistema son:

Es un método sencillo

Cubre toda la población y a todos los medicamentos

Rápidez en la detección

Detección RA poco frecuentes

No interfiere con ámbito de prescripción

- e) Siguiendo los criterios del Servicio de Farmacovigilancia (Tema 5), ¿cuál es la relación de causalidad para el medicamento Efient? Teniendo en cuenta los 5 criterios que se proponen establece la relación de causalidad entre el fármaco y la reacción adversa descrita

1.- Cronología entre el comienzo del tratamiento y reacción adversa



Compatible: +2

La reacción adversa (dolor de dientes y gingivitis) aparece tras unos días de iniciarse el tratamiento

II.- Criterio bibliográfico

Conocida en la literatura de referencia: +2

III.- Evolución tras la retirada del fármaco

Mejora con la retirada: +2

IV.- Efecto de la readministración

No hay reexposición, no hay información: 0

V.- Existencia de causas alternativas

Verosimilitud parecida para el medicamento y otras causas (AAS también puede producirlo): -1

PUNTUACIÓN TOTAL: +5, por lo tanto la relación de causalidad entre Efiend y el sangrado gingival es POSIBLE.

3. Análisis de un ensayo clínico (Tema 6)

Lea detenidamente el siguiente artículo y responda a las preguntas planteadas: Torres-Lagares D, Serrera-Figallo MÁ, Machuca-Portillo G, Corcuera-Flores JR, Machuca-Portillo C, Castillo-Oyagüe R, Gutiérrez-Pérez JL. Cardiovascular effect of dental anesthesia with articaine (40 mg with epinefrine 0,5 mg % and 40 mg with epinefrine 1 mg%) versus mepivacaine (30 mg and 20 mg with epinefrine 1 mg%) in medically compromised cardiac patients: a cross-over, randomized, single blinded study. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2012 Jul 1;17(4).

http://www.medicinaoral.com/pubmed/medoralv17_i4_p655.pdf

a) ¿Se trata de un estudio observacional o experimental?

Es un estudio experimental porque se trata de un ensayo clínico

b) ¿Cuál es el objetivo del estudio?

Comparar el perfil de seguridad cardiovascular de dos anestésicos odontológicos (articaína y mepivacaína) usados en tratamientos periodontales en pacientes cardiovasculares

c) ¿Se realiza asignación aleatoria de los sujetos (randomización)?

Sí, los tratamientos que se estudian en el ensayo clínico son distribuidos al azar



d) ¿Es un estudio simple ciego o doble ciego?

El ensayo clínico es doble ciego, puesto que el sujeto y el odontólogo desconocen la asignación de los tratamientos

e) ¿Es un ensayo clínico con grupos cruzados?

Sí, los pacientes reciben todos los tratamientos testados en el ensayo clínico

4. Estudios observacionales en Odontología (Tema 7)

4.1. De 6328 mujeres postmenopaúsicas que padecían osteoporosis con alto riesgo de fractura que fueron tratadas con bifosfonatos, 264 desarrollaron osteonecrosis mandibular. De las 8380 mujeres con osteoporosis del grupo control, 89 lo desarrollaron. ¿qué tipo de estudio es? Calcula la incidencia en ambos grupos y el riesgo relativo (RR) y explica su significado.

Es un estudio prospectivo de COHORTES

Bifosfonatos	Osteonecrosis mandibular	No osteonecrosis mandibular	TOTAL
Sí (expuestas)	264	6.064	6.328
No (no expuestas)	89	8.291	8.380
TOTAL	353	14.355	14.708

Incidencia expuestas = $264/6.328=0,042$

Incidencia no expuestas = $89/8.380=0,011$

RR= Incidencia expuestas/incidencia no expuestas = $0,042/0,011= 3,82$

Las mujeres tratadas con bifosfonatos tienen 3,82 veces más de probabilidades de sufrir una osteonecrosis mandibular que las no tratadas

4.2. En un estudio epidemiológico se les pregunta a 1000 personas con periodontitis sobre el consumo de alcohol a lo largo de su vida. Se realiza el mismo estudio con 1500 individuos sanos. De los que padecen periodontitis, 700 declaran haber consumido cantidades importantes de alcohol, mientras que en el grupo



de individuos sanos son 350 los que confiesan una ingesta elevada. ¿qué tipo de estudio es? Calcula el odds ratio (OR) y explica su significado.

Es un estudio retrospectivo de CASOS Y CONTROLES

Alcohol	Periodontitis	No periodontitis	TOTAL
Sí (expuestos)	700	350	1.050
No (no expuestos)	300	1.150	1.450
TOTAL	1.000	1.500	2.500

Odds expuestos = $700/350=2$

Odds no expuestos = $300/1.150=0,26$

OR= Incidencia expuestos/incidencia no expuestos = $2/0,26= 7,69$

El consumo de alcohol es un factor de riesgo para padecer periodontitis (los consumidores de alcohol tienen 7.69 veces más de probabilidad de padecer periodontitis que los astenios)

